

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MEPACT 4 mg, proszek do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 4 mg mifamurtydu\*.

Po przygotowaniu, każdy ml zawiesiny w fiolce zawiera 0,08 mg mifamurtydu.

\*w pełni syntetyczny analog składnika ściany komórkowej *Mycobacterium sp.*

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji.

Biała do białawej, jednolita, liofilizowana zbrylona masa lub proszek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

MEPACT jest wskazany do stosowania u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych w leczeniu resekcyjnego kostniakomięśaka o znacznym stopniu zaawansowania po kompletnej makroskopowo resekcji chirurgicznej bez przerzutów. Produkt jest stosowany w terapii skojarzonej z pooperacyjną chemioterapią wielolekową. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu oceniano w badaniach u pacjentów w wieku od 2 do 30 lat po wstępnej diagnozie (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie mifamurtydem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w zakresie diagnostyki i leczenia kostniakomięśaków.

#### Dawkowanie

Zalecana dla wszystkich pacjentów dawka mifamurtydu wynosi 2 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Produkt należy podawać jako leczenie uzupełniające po resekcji: dwa razy na tydzień z zachowaniem 3-dniowych przerw przez 12 tygodni, a następnie raz na tydzień przez kolejne 24 tygodnie, co razem stanowi 48 wlewów przez 36 tygodni.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci wieku powyżej 30 lat*

Żaden z pacjentów leczonych w badaniach nad kostniakomięśakiem nie miał 65 lat lub więcej, a w randomizowanym badaniu III fazy wzięli udział tylko pacjenci do 30. roku życia. Brak zatem wystarczających danych do zalecania stosowania produktu MEPACT u pacjentów powyżej 30. roku życia.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny (ang. CLcr)  $\geq$  30 ml/min) lub wątroby (Klasa A lub B wg skali Child-Pugh) nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę mifamurtydu. Z tego względu nie jest konieczne

dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów. Jednakże, z uwagi na fakt, że zmienność farmakokinetyki mifamurtydu jest większa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2) oraz istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania mifamurtydu tej grupie pacjentów. Ze względu na brak danych dotyczących farmakokinetyki mifamurtydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania mifamurtydu tej grupie pacjentów.

Podczas całego czasu stosowania mifamurtydu, aż do zakończenia chemioterapii, zaleca się ciągłe monitorowanie czynności nerek i wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mifamurtydu u dzieci w wieku od 0 do 2 lat. Nie ma dostępnych danych

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy MEPACT podaje się we wlewie dożylnym przez 1 godzinę.

Produktu MEPACT **nie należy** podawać w postaci bolusu.

Dalsze informacje na temat rozpuszczania, filtrowania za pomocą dołączonego filtra i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie skojarzone z cyklosporyną lub innymi inhibitorami kalcyneuryny (patrz punkt 4.5).

Stosowanie skojarzone z dużymi dawkami niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, inhibitory cyklooksygenazy) (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Niewydolność oddechowa

U pacjentów z astmą lub innymi przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc w wywiadzie należy rozważyć profilaktyczne stosowanie środków rozszerzających oskrzela. U dwóch pacjentów z występującą wcześniej astmą w związku z leczeniem rozwinęła się łagodna lub umiarkowana niewydolność oddechowa (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka reakcja ze strony układu oddechowego, należy przerwać podawanie mifamurtydu i zastosować odpowiednie leczenie.

#### Neutropenia

Stosowanie mifamurtydu jest często związane z przemijającą neutropenią, zazwyczaj jeśli produkt stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią. Należy obserwować i odpowiednio leczyć epizody gorączki neutropenicznej. Mifamurtyd może być stosowany podczas epizodów neutropenii, jednakże w przypadku wystąpienia gorączki należy ściśle monitorować pacjenta. W przypadku utrzymywania się gorączki bądź dreszczy przez ponad 8 godzin po podaniu mifamurtydu, należy przeprowadzić badanie w kierunku posocznicy.

