

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MEPACT 4 mg pulveris infūziju dispersijas koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 4 mg mifamurtīda*.

Pēc pagatavošanas katrs suspensijas ml flakonā satur 0,08 mg mifamurtīda (mifamurtide).

*pilnībā sintētisks analogs *Mycobacterium sp.* šūnu sienas komponentam.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju dispersijas koncentrāta pagatavošanai i.

Balts vai pelēkbalts homogēns gabals vai pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

MEPACT indicēts bērniem, pusaudžiem un jauniešiem augstas malignitātes pakāpes rezecējamu nemetastātiskas osteosarkomas ārstēšanai pēc makroskopiski pilnīgas ķirurģiskas rezekcijas. To lieto kombinācijā ar vairāku zāļu pēcoperācijas ķīmijterapiju. Drošums un efektivitāte ir novērtēti pētījumos pacientiem, kuru vecums diagnozes noteikšanas laikā bija no 2 līdz 30 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar mifamurtīdu ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem, kuriem ir pieredze osteosarkomas diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā mifamurtīda deva visiem pacientiem ir 2 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma. Tā jālieto kā adjuvanta terapija pēc rezekcijas: divreiz nedēļā ar vismaz 3 dienu starplaiku 12 nedēļas, pēc tam vienreiz nedēļā vēl 24 nedēļas, kopumā - 48 infūzijas 36 nedēļu laikā.

Īpašas pacientu grupas

Pieaugušie, vecāki par 30 gadiem

Osteosarkomas pētījumos neviens no pacientiem nebija 65 gadus vecs vai vecāks, un III fāzes randomizētā pētījumā tika iekļauti tikai pacienti vecumā līdz 30 gadiem. Tādēļ nav pietiekamu datu, lai ieteiktu MEPACT lietošanu pacientiem, kas vecāki par 30 gadiem.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Viegliem līdz vidēji smagiem nieru (kreatinīna klīrenss (CrCL) ≥ 30 ml/min) vai aknu (klase A vai B pēc *Child-Pugh*) darbības traucējumiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz mifamurtīda farmakokinētiku, tādēļ šiem pacientiem nav nepieciešama devas pielāgošana. Tomēr, ņemot vērā, ka mifamurtīda farmakokinētikas mainība personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir lielāka (skatīt 5.2. apakšpunktu), un to, ka drošības dati pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti, ieteicams ievērot piesardzību, nozīmējot mifamurtīdu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Tā kā nav pieejami mifamurtīda farmakokinētikas dati pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību, nozīmējot mifamurtīdu šiem pacientiem. Ieteicama nepārtraukta nieru vai aknu darbības kontrole, ja mifamurtīdu lieto pēc ķīmijterapijas, līdz visas terapijas beigām.

Pediātriskā populācija < 2 gadu vecums

Mifamurtīda lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

MEPACT ievada intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā.

MEPACT **nedrīkst** ievadīt bolus injekcijas veidā.

Ieteikumus par zāļu šķīdināšanu, filtrēšanu ar tam paredzēto filtru un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība uz aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana kopā ar ciklosporīnu vai citiem kalcineirīna inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana kopā ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL, ciklooksigenāzes inhibitoriem) lielās devās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Respiratorā distresa sindroms

Pacientiem ar astmu vai citām hroniskām obstruktīvām plaušu slimībām anamnēzē ir jāapsver bronhodilatatoru profilaktiska lietošana. Diviem pacientiem ar iepriekš esošu astmu radās ar terapiju saistīts vieglas vai vidējas pakāpes respiratorais distress (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas smaga respiratorā reakcija, ir jāpārtrauc mifamurtīda lietošana un jāuzsāk atbilstoša terapija.

Neitropēnija

Mifamurtīda lietošana bieži bija saistīta ar pārejošu neitropēniju, parasti, lietojot kopā ar ķīmijterapiju. Neitropēniska drudža epizodes ir jākontrolē un atbilstoši jāārstē. Mifamurtīdu var lietot neitropēnijas periodos, bet šāds ar terapiju saistīts drudzis ir rūpīgi jākontrolē. Drudzis un drebuļi, kas ilgst ilgāk par 8 stundām pēc mifamurtīda ievadīšanas, jāizvērtē kā iespējamā sepse.

Iekaisuma reakcija

Retos gadījumos mifamurtīda lietošana saistīta ar izteiktām iekaisuma reakcijām, tajā skaitā perikardītu vai pleirītu. Tas ir jālieto piesardzīgi pacientiem ar autoimūnu reakciju, iekaisumu vai

citām kolagenozēm anamnēzē. Ārstēšanas laikā ar mifamurtīdu pacienti ir jākontrolē, vai tiem nerodas neparastas pazīmes vai simptomi, piemēram, artrīts vai sinovīts, kas liecina par nekontrolētām iekaisuma reakcijām.

Kardiovaskulārās slimības

Pacienti ar venozo trombozi, vaskulītu vai nestabiliem kardiovaskulāriem traucējumiem anamnēzē ir rūpīgi jākontrolē mifamurtīda lietošanas laikā. Ja simptomi nepazūd un saasinās, lietošana jāatliek vai jāpārtrauc. Dzīvniekiem, lietojot ļoti lielas devas, novēroja asiņošanu. Tā nav sagaidāma, lietojot ieteicamās devas, tomēr pēc pirmās devas un vēlreiz pēc vairākām devām ieteicams pārbaudīt koagulācijas radītājus.

Alerģiskas reakcijas

Dažreiz mifamurtīda lietošana bijusi saistīta ar alerģiskām reakcijām, ieskaitot izsitumus, elpas trūkumu un 4. pakāpes arteriālo hipertensiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Alerģiskas reakcijas var būt grūti atšķirt no saasinātām iekaisuma atbildes reakcijām, tomēr pacienti jākontrolē, vai neparādās alerģiskas reakcijas pazīmes.

Gastrointestinālā toksicitāte

Slikta dūša, vemšana un ēstgribas trūkums ir ļoti bieži sastopamas blakusparādības, lietojot mifamurtīdu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Gastrointestinālā toksicitāte var pastiprināties, ja mifamurtīdu lieto kopā ar lielu devu, vairāku zāļu ķīmijterapiju, kā arī tā bija saistīta ar parenterālās barošanas izmantošanas palielināšanos.

MAPACT satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citas mijiedarbības formas

Pētījumu skaits par mifamurtīda un ķīmijterapijas mijiedarbību ir ierobežots. Lai arī šie pētījumi nav pārlicinoši, pierādījumu par mifamurtīda iekļaušanos pretvēža ķīmijterapijas iedarbībā vai otrādi nav.

Ieteicams nodalīt laiku, kad lieto mifamurtīdu un doksorubicīnu vai citas lipofilās zāles, ja tos lieto tās pašas ķīmijterapijas shēmas ietvaros.

MEPACT vienlaicīga lietošana kopā ar ciklosporīnu vai citiem kalcineīna inhibitoriem ir kontrindicēta šo inhibitoru iespējamās ietekmes dēļ uz liesas makrofāgu un mononukleāro fagocītu darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Turklāt *in vitro* ir pierādījies, ka NPL (ciklooksigenāzes inhibitori) lielās devās var bloķēt liposomālā mifamurtīda makrofāgus aktivējošo iedarbību. Tādēļ NPL lietošana lielās devās ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tā kā mifamurtīds darbojas kā imūnās sistēmas stimulētājs, ir jāizvairās no ilgstošas vai pastāvīgas kortikosteroīdu lietošanas MEPACT terapijas laikā.

In vitro mijiedarbības pētījumi liecināja, ka liposomālais un neliposomālais mifamurtīds neinhībē citohroma P450 metabolisko iedarbību cilvēka aknu mikrosomās. Liposomālais un neliposomālais mifamurtīds neinducē metabolisko aktivitāti vai citohroma P450 transkripciju svaigi izolētās hepatocītu pirmskultūrās. Tādēļ nav sagaidāms, ka mifamurtīds mijiedarbosies ar to vielu metabolismu, kas ir aknu P450 citohroma substrāti.

Plašā kontrolētā, randomizētā pētījumā, lietojot mifamurtīdu ieteicamajās devās un laikos kopā ar citām zālēm, kurām ar zināmu nieru (cisplatīns, ifosfamīds) vai aknu (lielās devās metotreksāts,

ifosfamīds) toksicitāte, šīs toksicitātes nepastiprinājās un nebija vajadzīga mifamurtīda devas pielāgošana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par mifamurtīda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Mifamurtīdu grūtniecības laikā un sievietēm reproductīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai mifamurtīds/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Informācija par mifamurtīda/metabolītu izdalīšanos dzīvnieku pienā nav pietiekama. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar mifamurtīdu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar mifamurtīdu nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Iedarbība uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

MEPACT mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ļoti bieži vai bieži sastopamās nevēlamās mifamurtīda terapijas blakusparādības ir reibonis, vertigo, gurdenums un redzes traucējumi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Mifamurtīdu kā monoterapiju pētīja agrīnos, vienas grupas I un II fāzes klīniskajos pētījumos 248 pacientiem ar pārsvarā progresējošām ļaundabīgām slimībām.

Visbiežākās blakusparādības ir drebuļi, drudzis, nogurums, slikta dūša, tahikardija un galvassāpes. Daudzas no ļoti bieži ziņotajām blakusparādībām, kas norādītas turpmākajā tabulā, tiek uzskatītas kā saistītas ar mifamurtīda darbības mehānismu (skatīt 1. tabulu). Pārsvarā tika ziņots par vieglu vai vidēju iedarbību.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības klasificētas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežuma sadalījums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Novērošanas biežums	Nevēlamās blakusparādība (ieteicamais termins)
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Sepse, celulīts, nazofaringīts, infekcija katetra ievadīšanas vietā, augšējo elpošanas ceļu infekcija, urīnceļu infekcija, faringīts, <i>Herpes simplex</i> infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot)	Bieži	Ar vēzi saistītas sāpes

Orgānu sistēmu klasifikācija	Novērošanas biežums	Nevēlamās blakusparādība (ieteicamais termins)
cistas un polipus)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija
	Bieži	Leikopēnija, trombocitopēnija, granulocitopēnija, febrila neitropēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Anoreksija
	Bieži	Dehidratācija, hipokalēmija, samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Bieži	Apjukums, depresija, bezmiegs, satraukums
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
	Bieži	Parestēzija, hipoestēzija, tremors, miegainība, letarģija
Acu bojājumi	Bieži	Neskaidra redze
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo, troksnis ausīs (tinnitus), dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	Tahikardija
	Bieži	Cianoze, palpitācija
	Nav zināmi	Izsvīdums perikardā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija, hipotensija
	Bieži	Flebīts, sarkšana, bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Aizdusa, ātra elpošana, klepus
	Bieži	Izsvīdums pleirā, aizdusas saasinājums, produktīvs klepus, asins spļaušana (<i>haemoptysis</i>), gārdzoša elpošana, deguna asiņošana, elpas trūkums slodzes laikā aizlikti deguna blakusdobumi, aizlikts deguns, faringolaringeālas sāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana, caureja, aizcietējumi, sāpes vēderā, slikta dūša
	Bieži	Sāpes vēdera augšējā daļā, dispepsija, vēdera uzpūšanās, sāpes vēdera apakšējā daļā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Aknu sāpes
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Hiperhidroze
	Bieži	Izsitumi, nieze, apsārtums, alopēcija ādas sausums
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Mialģija, locītavu sāpes, muguras sāpes, sāpes locekļos

Orgānu sistēmu klasifikācija	Novērošanas biežums	Nevēlamās blakusparādība (ieteicamais termins)
	Bieži	Muskuļu spazmas, sāpes skaustā, sāpes cirkšņos, kaulu sāpes, sāpes plecos, sāpes krūškurvja sienā, kaulu un muskuļu stīvums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hematūrija, dizūrija, polakiūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Dismenoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Drudzis, drebuļi, nogurums, hipotermija, sāpes, nespēks, astēnija, sāpes krūšu kurvī
	Bieži	Perifēra tūska, tūska, gļotādu iekaisums, apsārtums ievadīšanas vietā, reakcija ievadīšanas vietā, sāpes katetra ievadīšanas vietā, diskomforts krūšu kurvī, aukstuma sajūta
Izmeklējumi	Bieži	Samazināts svars
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	Bieži	Sāpes pēc procedūrām

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Anēmija ir ļoti bieži ziņota blakusparādība, lietojot mifamurtīdu kopā ar ķīmijterapijas līdzekļiem. Randomizētā, kontrolētā pētījumā mieloidās ļaundabīgās slimības (akūtas mieloleikozes/mielodisplastiskā sindroma) sastopamība pacientiem, kas saņēma MEPACT kopā ar ķīmijterapiju, un tiem, kas saņēma tikai ķīmijterapiju, bija vienāda (2,1%).

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Mifamurtīda I un II fāzes pētījumos ļoti bieži ziņoja par anoreksiju (21%).

Nervu sistēmas traucējumi

Atbilstoši citiem vispārējiem simptomiem ļoti bieži nervu sistēmas traucējumi bija galvassāpes (50%) un reibonis (17%). Vienam pacientam III fāzes pētījumā radās divas 4. smaguma pakāpes krampju epizodes pētījuma laikā, lietojot ķīmijterapiju un mifamurtīdu. Otrā epizode ietvēra vairākas krampju epizodes pētījuma dienu laikā. Mifamurtīda terapiju turpināja atlikušo pētījuma laiku, un krampju lēkmes neatkārtojās.