#### Odpowiedź zapalna

Stosowanie mifamurtydu wiązało się w rzadkich przypadkach z wyraźną odpowiedzią zapalną, w tym zapaleniem osierdzia i zapaleniem opłucnej. Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze schorzeniami autoimmunologicznymi, zapalnymi lub innymi chorobami tkanki łącznej w wywiadzie. Podczas podawania mifamurtydu należy monitorować pacjentów pod kątem występowania nieprawidłowych objawów mogących wskazywać na rozwój niekontrolowanych reakcji zapalnych takich jak zapalenie stawów lub zapalenie błony maziowej.

#### Zaburzenia ze strony układu krążenia

Pacjenci z: zakrzepicą żylną, zapaleniem naczyń krwionośnych lub niestabilnymi zaburzeniami ze strony układu krążenia w wywiadzie powinni być uważnie obserwowani podczas stosowania mifamurtydu. Jeśli objawy utrzymują się bądź nasilają, należy odroczyć bądź przerwać podanie produktu. U zwierząt po stosowaniu bardzo dużych dawek produktu obserwowano krwotoki. Ich wystąpienie nie jest spodziewane podczas stosowania zalecanych dawek produktu, jednakże zaleca się kontrolowanie parametrów układu krzepnięcia po podaniu pierwszej dawki produktu oraz kolejny raz po zastosowaniu kilku jego dawek.

#### Reakcje alergiczne

Ze stosowaniem mifamurtydu sporadycznie wiązało się występowanie reakcji alergicznych, między innymi pokrzywki, duszności oraz nadciśnienia tętniczego 4. stopnia (patrz punkt 4.8). Może być trudne odróżnienie reakcji alergicznych od nasilonej reakcji zapalnej, jednakże pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów reakcji alergicznej.

#### Objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego

Nudności, wymioty i utrata apetytu są bardzo częstymi reakcjami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem mifamurtydu (patrz punkt 4.8). Toksyczność w obrębie przewodu pokarmowego może ulec nasileniu podczas stosowania mifamurtydu w skojarzeniu z wysokodawkową chemioterapią wielolekową. Była ona również związana z częstszym stosowaniem żywienia pozajelitowego.

Produkt leczniczy MEPACT zawiera sód.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w pojedynczej dawce.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Przeprowadzono nieliczne badania dotyczące interakcji mifamurtydu z cytostatykami. Pomimo że wyniki tych badań nie są rozstrzygające, nie ma dowodów potwierdzających występowanie interakcji mifamurtydu z działaniem przeciwnowotworowymi cytostatyków i odwrotnie.

Zaleca się rozdzielenie czasu podawania mifamurtydu i doksorubicyny lub innych lipofilnych produktów leczniczych stosowanych w ramach tego samego schematu chemioterapii.

Stosowanie mifamurtydu jednocześnie z cyklosporyną lub innymi inhibitorami kalcyneuryny jest przeciwwskazane ze względu na potencjalne działanie na makrofagi śledzionowe i zdolność komórek jednojądrowych do fagocytozy (patrz punkt 4.3).

Ponadto wykazano w badaniach *in vitro*, że stosowanie dużych dawek NLPZ (inhibitorów cyklooksygenazy) może blokować działanie aktywujące makrofagi mifamurtydu liposomalnego. Stosowanie dużych dawek NLPZ jest zatem przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ponieważ mifamurtyd działa poprzez pobudzanie układu immunologicznego, podczas leczenia mifamurtydem należy unikać długotrwałego lub rutynowego stosowania kortykosteroidów.

Badania *in vitro* dotyczące interakcji wykazały, że liposomalna i nieliposomalna postać mifamurtydu nie powoduje zahamowania metabolicznej aktywności cytochromu P450 w pochodzących od różnych dawców mikrosomach wątroby ludzkiej. Liposomalna i nieliposomalna postać mifamurtydu nie indukuje metabolicznej aktywności lub transkrypcji cytochromu P450 w pierwotnej hodowli świeżo wyizolowanych hepatocytów ludzkich. Nie przewiduje się, zatem występowania interakcji pomiędzy mifamurtydem a metabolizmem substancji będących substratami wątrobowego cytochromu P450.

W dużym, kontrolowanym, randomizowanym badaniu, mifamurtyd stosowano w zalecanych dawkach i schemacie leczenia łącznie z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym (cisplatyna, ifosfamid) lub hepatotoksycznym (duże dawki metotreksatu, ifosfamid). Produkt nie powodował nasilenia toksycznego działania tych leków i nie występowała konieczność modyfikacji dawki mifamurtydu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania mifamurtydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania mifamurtydu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mifamurtyd przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania mifamurtydu do mleka. Decyzję dotyczącą kontynuacji lub zaprzestania karmienia piersią bądź kontynuacji lub zaprzestania stosowania produktu należy podejmować na podstawie oceny korzyści wynikających dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla matki związanych z leczeniem mifamurtydem.

##### Płodność

Nie przeprowadzono dla mifamurtydu badań dotyczących płodności (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy MEPACT ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy, zmęczenie i nieostre widzenie zaobserwowano jako występujące bardzo często lub często działania niepożądane związane ze stosowaniem mifamurtydu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Mifamurtyd badano w monoterapii u 248 pacjentów w większości z zaawansowanymi nowotworami leczonych mifamurtydem we wczesnych badaniach klinicznych I i II fazy z jedną grupą. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są dreszcze, gorączka, zmęczenie, nudności, tachykardia i ból głowy. Wiele z bardzo często zgłaszanych działań niepożądanych wykazanych w poniższej tabeli podsumowującej wydaje się być związanych z mechanizmem działania mifamurtydu (patrz Tabela 1). Większość z działań niepożądanych miała łagodne bądź umiarkowane nasilenie.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są klasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układów narządowych oraz częstością występowania. Klasyfikacja oparta na częstości występowania działań opiera się na następującej zasadzie: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1. Działania niepożądane**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane (Preferowany termin)</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Często	Posocznica, zapalenie tkanki podskórnej, nieżyt błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie gardła, zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	Często	Ból nowotworowy
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Leukopenia, trombocytopenia, granulocytopenia, gorączka neutropeniczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Bardzo często	Jadłowstręt
	Często	Odwodnienie, hipokaliemia, zmniejszenie apetytu
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Często	Dezorientacja, depresja, bezsenność, lęk
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
	Często	Parestezje, niedoczulica, drżenie, senność, letarg
<b>Zaburzenia oka</b>	Często	Nieostre widzenie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Często	Zawroty głowy, szumy uszne, utrata słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	Bardzo często	Tachykardia
	Często	Sinica, kołatanie serca.
	Nieznana	Wysiłek osierdziowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie
	Często	Zapalenie naczyń żylnych, uderzenia gorąca, bladość
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Bardzo często	Duszność, przyspieszenie oddechu, kaszel
	Często	Wysiłek w opłucnej, nasiloną duszność, produktywny kaszel, krwioplucie, świszczący oddech, krwawienie z nosa, duszność wysiłkowa, obrzęk zatok obocznych nosa, obrzęk błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane (Preferowany termin)</b>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności
	Często	Ból w nadbrzuszu, objawy dyspeptyczne, wzdęcie, ból w podbrzuszu
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Często	Ból w obrębie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Bardzo często	Nadmierna potliwość
	Często	Pokrzywka, świąd, rumień, łysienie, suchość skóry
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	Ból mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn
	Często	Skurcze mięśniowe, ból karku, ból w okolicy pachwin, bolesność kości, ból barku, ból ściany klatki piersiowej, sztywność mięśniowo-szkieletowa
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Często	Krwiomocz, dyzuria, częstomocz
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Często	Bolesne miesiączkowanie
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Gorączka, dreszcze, zmęczenie, hipotermia, ból, złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej
	Często	Obrzęki obwodowe, obrzęki, zapalenie błon śluzowych, rumień w miejscu podania, reakcje w miejscu podania, bolesność w miejscu założenia cewnika, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zimna
<b>Badania diagnostyczne</b>	Często	Obniżenie masy ciała
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Często	Ból pooperacyjny

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niedokrwistość była bardzo często zgłaszana podczas stosowania mifamurtydu w połączeniu z cytostatykami. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu częstość występowania nowotworów szpiku (ostra białaczka szpikowa/zespoły mielodysplastyczne) była taka sama u pacjentów przyjmujących produkt MEPACT z cytostatykami, jak u pacjentów otrzymujących tylko cytostatyki (około 2,1%).