Ausu un labirinta bojājumi

Lai arī dzirdes zaudējums var būt saistīts ar ototoksisko ķīmijterapiju, tāpat kā cisplatīna gadījumā, nav skaidrs, vai MEPACT savienojumā ar vairāku zāļu ķīmijterapiju var izraisīt dzirdes zaudējumus.

Kopumā III fāzes pētījumā (pētījuma aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā) lielākam pacientu īpatsvaram, kas saņēma ķīmijterapiju un MEPACT (attiecīgi 12% un 4%), novēroja objektīvu un subjektīvu dzirdes zudumu salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma tikai ķīmijterapiju (7% un 1%). Visi pacienti saņēma kopējo cisplatīna devu 480 mg/m² kā daļu no ķīmijterapijas indukcijas (neoadjuvantas) vai/un uzturošas (adjuvantas) shēmas.

Sirds funkcijas un asinsvadu sistēmas traucējumi

Nekontrolētajos mifamurtīda pētījumos ļoti bieži ziņoja par vieglu un vidēji smagu tahikardiju (50%), hipertensiju (26%) un hipotensiju (29%). Agrīnajos pētījumos ziņoja par vienu nopietnu subakūtas trombozes gadījumu, bet plašā randomizētā kontrolētā pētījumā neviens smags sirdsdarbības traucējums nebija saistīts ar mifamurtīda lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Elpošanas sistēmas traucējumi

Ļoti bieži ziņoja par elpošanas sistēmas traucējumiem, ieskaitot aizdusu (21%), klepu (18%) un paātrinātu elpošanu (13%), un 2 pacientiem ar iepriekš esošu astmu saistībā ar MEPACT terapiju II fāzes pētījumā radās viegls un vidēji smags respiratorā distresa sindroms.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, tajā skaitā slikta dūša (57%) un vemšana (44%) apmēram pusei pacientu, aizcietējumi (17%), caureja (13%) un sāpes vēderā, bieži bija saistīti ar mifamurtīda lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nekontrolētajos pētījumos pacientiem, kas lietoja mifamurtīdu, ļoti bieži konstatēja hiperhidrozi (11%).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Pacientiem, kas lietoja mifamurtīdu, ļoti bieži bija vieglas sāpes, tajā skaitā mialģija (31%), sāpes mugurā (15%), sāpes locekļos (12%) un locītavu sāpes (10%).

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Lielākajai daļai pacientu bija drebuļi (89%), drudzis (85%) un nogurums (53%). Šīs blakusparādības parasti ir vieglas vai vidēji smagas, pārejošas un parasti padodas paliatīvai ārstēšanai (piemēram, paracetamols drudža gadījumā). Citi ļoti bieži, parasti viegli un vidēji smagi vispārēji simptomi bija hipotermija (23%), nespēks (13%), sāpes (15%), astēnija (13%) un sāpes krūšu kurvī (11%). Tūska, diskomforts krūškurvja apvidū, vietējas reakcijas infūzijas vai katetra ievadīšanas vietā un aukstuma sajūta šiem pacientiem bija retāk sastopamas blakusparādības, pārsvarā ļaundabīgās slimības vēlīnā stadijā.

Izmeklējumi

II fāzes pētījumā osteosarkomas pacientam ar augstu kreatinīna līmeni pētījuma uzsākšanas laikā konstatēja urea un plazmas kreatinīna līmeņa asinīs paaugstināšanos, kas bija saistīta ar mifamurtīda lietošanu.

Imūnās sistēmas traucējumi

Pirmās fāzes pētījumā tika saņemts viens ziņojums par smagu alerģisku reakciju, kas parādījās pēc pirmās mifamurtīda infūzijas, lietojot 6 mg/ m² devu. Pacientam bija trīce, drebuļi, drudzis, slikta dūša, vemšana, nekontrolējams klepus, elpas trūkums, cianotiskas lūpas, reibonis, vājums, hipotensija, tahikardija, hipertensija un hipotermija, kā rezultātā dalība pētījumā bija jāpārtrauc. Tajā skaitā bija arī viens ziņojums par 4. pakāpes alerģisku reakciju (hipertensiju), kuras dēļ III fāzes pētījumā bija nepieciešama hospitalizācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Maksimālā panesamā deva pirmās fāzes pētījumos bija 4 - 6 mg/m² ar augstu blakusparādību dažādību. Pazīmes un simptomi, kas saistīti ar lielu devu lietošanu un/vai bija devu ierobežojoši, bet

nebija dzīvībai bīstami, ietvēra drudzi, drebuļus, nogurumu, sliktu dūšu, vemšanu, galvassāpes, hipertensiju vai hipotensiju.

Vesels pieaugušais brīvprātīgais nejauši saņēma vienreizēju 6,96 mg lielu mifamurtīda devu, un viņam radās ar ārstēšanu saistīta atgriezeniska ortostatiska hipotensija.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzsākt atbilstošu atbalstošu terapiju.

Atbalstiem pasākumiem ir jābūt pamatotiem ar iestādes vadlīnijām un novērotajiem klīniskajiem simptomiem. Piemēram, paracetamola lietošana drudža, drebuļu un galvassāpju gadījumā un pretvemšanas zāļu (izņemot steroīdus) lietošana sliktas dūšas un vemšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, citi imūnstimulatori, ATĶ kods: L03AX15

Darbības mehānisms

Mifamurtīds (muramila tripeptīda fosfatidila etanolamīns, MTP-PE) ir pilnībā sintētisks muramila dipeptīda (MDP) atvasinājums, vissīkākā dabiskās izcelsmes imūnstimulējoša *Mycobacterium sp.* šūnu sienas sastāvdaļa. Tam ir līdzīga imūnstimulējošā iedarbība kā dabīgajam MDP. MEPACT ir liposomāla zāļu forma, kas īpaši radīts, lai *in vivo* sasniegtu makrofāgu šūnas intravenozas infūzijas veidā.

MTP-PE ir īpašs NOD2 - receptors, kas galvenokārt atrodas monocītos, dendrītiskajās šūnās un makrofāgos, ligands. MTP-PE ir spēcīgs monocītu un makrofāgu aktivētājs. Mifamurtīda izraisītā cilvēka makrofāgu aktivēšana ir saistīta ar citokīnu veidošanos, ieskaitot audzēju nekrozes faktoru (TNF- α), interleikīnu - 1 (IL-1 β), IL-6, IL-8, un IL-12 un adhēzijas molekulas, ieskaitot ar limfocītu funkciju saistīto antigēnu-1 (LFA-1) un starpšūnu adhēzijas molekulu-1 (ICAM-1). *In vitro* apstrādāti cilvēku monocīti iznīcināja allogēnās un autologās audzēja šūnas (ieskaitot melanomu, olnīcas, resnās zarnas un nieru karcinomu), taču tiem nebija toksiskas iedarbības uz normālajām šūnām.