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

W badaniach I i II fazy z mifamurtydem bardzo często zgłaszano jadłowstręt (21%).

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Podobnie jak w odniesieniu do innych objawów ogólnych, najczęstszymi zaburzeniami ze strony układu nerwowego były ból głowy (50%) i zawroty głowy (17%). U jednego pacjenta w badaniu III fazy wystąpiły 2 epizody drgawek 4. stopnia w trakcie leczenia chemioterapią i mifamurtydem. Drugi epizod obejmował wielokrotne duże napady padaczkowe przez kilka dni. Leczenie mifamurtydem było kontynuowane do końca badania bez nawrotu drgawek.

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Chociaż utratę słuchu można traktować jako wynik ototoksycznego działania leków cytostatycznych takich jak cisplatyna, nie jest jasne, czy skojarzone stosowanie mifamurtydu i chemioterapii wielolekowej może nasilić utratę słuchu.

Zaobserwowano wyższy odsetek obiektywnej i subiektywnej utraty słuchu u pacjentów, którzy otrzymywali produkt MEPACT i cytostatyki (odpowiednio 12% i 4%) w badaniu fazy III (opis badania - patrz punkt 5.1) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali tylko cytostatyki (7% i 1%). Wszyscy pacjenci otrzymali skumulowaną dawkę cisplatyny w wysokości 480 mg/m<sup>2</sup> jako część indukcyjnego (neoadjuwantowego) i (lub) podtrzymującego (adjuwantowego) schematu chemioterapii.

#### *Zaburzenia serca i naczyniowe*

Łagodna lub umiarkowana nasilona tachykardia (50%), nadciśnienie tętnicze (26%) i niedociśnienie (29%) należą do bardzo często zgłaszanych w niekontrolowanych badaniach działań niepożądanych związanych ze stosowaniem mifamurtydu. Podczas wczesnych badań zgłoszono jeden poważny przypadek podostrej zakrzepicy, jednakże w dużym randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym nie zgłaszano poważnych zdarzeń ze strony serca związanych ze stosowaniem mifamurtydu (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia układu oddechowego*

Bardzo często zgłaszano występowanie zaburzeń układu oddechowego, między innymi duszność (21%), kaszel (18%) i szybkie oddychanie (13%). Podczas badania fazy II u 2 pacjentów chorujących wcześniej na astmę doszło do rozwoju łagodnej do umiarkowanej niewydolności oddechowej związanej ze stosowaniem produktu MEPACT.

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

W związku ze stosowaniem mifamurtydu często zgłaszano zaburzenia żołądka i jelit, w tym: nudności (57%) i wymioty (44%) odnotowywane u około połowy pacjentów, oraz zaparcia (17%), biegunkę (13%) i ból brzucha (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

U pacjentów otrzymujących mifamurtyd w badaniach niekontrolowanych bardzo często występowała nadmierna potliwość (11%)

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Wśród pacjentów przyjmujących mifamurtyd bardzo często występowały słabo nasilone dolegliwości bólowe obejmujące ból mięśni (31%), ból pleców (15%), ból kończyn (12%) i ból stawów (10%).

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

U większości pacjentów występowały dreszcze (89%), gorączka (85%) i zmęczenie (53%). Zazwyczaj ich nasilenie jest łagodne do umiarkowanego; przemijające i przeważnie reagują na leczenie objawowe (np. paracetamol w przypadku gorączki). Inne objawy ogólne, mające zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz bardzo często występujące, obejmują: hipotermię (23%), złe samopoczucie (13%), ból (15%), osłabienie (13%) i bóle w klatce piersiowej (11%). Obrzęk, dyskomfort w klatce piersiowej, reakcje w miejscu infuzji lub wprowadzenia cewnika oraz „uczucie zimna” były zgłaszane rzadziej wśród tych pacjentów, przeważnie w późnym stadium choroby nowotworowej.