In vivo mifamurtīda lietošanas rezultātā tika nomākta audzēja augšana plaušu metastāžu, ādas un aknu vēža, kā arī fibrosarkomas audzēju modeļos pelēm un žurkām. Arī ārstējot suņu osteosarkomu un hemangiosarkomu ar MEPACT kā adjuvantu terapiju, konstatēja ievērojamu dzīvildzes bez slimības simptomiem palielināšanos. Precīzs mehānisms, ar kura palīdzību mifamurtīda izraisītā monocītu un makrofāgu aktivēšana izraisa pret audzēju vērsto darbību dzīvniekiem un cilvēkiem, vēl nav noskaidrots.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Liposomālā mifamurtīda drošumu izvērtēja vairāk nekā 700 pacientiem ar dažāda veida un stadijas vēzi un 21 veseliem jauniem cilvēkiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Randomizētā III fāzes pētījumā, kurā tika iesaistīti 678 pacienti (vecumā no 1,4 līdz 30,6 gadiem) ar jaundiagnostisku rezecējamu, augstas pakāpes osteosarkomu, mifamurtīda pievienošana ķīmijterapijai ar doksorubicīnu, cisplatīnu un metotreksātu ar vai bez ifosfamīda, ievērojami palielināja 6 gadu kopējo dzīvildzi un izraisīja relatīvu nāves riska samazināšanos par 28% ($p = 0,0313$ riska attiecība (HR) = 0,72 [95% ticamības intervāls (TI): 0,53, 0,97]).

Pediātriskā populācija

Ņemot vērā slimības prevalenci, bērni un jauni pieaugušie tika pētīti galvenajā pētījumā. Tomēr, specifiska apakšgrupas drošuma analīze pacientiem vecumā no < 18 līdz \geq 18 gadiem nav pieejama.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Mifamurtīda farmakokinētika ir raksturota veseliem pieaugušajiem pēc 4 mg intravenozas infūzijas un osteosarkomas pacientiem (bērniem un pieaugušajiem) pēc 2 mg/m² intravenozas infūzijas.

21 veselai pieaugušajai pētāmajai personai mifamurtīds ātri izdalījās no seruma (minūšu laikā) ar eliminācijas pusperiodu $2,05 \pm 0,40$ stundas, rezultātā radot ļoti zemu kopējā mifamurtīda (liposomālā un brīvā) koncentrāciju serumā. Vidējais laukums zem līknes (AUC) bija $17,0 \pm 4,86$ h x nM un C_{max} (maksimālā koncentrācija) bija $15,7 \pm 3,72$ nM.

28 osteosarkomas pacientiem vecumā no 6 līdz 39 gadiem kopējā mifamurtīda (liposomālā un brīvā) koncentrācija serumā strauji pazeminājās - vidējais eliminācijas pusperiods bija $2,04 \pm 0,456$ stundas. Ķermeņa virsmas laukumam (KVL) pielāgotais klīrenss un eliminācijas pusperiods bija līdzīgs visās vecuma grupās un atbilstošs veseliem pieaugušajiem, apstiprinot ieteicamo devu 2 mg/m².

Atsevišķā pētījumā, kurā bija iesaistīti 14 pacienti, kopējā un brīvā mifamurtīdu vidējās seruma koncentrācijas-laika līknes, kas izvērtētas pēc pirmās un pēc pēdējās mifamurtīda infūzijas pēc 11-12 nedēļām, bija gandrīz līdzvērtīgas, un vidējās brīvā mifamurtīda AUC vērtības pēc pirmās un pēc pēdējās infūzijas bija līdzīgas. Šie dati liecina, ka terapijas laikā nenotiek ne kopējā, ne brīvā mifamurtīda akumulācija.

6 stundas pēc radioaktīvi iezīmētu liposomu injekcijas, kuru sastāvā bija 1 mg mifamurtīda, radioaktivitāti konstatēja aknās, liesā, aizdegunē, vairogdziedzerī un, mazākā mērā - plaušās. Liposomas fagocitēja retikuloendoteliālas sistēmas šūnas. Diviem no četriem pacientiem ar plaušu metastāzēm radioaktivitāte bija saistīta ar plaušu metastāzēm.

Liposomālā MTP-PE metabolisms cilvēkiem nav pētīts.

Pēc radioaktīvi iezīmēto mifamurtīdu saturošo liposomu injicēšanas vidējais radioaktīvi iezīmētā materiāla eliminācijas pusperiods bija divfāzisks ar aptuveni 15 minūšu ilgu α fāzi un aptuveni 18 stundu ilgu terminālo eliminācijas pusperiodu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienas 4 mg mifamurtīda devas farmakokinētiku izvērtēja vienu stundu pēc intravenozas infūzijas pieaugušiem brīvprātīgajiem ar viegliem (n=9) vai vidēji smagiem (n=8) nieru darbības traucējumiem un vecuma, dzimuma un svara ziņā atbilstošiem veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru darbību (n=16). Viegli ($50 \text{ ml/min} \leq \text{kreatinīna klīrenss [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/min}$) vai vidēji smagi ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) nieru darbības traucējumi, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru darbību ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$), neietekmēja kopējo MTP-PE klīrensu. Turklāt brīvā (neliposomālā) MTP-PE sistēmiskā iedarbība AUC no nulles līdz bezgalībai (AUC_{inf}) vieglas un vidēji smagas nieru darbības traucējumu gadījumā bija tāda pati, kādu novēroja veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru darbību.

Aknu darbības traucējumi

Vienas 4 mg mifamurtīda devas farmakokinētiku izvērtēja vienu stundu pēc intravenozas infūzijas pieaugušiem brīvprātīgajiem ar viegliem (Child-Pugh klase A, n=9) vai vidēji smagiem (Child-Pugh klase B, n=8) aknu darbības traucējumiem un vecuma, dzimuma un svara ziņā atbilstošiem veseliem pieaugušajiem ar normālu aknu darbību (n=19). Viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja kopējo MTP-PE sistēmisko iedarbību (AUC_{inf}). Vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā nedaudz paaugstinājās kopējā MTP-PE AUC_{inf} - mazāko kvadrātu vidējā ģeometriskā attiecība (izteikta procentos) vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā attiecībā pret atbilstošo grupu ar normālu aknu darbību bija 119% (90% ticamības intervāls [TI]: 94,1%-151%). Farmakokinētikas mainība bija

lielāka grupā ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (mainības koeficients sistēmiskas iedarbības gadījumā [AUC_{inf}] bija 50%, salīdzinot ar < 30% citās aknu darbības novērtējuma grupās).

Brīvā un kopējā MTP-PE vidējais eliminācijas pusperiods vieglu aknu darbības traucējumu gadījumā bija attiecīgi 2,02 un 1,99 stundas, un tas bija salīdzināms ar eliminācijas pusperiodu personām ar normālu aknu darbību (attiecīgi 2,15 un 2,26 stundas). Brīvā un kopējā MTP-PE vidējais eliminācijas pusperiods vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā bija attiecīgi 3,21 un 3,15 stundas. Turklāt brīvā (neliposomālā) MTP-PE vidējā ģeometriskā plazmas AUC_{inf} vieglu un vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā bija par 47% augstāka kā attiecīgās vērtības atbilstošā grupā ar normālu aknu darbību. Šīs izmaiņas neuzskatīja par klīniski nozīmīgām, jo mifamurtīda maksimālā panesamā deva (4-6 mg/m²) 2-3 reizes pārsniedz ieteicamo devu (2 mg/m²).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Jutīgām sugām (trušiem un suņiem) liposomālā mifamurtīda augstākā dienas deva, kas neizraisīja nevēlamu iedarbību, bija 0,1 mg/kg, kas attiecīgi atbilst 1,2 un 2 mg/m². Mifamurtīda devas līmenis, kas neizraisa nevēlamu iedarbību dzīvniekiem, aptuveni atbilst cilvēkiem ieteicamajai devai 2 mg/m².

Sešu mēnešu ilga pētījuma dati ar suņiem, katru dienu ievadot intravenozi mifamurtīdu līdz 0,5 mg/kg (10 mg/m²) liecina, ka paredzētā terapeitiskā deva cilvēkiem ir ar 8 līdz 19 kārtīgu kumulatīvās iedarbības drošuma rezervi attiecībā uz pārmērīgu toksicitāti. Galvenā ar šādu ļoti augstu un kumulatīvu mifamurtīda dienas devu ievadīšanu katru dienu saistītā toksiskā iedarbība bija galvenokārt pastiprināta farmakoloģiskā iedarbība: drudzis, izteikta iekaisuma reakcija, kas izpaudās kā sinovīts, bronhopneimonija, perikardīts un aknu un kaulu smadzeņu iekaisuma nekroze. Tika novērotas arī šādas reakcijas: hemorāģija un asins recēšanas laika paildzināšanās, infarkti, morfoloģiskas izmaiņas mazo artēriju sienās, tūska un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi, nelieli sirds darbības traucējumi un neliela hiponatriēmija. Mifamurtīds nebija mutagēns un neizraisīja teratogēnu iedarbību žurkām un trušiem. Embriotoksisku iedarbību novēroja tikai pie mātiņai toksiskiem līmeņiem.

Vispārējās toksicitātes pētījumu rezultāti neliecināja par negatīvu iedarbību uz vīriešu un sieviešu reproduktīvajiem orgāniem. Īpaši pētījumi par reproduktīvo funkciju, perinatālo toksicitāti un kancerogēno potenciālu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfololīns (POPC)
1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serīna mononātrija sāls (OOPS)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons ar pulveri

3 gadi

Sagatavota suspensija

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 6 stundas temperatūrā līdz 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa ieteicams lietot nekavējoties. Ja šķīdumu uzreiz neizlieto, sagatavotā, filtrētā un atšķaidītā šķīduma uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms gatavā šķīduma lietošanas nedrīkst pārsniegt 6 stundas temperatūrā līdz 25°C. Šķīdumu neatdzēsēt vai nesasaldēt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Flakons ir jāuzglabā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 ml I klases stikla flakons ar pelēku butilgumijas aizbāzni, alumīnija gredzenu un noņemamu plastikāta vāciņu, ar 4 mg mifamurtīda.

Katrā kartona kārbā ir 1 flakons un 1 vienreizējas lietošanas, ne-pirogēnisks sterils MEPACT filtrs, iesaiņots PVH blisterī.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas MEPACT ir jāšķīdina, jāfiltrē, lietojot tam paredzēto filtru, un pēc tam jāatšķaida, izmantojot aseptisku metodi.

Katrs flakons ir jāšķīdina 50 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām. Pēc šķīduma sagatavošanas katrs ml suspensijas flakonā satur 0,08 mg mifamurtīda. Suspensijas daudzumu, kas atbilst aprēķinātajai devai, atvelk, lietojot pievienoto filtru, un pēc tam atšķaida ar papildus 50 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām atbilstoši turpmāk sīkāk aprakstītajiem norādījumiem.

Izšķīdināta, filtrēta un atšķaidīta suspensija infūzijām ir homogēna, balta vai pelēkbalta, necaurspīdīga liposomāla suspensija bez redzamām daļiņām, bez putām un lipīdu sakopojumiem.

Norādījumi par MEPACT sagatavošanu intravenozai infūzijai

Katrā iepakojumā iekļautie materiāli:

- MEPACT pulveris infūziju dispersijas koncentrāta pagatavošanai(flakons),
- MEPACT filtrs.

Nepieciešamie, bet iepakojumā neiekļautie materiāli:

- nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām, 100 ml iepakojums;
- 1 vienreizējas lietošanas 60 vai 100 ml sterila šļirce ar Luera uzgali;
- 2 vidēja (18) lieluma sterilas injekciju adatas.

Liposomālās suspensijas gatavošanu ieteicams veikt laminārās gaisa plūsmas skapī, izmantojot sterilus cimdus un aseptisku metodi.

Pirms šķīdināšanas liofilizētajam pulverim ir jāuzsilst līdz aptuveni 20°C – 25°C temperatūrai, pēc tam jāfiltrē, izmantojot pievienoto filtru, un jāatšķaida. Tas aizņems aptuveni 30 minūtes.

1. Noņemiet flakona vāciņu un notīriet aizbāzni ar spirtā samērcētu tamponu.
2. Izņemiet no blistera filtru un noņemiet no filtra smailes vāciņu. Pēc tam filtra smaile stingri jāiespiež starpsienā, līdz tā nofiksējas vietā. Šajā brīdī nedrīkst noņemt filtra Luera savienojuma vāciņu.
3. Izņemiet no iepakojuma 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām maisiņu, adatu un šļirci (nav iekļauti iepakojumā).

4. Tā vieta nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām maisiņā, kur tiks iedurta adata, ir jānofīra ar spirtā samērcētu tamponu.
5. Izmantojot adatu un šļirci, ievielciet 50 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām no maisiņa.
6. Pēc adatas noņemšanas no šļirces pievienojiet šļirci filtram, atverot filtra Luera savienojuma vāciņu (1. attēls).



1. attēls

7. Pievienojiet flakona saturam nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, lēnām un stingri nospiežot šļirces virzuli. **Filtru un šļirci nedrīkst noņemt no flakona.**
8. Flakons ir jāatstāj nekustīgā stāvoklī 1 minūti, lai nodrošinātu, ka sausā viela ir pilnībā samirkusi.
9. **Tad flakons ir spēcīgi jāsakalo 1 minūti, nenoņemot no tā šļirci un filtru.** Šajā laikā notiek spontāna liposomu veidošanās (2. attēls).