### *Badania diagnostyczne*

W badaniu II fazy u pacjenta z kostniakomięsakiem, który miał wysoki poziom kreatyniny na etapie włączania do badania w związku ze stosowaniem mifamurtydu wystąpiło podwyższenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi.

### *Zaburzenia układu immunologicznego*

W badaniu I fazy zgłoszono jeden przypadek ciężkiej reakcji alergicznej występującej po podaniu infuzji mifamurtydu w dawce 6 mg/m<sup>2</sup>. U pacjenta wystąpiło drżenie, dreszcze, gorączka, nudności, wymioty, niekontrolowany kaszel, duszność, sine usta, zawroty głowy, osłabienie, hipotensja, tachykardia, nadciśnienie i hipotermia prowadzące do przerwania badania. W badaniu III fazy zgłoszono również jeden, wymagający hospitalizacji przypadek reakcji alergicznej (nadciśnienie) 4. stopnia (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Maksymalna tolerowana dawka w badaniach fazy I wynosiła 4-6 mg/m<sup>2</sup>; dawka ta była związana z dużą różnorodnością reakcji niepożądanych. Objawy przedmiotowe i podmiotowe, które były związane ze stosowaniem większych dawek i (lub) wpływały na ograniczenie dawki, nie stanowiły zagrożenia życia i obejmowały gorączkę, dreszcze, zmęczenie, nudności, wymioty, ból głowy oraz niedociśnienie lub nadciśnienie tętnicze.

U zdrowego, dorosłego ochotnika, który przypadkowo otrzymał pojedynczą dawkę 6,96 mg mifamurtydu, wystąpiło odwracalne, związane z leczeniem zdarzenie niedociśnienia ortostatycznego.

W przypadku przedawkowania zaleca się zastosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego. Leczenie wspomagające należy stosować w oparciu o wytyczne instytucjonalne i obserwowane objawy kliniczne. Przykładowo można stosować paracetamol w przypadku gorączki, dreszczy i bólu głowy oraz leki przeciwwymiotne (inne niż sterydy) w przypadku nudności i wymiotów.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, inne leki immunostymulujące kod ATC: L03AX15

#### Mechanizm działania

Mifamurtyd (muramylotripeptyd fosfatydyloetanoloaminy, ang. MTP-PE) jest w pełni syntetyczną pochodną muramylodipeptydu (ang. MDP), najmniejszego naturalnie występującego składnika ścian komórkowych *Mycobacterium sp.* posiadającą działanie immunostymulujące. Działanie immunostymulujące mifamurtydu jest podobne do naturalnego MDP. Produkt MEPACT jest postacią liposomalną stworzoną specjalnie w celu dotarcia w warunkach *in vivo* do makrofagów po podaniu we wlewie dożylnym.

MTP-PE jest specyficznym ligandem NOD2, receptora znajdującego się głównie na monocytach, komórkach dendrytycznych i makrofagach. MTP-PE jest silnym aktywatorem monocytów i

makrofagów. Aktywacja ludzkich makrofagów przez mifamurtyd jest związana z wytwarzaniem cytokin, w tym czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ), interleukiny 1 (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, i IL-12 i cząstek adhezyjnych, w tym antygeny związanego z czynnością limfocytów 1 (LFA-1) i cząstki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1). W warunkach *in vitro* ludzkie monocyty zabijały allogeniczne i autologiczne komórki nowotworowe (w tym czerniaka, raka jajnika, okrężnicy i nerek), lecz nie wykazywały działania toksycznego w stosunku do prawidłowych komórek.