2. attēls

10. Nepieciešamo devu no flakona var atvilkt, apgriežot flakonu un lēnām atvelkot šļirces virzuli (3. attēls). Katrs ml sagatavotās suspensijas satur 0,08 mg mifamurtīda. No flakona atvelkamās suspensijas tilpumu atbilstoši devai aprēķina šādi:

$$\text{Atvelkamais tilpums} = [12,5 \times \text{aprēķinātā deva (mg)}] \text{ ml}$$

Ērtības labad var izmantot šādu atbilstības tabulu:

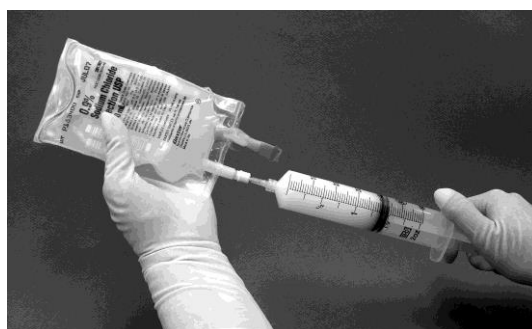
<u>Deva</u>	<u>Tilpums</u>
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml

4,0 mg	50 ml
--------	-------



3. attēls

11. Tad šļirce jāizņem no flakona, un ar suspensiju piepildītajai šļircei jāpievieno jauna adata. Maisiņa zonu, kurā paredzēts iedurt adatu, jānotīra ar spirtā samērcētu tamponu, un šļircē esošā suspensija jāinjicē oriģinālajā maisiņā, kurā ir atlikušais 50 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (4. attēls).



4. attēls

12. Maisiņš uzmanīgi jāsakalo, lai samaisītu šķīdumu.
 13. Uz maisiņa, kurā atrodas sagatavotā, nofiltrētā un atšķaidītā liposomu suspensija, uzlīmes jāuzraksta pacienta identifikācijas dati, laiks un datums.
 14. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 6 stundas istabas temperatūrā (aptuveni no 20°C līdz 25°C).
 15. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ieteicams lietot nekavējoties. Ja šķīdumu uzreiz neizlieto, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti tam nevajadzētu nepārsniegt 6 stundas istabas temperatūrā.
 16. Ņemot vērā zāļu liposomālo dabu, zāļu ievadīšanai nav ieteicams lietot infūziju sistēmu ar iekšējo filtru.
 17. Liposomālo suspensiju ievada intravenozas infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā.

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda France SAS

112 avenue Kléber
75116 Paris
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/502/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2009. gada 6. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 20. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP ir jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MEPACT 4 mg pulveris infūziju dispersijas koncentrāta pagatavošanai
mifamurtide

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā flakonā ir 4 mg mifamurtīda. Pēc pagatavošanas katrs suspensijas ml flakonā satur 0,08 mg mifamurtīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolīns (POPC),
1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serīna mononātrija sāls (OOPS)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju dispersijas koncentrāta pagatavošanai
Iepakojumā ir viens flakons pulvera un 1 sterils filtrs

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc šķīdināšanas, filtrēšanas lietojot pievienoto filtru un tālākas atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Flakonu uzglabāt kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/502/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MEPACT 4 mg pulveris infūziju dispersijas koncentrāta pagatavošanai i mifamurtide

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā flakonā ir 4 mg mifamurtīda. Pēc pagatavošanas katrs suspensijas ml flakonā satur 0,08 mg mifamurtīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolīns (POPC),
1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serīna mononātrija sāls (OOPS)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju dispersijas koncentrāta pagatavošanai 4 mg mifamurtīda

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc šķīdināšanas, filtrēšanas, lietojot pievienoto filtru, un tālākas atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Flakonu uzglabāt kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/08/502/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

MEPACT 4 mg pulveris infūziju dispersijas koncentrāta pagatavošanai mifamurtide

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir MEPACT un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms MEPACT lietošanas
3. Kā lietot MEPACT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MEPACT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir MEPACT un kādam nolūkam to lieto

MEPACT sastāvā ir aktīvā viela mifamurtīds, kas ir līdzīgs noteiktu baktēriju šūnu sienīņu sastāvdaļai. Tā stimulē imūnās sistēmas darbību, lai palīdzētu Jūsu organismam nogalināt audzēja šūnas.

MEPACT lieto osteosarkomas (kaulu ļaundabīgā audzēja) ārstēšanai bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem pacientiem (no 2 līdz 30 gadu vecumam). Tās lieto pēc operācijas audzēja izņemšanai un kopā ar ķīmijterapiju, lai nogalinātu atlikušās ļaundabīgā audzēja šūnas un tādējādi samazinātu slimības atkārtšanās risku.

2. Kas Jums jāzina pirms MEPACT lietošanas

Nelietojiet MEPACT šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret mifamurtīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat zāles, kuru sastāvā ir ciklosporīns, vai citus kalcineirīna inhibitorus, vai arī lielas nesteroido pretiekaisuma līdzekļu devas (NPL) (skatīt punktu "Citas zāles un MEPACT").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms MEPACT lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir bijuši vai ir sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi, piemēram, asins recekļi (tromboze), asiņošana (hemorāģija) vai vēnu iekaisums (vaskulīts), MEPACT terapijas laikā Jums būs nepieciešama rūpīga kontrole. Ja Jums ir ilgstoši simptomi vai arī stāvokļa pasliktināšanās, Jums ir jāsaazinās ar savu ārstu, jo, iespējams, MEPACT terapija būs jāatliek vai jāpārtrauc;
- ja Jums kādreiz ir bijusi astma vai citi elpošanas traucējumi. Pirms MEPACT lietošanas Jums ir jākonsultējas ar ārstu par to, vai MEPACT lietošanas laikā vajadzētu lietot astmas zāles;
- ja Jums kādreiz ir bijušas iekaisuma vai autoimūnās sistēmas slimības vai arī Jūs esat ārstēts ar korikosteroīdiem un citām zālēm, kas varētu ietekmēt Jūsu imūno sistēmu;
- ja Jums ir jebkādas alerģiskas reakcijas pret kādu no zālēm, piemēram, izsitumi, elpas trūkums un augsts asinsspiediens. Ja Jūsu novērotie simptomi pastiprinās, Jums jāsaazinās ar savu ārstu, jo tos iespējams var būt izraisījis MEPACT;
- ja Jums ir gremošanas sistēmas traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana un ēstgribas trūkums. Ja simptomi pastiprinās, Jums jāsaazinās ar ārstu, jo to var būt izraisījusi MEPACT lietošana ķīmijterapijas laikā;
- ja Jums ir drebuļi, trīce vai karstuma sajūta. Jums jāizmēra temperatūra, jo iespējams Jums ir drudzis. Drudzis, kam raksturīgs zems balto asins šūnu skaits (neitropēnija), var liecināt par nopietnu infekciju.

Sīkāka informācija par brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kas saistīta ar blakusparādībām, kas var rasties, kamēr Jūs lietojat šīs zāles, norādīta 4. punktā.

Bērni

Šīs zāles nav ieteicamas bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem tāpēc, ka šai vecuma grupai nav pieejama informācija par to, cik droši un labi šīs zāles iedarbojas.