Podanie *in vivo* mifamurtydu powodowało zahamowanie rozwoju nowotworu w modelach przerzutów do płuc u myszy i szczurów, raka skóry i wątroby oraz włókniakomięsaka. Wykazano również znaczne przedłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby w leczeniu mifamurtydem jako leczeniem uzupełniającym kostniakomięsaka i złośliwego śródbłoniaka krwionośnego u psów. Dokładny mechanizm aktywacji monocytów i makrofagów przez mifamurtyd prowadzący do działania przeciwnowotworowego u zwierząt i ludzi, nie jest znany.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo liposomalnej postaci mifamurtydu oceniano u ponad 700 pacjentów z różnymi rodzajami i stadiami nowotworów oraz u 21 zdrowych osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

W randomizowanym badaniu fazy III z udziałem 678 pacjentów (w przedziale wiekowym od 1,4-30,6 lat) z nowo rozpoznanym resekcyjnym kostniakomięsakiem o wysokim stopniu zróżnicowania, dodanie leczenia uzupełniającego mifamurtydem do chemioterapii (doksorubicyną lub cisplastyną i metotreksatem z ifosfamidem lub bez niego), znacznie zwiększyło odsetek 6-letniego przeżycia całkowitego oraz doprowadziło do względnego zmniejszenia ryzyka zgonu o 28% ( $p = 0,0313$ , współczynnik ryzyka (HR) = 0,72 [95% przedział ufności (CI): 0,53; 0,97]).

### Dzieci i młodzież

Ze względu na występowanie choroby w populacji, dzieci i młodzież objęto głównym badaniem klinicznym. Konkretnie analizy dla podgrup pacjentów w wieku < 18 lat i  $\geq$  18 lat nie są jednak dostępne.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka mifamurtydu została określona u zdrowych dorosłych ochotników po podaniu we wlewie dożylnym dawki 4 mg oraz u dzieci i dorosłych pacjentów z kostniakomięsakiem po podaniu we wlewie dożylnym dawki 2 mg/m<sup>2</sup>.

U 21 zdrowych dorosłych ochotników mifamurtyd był szybko usuwany z osocza (minuty) z okresem półtrwania wynoszącym  $2,05 \pm 0,40$  godziny, co prowadziło do bardzo niskiego całkowitego stężenia mifamurtydu (liposomalnego i wolnego) w osoczu. Średnie pole pod krzywą (ang. area under the curve, AUC) wynosiło  $17,0 \pm 4,86$  h x nM, a  $C_{max}$  (maksymalne stężenie) wynosiło  $15,7 \pm 3,72$  nM.

U 28 pacjentów w wieku od 6 do 39 lat z kostniakomięsakiem stężenie w osoczu całkowitego (liposomalnego i wolnego) mifamurtydu gwałtownie spadało z okresem półtrwania wynoszącym  $2,04 \pm 0,456$  godziny. Klirens znormalizowany na powierzchnię ciała (ang. BSA-normalized clearance) i okres półtrwania były porównywalne w całym przedziale wiekowym i zgodne z określonymi dla zdrowych osób dorosłych, wspierając stosowanie zalecanej dawki 2 mg/m<sup>2</sup>.

W odrębnym badaniu z udziałem 14 pacjentów, średnie krzywe stężenia w surowicy względem czasu całkowitego i wolnego mifamurtydu, które oceniono po pierwszym wlewie mifamurtydu oraz po ostatnim wlewie 11 lub 12 tygodni później, niemalże nakładały się, co oznacza, że wartości AUC wolnego mifamurtydu po pierwszym i ostatnim wlewie były podobne. Dane te wskazują, że ani całkowity, ani wolny mifamurtyd nie ulega kumulacji podczas okresu leczenia.

W 6. godzinie po podaniu liposomów znakowanych radioizotopem zawierających 1 mg mifamurtydu radioaktywność występowała w obrębie wątroby, śledziony, nosogardzieli, tarczycy i w mniejszym stopniu - płuc. Liposomy były fagocytowane przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego. U 2 z 4 pacjentów z przerzutami w obrębie płuc obecność sygnału radioaktywności związana była z przerzutami w płucach.

Nie przeprowadzono badań metabolizmu liposomalnego MTP-PE u ludzi.

Po podaniu liposomów znakowanych radioizotopem zawierających mifamurtyd, średni okres półtrwania materiału znakowanego radioizotopem był dwufazowy z fazą  $\alpha$  trwającą około 15 minut i całkowitym okresem półtrwania wynoszącym około 18 godzin.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Farmakokinetykę pojedynczej dawki 4 mg mifamurtydu po trwającym 1 godzinę wlewie dożylnym badano u dorosłych ochotników z łagodnymi ( $n = 9$ ) lub umiarkowanymi ( $n = 8$ ) zaburzeniami czynności nerek oraz u dobranych w stosunku do nich odpowiednio do wieku, płci i masy ciała zdrowych dorosłych osób z prawidłową czynnością nerek ( $n = 16$ ). Nie obserwowano wpływu łagodnej ( $50 \text{ ml/min} \leq \text{klirens kreatyniny [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/min}$ ) lub umiarkowanej ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{klirens kreatyniny [CLcr]} \leq 50 \text{ ml/min}$ ) niewydolności nerek na klirens całkowitego MTP-PE w porównaniu z klirensem obserwowanym u zdrowych dorosłych osób z prawidłową czynnością nerek ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ). Ponadto, w łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek wartości ekspozycji ogólnoustrojowej AUC od zera do nieskończoności ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) wolnej (nieliposomalnej) postaci MTP-PE były podobne do wartości obserwowanych u zdrowych dorosłych osób z prawidłową czynnością nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Farmakokinetykę pojedynczej dawki 4 mg mifamurtydu po trwającym 1 godzinę wlewie dożylnym badano u dorosłych ochotników z łagodnymi (Klasa A wg skali Child-Pugh,  $n = 9$ ) lub umiarkowanymi (Klasa B wg skali Child-Pugh,  $n = 8$ ) zaburzeniami czynności wątroby oraz u dobranych w stosunku do nich odpowiednio do wieku, płci i masy ciała zdrowych dorosłych osób z prawidłową czynnością wątroby ( $n = 19$ ). W przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby nie obserwowano wpływu na ekspozycję ogólnoustrojową ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) całkowitego MTP-PE. Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby skutkowały niewielkim wzrostem  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  całkowitego MTP-PE, ze stosunkiem najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych (wyrażonym w %) dla umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby, w odniesieniu do dobranej grupy z prawidłową czynnością wątroby, wynoszącym 119% (90% przedział ufności [CI]: 94,1% - 151%).

Zmienność farmakokinetyczna była większa w grupie z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (współczynnik zmienności ekspozycji ogólnoustrojowej [ $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ] wynosił 50% w porównaniu do < 30% w pozostałych grupach podzielonych wg czynności wątroby).

Średnie okresy półtrwania całkowitego i wolnego MTP-PE w łagodnych zaburzeniach czynności wątroby wynosiły odpowiednio 2,02 godziny i 1,99 godziny i były porównywalne z tymi u osób z prawidłową czynnością wątroby (odpowiednio 2,15 godziny i 2,26 godziny). Średnie okresy półtrwania całkowitego i wolnego MTP-PE w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby wynosiły odpowiednio 3,21 godziny i 3,15 godziny. Ponadto, średnie geometryczne wartości  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  wolnego (nie związanego z liposomami) MTP-PE w osoczu u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby były o 47% większe niż odpowiednie wartości u dobranych grup osób z prawidłową czynnością wątroby. Zmiany te oceniono jako klinicznie nieznaczące, ponieważ maksymalna tolerowana dawka (4-6  $\text{mg/m}^2$ ) mifamurtydu stanowi 2-3 krotność dawki zalecanej (2  $\text{mg/m}^2$ ).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U gatunków wrażliwych (króliki i psy) najwyższa dawka dobowo liposomalnej postaci mifamurtydu, która nie wywoływała działań niepożądanych, wynosiła 0,1 mg/kg, co jest równoważne odpowiednio 1,2 i 2 mg/m<sup>2</sup>. Niezwiązane z występowaniem działań niepożądanych stężenie mifamurtydu u zwierząt odpowiada w przybliżeniu zalecanej dawce u ludzi wynoszącej 2 mg/m<sup>2</sup>.