Citas zāles un MEPACT

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ieskaitot bezrecepšu zāles. Ir īpaši svarīgi informēt ārstu, ja lietojat zāles, kuru sastāvā ir kāda no šeit norādītajām aktīvajām vielām:

- ciklosporīns, takrolīms, ko lieto pēc transplantācijas, lai novērstu transplantēto orgānu atgrūšanu, un citas imūno sistēmu nomācošas vielas, ko lieto, piemēram, psoriāzes (ādas slimība) ārstēšanai;
- nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), piemēram, acetilsalicilskābe, ibuprofēns, vai diklofenaks, ko lieto galvassāpju, drudža un sāpju gadījumā. Jūs nedrīkstat lietot MEPACT kopā ar NPL lielās devās;
- kortikosteroīdi, ko lieto iekaisumu, alerģijas un astmas ārstēšanai. Jāizvairās no regulāras kortikosteroīdu lietošanas vienlaicīgi ar MEPACT, jo tas var ietekmēt zāļu iedarbību.

Ieteicams nošķirt MEPACT un doksorubicīna un citu zāļu lietošanas laikus, ja šīs zāles lieto vienas ķīmijterapijas shēmas ietvaros.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Pētījumi par MEPACT lietošanu grūtniecēm nav veikti. Tāpēc MEPACT nedrīkst lietot grūtnieces un sievietes reproduktīvā vecumā, kas neizmanto efektīvu kontracepciju. MEPACT terapijas laikā Jums ir jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

Nav zināms, vai MEPACT nonāk mātes pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, Jums jākonsultējas ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažas ļoti bieži sastopamas un bieži sastopamas MEPACT lietošanas blakusparādības (piemēram, reiboņi, vertigo, nogurums un redzes traucējumi) var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

MEPACT satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot MEPACT

Devas un terapijas ilgums

MEPACT ievadīs tikai ārsta-speciālista uzraudzībā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā MEPACT deva ir 2 mg mifamurtīda/m² ķermeņa virsmas laukuma. Šīs zāles Jums dos divas reizes nedēļā (ievērojot vismaz trīs dienu starplaiku) pirmās 12 nedēļas un pēc tam vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas.

MEPACT lietošanas grafiku ir iespējams pieskaņot, lai tas atbilstu ķīmijterapijas grafikam. Ja ķīmijterapijas kurss kavējas, nav nepieciešams pārtraukt MEPACT lietošanas grafiku; Jums ir jānoslēdz 36 nedēļu (9 mēnešu) MEPACT terapijas kurss bez pārtraukumiem.

Kā lieto MEPACT

Sasaldētais sausais pulveris ir jāizšķīdina, lai iegūtu šķidru suspensiju, jāfiltrē, izmantojot tam paredzēto filtru, un pēc tam pirms lietošanas jāatšķaida. MEPACT ievada intravenozas infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā. To dara ārsts vai medmāsa, kas šajā laikā arī kontrolē Jūsu stāvokli. Lai saņemtu MEPACT, jums nav jāatrodas slimnīcā. To var lietot arī ambulatori.

Ja esat lietojis MEPACT vairāk nekā noteikts

Jums var būt izteiktākas blakusparādības, ieskaitot drudzi, drebuļus, nespēku, sliktu dūšu, vemšanu, galvassāpes un paaugstinātu vai pazeminātu asinsspiedienu. Šādas pārdozēšanas gadījumā sazinieties ar savu ārstu vai tuvāko slimnīcu.

Ja pārtraucat lietot MEPACT

Jums nevajadzētu pārtraukt MEPACT lietošanu pirms terapijas kursa beigām, vispirms to nepārrunājot ar savu ārstu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lielākā daļa pacientu izjūt drebuļus, drudzi un nogurumu, sevišķi MEPACT pirmās ievadīšanas laikā. Parasti šīs blakusparādības ir vieglas vai vidēji smagas un pārejošas, un Jūsu ārsts parasti tās var ārstēt, piemēram, lietojot paracetamolu drudža gadījumā. MEPACT terapija, lietota vienlaikus ar ķīmijterapiju, bieži var izraisīt gremošanas traucējumus, piemēram, sliktu dūšu, vemšanu un ēstgribas zudums.

Jums ir **nekavējoties** jāsaazinās ar savu ārstu šādos gadījumos:

- ja Jums ir pastāvīgs drudzis var drebuļi ilgāk par 8 stundām pēc MEPACT devas saņemšanas, jo tas var liecināt par infekciju, un
- ja Jums parādās izsitumi vai elpošanas traucējumi (smakšanas sajūta) vai
- ja Jums rodas jebkādi gremošanas traucējumi.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis, drebuļi, vispārējs vājums, nogurums un vispārēja diskomforta sajūta;
- slikta dūša un/vai vemšana, caureja un aizcietējumi;
- galvassāpes un reibonis;
- paātrināta sirdsdarbība;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- ēstgribas zudums;
- svīšana;
- sāpes, tajā skaitā vispārējas sāpes, muskuļu un/vai locītavu sāpes un sāpes mugurā, krūšu kurvī, vēderā, rokās un kājās;
- klepus, apgrūtināta elpošana un paātrināta elpošana;
- pazemināta ķermeņa temperatūra;
- samazināts sarkano asins šūnu daudzums.

Biežas blakusparādības (var rasties 1 līdz 10 no 100 cilvēkiem):

- aušu, piemēram, ādas un smaganu iekrāsošanās zilganā krāsā, ko izraisa pazemināta skābekļa pieplūde;
- jūtama sirds ritma un sirdsdarbības stipruma paaugstināšanās;
- tūska rokās un kājās, kā arī cits pietūkums;
- diskomforta sajūta krūšu kurvī;
- kuņģa darbības traucējumi, samazināta ēstgriba un svara zudums;
- apsārtums, pietūkums injekcijas vai katetra ievadīšanas vietā, vietējas reakcijas injekcijas vietā un citas vietējas reakcijas;
- ādas nieze, iekaisums, apsārtums, izsitumi, sausa āda, bālums vai pārejošs apsārtums;

- ādas, cīpslu, muskuļu un citu saistaudu, kas balsta ķermeni, iekaisums;
- vēnu iekaisums;
- sāpes vēdera augšējā daļā un krūtīs; vēdera uzpūšanās un sāpes, gremošanas traucējumi vai sāpes aknās;
- cita veida sāpes, ieskaitot sāpes kaklā, plecos, krustos, kaulos vai rīklē; sāpes pēc operācijas;
- muskuļu spazmas un stīvums;
- aukstuma sajūta;
- noguruma sajūta, reibonis vai miegainība;
- dedzinošas, durstošas/šķīdošas skaņas sajūta, pazemināta jutība pret kairinājumu vai jušanas sajūta bez kairinājuma;
- nekontrolējama trīce;
- dehidratācija;
- zema kālija koncentrācija asinīs;
- gļotādu iekaisums;
- deguna, rīkles un deguna blakusdobumu aizsprostojums un iekaisums;
- augšējo elpošanas ceļu infekcijas (piemēram, saaukstēšanās) un urīnceļu infekcijas (piemēram, urīnpūšļa infekcija);
- ģeneralizēta infekcija;
- *Herpes simplex* (vīrusa) infekcija;
- produktīvs klepus, sēkšana un elpas trūkums pie slodzes vai slimības saasinājuma;
- asiņošana no deguna;
- šķīduma uzkrāšanās plaušās;
- asinis urīnā, apgrūtināta un sāpīga urinēšana vai bieža urinēšana;
- miega traucējumi, depresija, trauksmes un apjukuma sajūta;
- reibonis;
- troksnis ausīs;
- redzes traucējumi;
- matu izkrišana;
- smagas, sāpīgas menstruācijas;
- dzirdes zudums;
- zems balto asins šūnu skaits ar vai bez drudža, zems trombocītu skaits.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- pārmērīga šķīduma uzkrāšanās ap sirdi (izsvīdums perikardā).

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt MEPACT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā un vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona iepakojuma un flakona marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērts flakons

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavota suspensija

Pēc šķīdināšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu uzglabāt istabas temperatūrā (aptuveni 20°C - 25°C) un izlietot 6 stundu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt kādas redzamas pasliktināšanās pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko MEPACT satur

- Aktīvā viela ir mifamurtīds. Katrā flakonā ir 4 mg mifamurtīda. Pēc pagatavošanas katrs ml suspensijas satur 0,08 mg mifamurtīda.
- Citas sastāvdaļas ir 1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoholīns (POPC) un 1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serīna mononātrija sāls (OOPS). Skatīt 2. apakšpunktu MEPACT satur nātriju

MEPACT ārējais izskats un iepakojums

MEPACT ir balts vai pelēkbalts homogēns gabals vai pulveris infūziju dispersijas koncentrāta pagatavošanai

MEPACT piegādā kartona kastē, kurā ir:

- viens 50 ml flakons ar pelēku butilgumijas aizbāzni, alumīnija gredzenu un noņemamu plastikāta vāciņu.
- viens sterils MEPACT filtrs, kas iesaiņots blisterī.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Francija

Ražotājs:

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Nederland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par MEPACT sagatavošanu intravenozai infūzijai

Katrā iepakojumā iekļautie materiāli;

- 1 flakons MEPACT pulveris infūziju suspensijas pagatavošanai;
- 1 MEPACT filtrs.

Nepieciešamie, bet iepakojumā neiekļautie materiāli:

- nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām, 100 ml iepakojums;
- 1 vienreizējas lietošanas 60 vai 100 ml sterila šļirce ar Luera uzgali
- 2 vidēja (18) lieluma sterilas injekciju adatas

Liposomālo suspensiju ieteicams sagatavot laminārās gaisa plūsmas skapī, izmantojot sterilus cimdus un aseptisku metodi.

Liofilizētajam pulverim ir jāuzsilst līdz aptuveni 20°C – 25°C temperatūrai, pirms to šķīdina, filtrē, lietojot tam paredzēto filtru, un atšķaida. Tam jānotiek aptuveni 30 minūšu laikā.

1. Noņemiet flakona vāciņu un notīriet aizbāzni ar spirtā samērcētu tamponu.
2. Izņemiet no blistera filtru un noņemiet no filtra uzgaļa vāciņu. Filtra uzgali pēc tam stingri iespiež starpsienā, līdz tas nofiksējas vietā. Šajā brīdī nedrīkst noņemt filtra Luera savienojuma vāciņu.
3. Izsaiņojiet 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām maisiņu, adatu un šļirci (nav iekļauti iepakojumā).
4. Tā vieta nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām maisiņā, kur tiks iedurta adata, ir jānotīra ar spirtā samērcētu tamponu.
5. Izmantojot adatu un šļirci, 50 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām izvilkt no maisiņa.
6. Pēc adatas noņemšanas no šļirces pievienojiet šļirci filtram, atverot filtra Luera savienojuma vāciņu (1. attēls).



1. attēls

7. Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām pievieno flakona saturam, lēnām un stingri nospiežot šļirces virzuli. **Filtru un šļirci nedrīkst noņemt no flakona.**
8. Flakons ir jāatstāj nekustīgā stāvoklī 1 minūti, lai nodrošinātu, ka sausā viela ir pilnībā samirkusi.

9. Tad flakons ir spēcīgi jāsakalo 1 minūti, nenņemot no tās šļirci un filtru. Šajā laikā notiek spontāna liposomu veidošanās (2. attēls).



2. attēls

10. Nepieciešamo devu no flakona var izvilkt, apgriežot flakonu un lēnām atvelkot šļirces virzuli (3. attēls). Katrs ml suspensijas satur 0,08 mg mifamurīda. No flakona izvelkamās suspensijas tilpumu atbilstoši devai aprēķina šādi:

$$\text{Izvelkamais tilpums} = [12,5 \times \text{aprēķinātā deva (mg)}] \text{ ml}$$

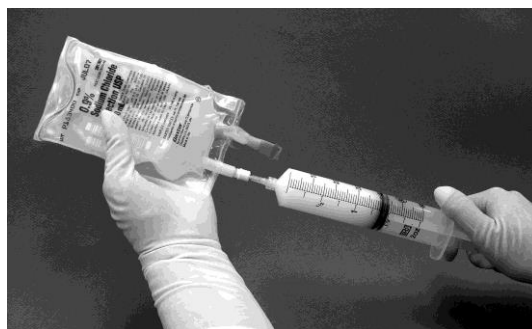
Ērtības labad var izmantot šādu atbilstības tabulu:

<u>Deva</u>	<u>Tilpums</u>
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



3. attēls

11. Tad noņemiet šļirci no flakona un ar suspensiju piepildītajai šļircei pievienojiet jaunu adatu. Maisīna zonu, kur paredzēts iedurt adatu, notīriet ar spirtā samērcētu tamponu un šļircē esošo suspensiju ievada oriģinālajā maisīnā, kurā ir atlikušais 50 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (4. attēls).



4. attēls

12. Maisiņu uzmanīgi saskalo, lai samaisītu šķīdumu.
13. Uz maisiņa, kurā atrodas izšķīdinātā, nofiltrētā un atšķaidītā liposomu suspensija, uzlīmes uzraksta pacienta identifikācijas datus, laiku un datumu.
14. Ķīmiskā un fiziskā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 6 stundām istabas temperatūrā (aptuveni no 20°C līdz 25°C).
15. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles tiek rekomendēts lietot nekavējoties pēc sajaukšanas. Ja šķīdumu uzreiz neizlieto, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms gatavā šķīduma lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti šis laiks nedrīkst būt ilgāk par 6 stundām istabas temperatūrā.

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.