Dane pochodzące z 6-miesięcznego badania u psów z zastosowaniem codziennych wstrzykiwań dożylnych mifamurtydu w dawce do 0,5 mg/kg (10 mg/m<sup>2</sup>) świadczą o istnieniu 8- do 19-krotnej granicy bezpieczeństwa ekspozycji całkowitej do wystąpienia jawnej toksyczności w porównaniu z dawką zalecaną do stosowania u ludzi. Głównymi skutkami toksycznymi związanymi z tak dużymi dawkami dobowymi i całkowitymi mifamurtydu były przeważnie nasilone działania farmakologiczne produktu: gorączka, objawy nasilonej odpowiedzi zapalnej pod postacią zapalenia błony maziowej, odoskrzelowego zapalenia płuc, zapalenia osierdza i zapalnej martwicy wątroby i szpiku kostnego. Obserwowano również występowanie: krwawienia i wydłużenia parametrów krzepnięcia, zawałów, zmian morfologicznych w obrębie ściany małych tętnic, obrzęku i przekrwienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, niewielkiego wpływu na serce oraz nieznacznej hiponatremii. Mifamurtyd nie działał mutagenie i nie wywoływał efektów teratogennych u szczurów i królików. Efekt embriotoksyczny obserwowano jedynie na poziomie działania toksycznego u matek.

Żaden z wyników badań nad toksycznością ogólną nie sugerował występowania działania szkodliwego na gonady męskie lub żeńskie. Nie przeprowadzono badań nakierowanych na ocenę czynności rozrodczych, toksyczności okołoporodowej i potencjału rakotwórczego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

1-palmitoilo-2-oleoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (ang. POPC)

Sól monosodowa 1,2-dioleoilo-sn-glicero-3-fosfo-L-seryny (ang. OOPS)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka z proszkiem

3 lata

Sporządzona zawiesina

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 6 godzin w temperaturze do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie. Jeżeli zawiesina nie zostanie natychmiast użyta, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania zdatnej do użycia rozpuszczonej, przefiltrowanej i rozcieńczonej zawiesiny przygotowanego produktu nie może przekraczać 6 godzin w temperaturze 25°C. Zawiesiny nie przechowywać w lodówce, ani nie zamrażać.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka o pojemności 50 ml ze szkła typu I, z szarym korkiem z gumy butylowej, aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem typu flip-off zawierająca 4 mg mifamurtydu.

Każde opakowanie kartonowe zawiera jedną fiolkę i jeden jednorazowy, niepyrogenny, sterylny filtr do produktu MEPACT dostarczany w blisterze z folii PCV.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt MEPACT należy rozpuścić, przefiltrować przy pomocy dołączonego filtra i rozcieńczyć z zastosowaniem techniki aseptycznej przed jego podaniem.

Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić w 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Po rozpuszczeniu każdy ml zawiesiny w fiołce zawiera 0,08 mg mifamurtydu. Objętość przygotowanej zawiesiny odpowiadająca wyliczonej dawce, jest ekstrahowana przez dołączony filtr i następnie rozcieńczana dodatkowymi 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, zgodnie ze szczegółowymi instrukcjami przedstawionymi poniżej.

Przygotowana, przefiltrowana i rozcieńczona zawiesina do infuzji jest homogeniczną, białą do białawej, nieprzejrzystą zawiesiną liposomalną, bez widocznych cząsteczek, piany i grudek tłuszczowych.

#### Instrukcje przygotowywania produktu MEPACT to wlewu dożylnego

*Materiały dostarczane w każdym opakowaniu:-*

- produkt MEPACT w postaci proszku do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (fiolka)
- filtr do produktu MEPACT

*Materiały wymagane, lecz niedołączane:-*

- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, worek 100 ml
- 1 jednorazowa, sterylna strzykawką z końcówką Luer-Lock 60 lub 100 ml
- 2 średnie (18 G) sterylne igły iniekcyjne

Zaleca się sporządzanie zawiesiny liposomalnej w komorze laminarnej z zastosowaniem sterylnych rękawic i techniki aseptycznej.

Proszek liofilizowany powinien osiągnąć temperaturę 20 °C – 25 °C przed rozpuszczeniem, przefiltrowaniem z zastosowaniem dołączanego filtra i rozcieńczeniem. Trwa to zazwyczaj około 30 minut.

1. Nakrywkę fiołki należy usunąć i przemyć korek gazikiem nasączonym alkoholem.
2. Z blistera należy wyjąć filtr i z jego końcówki usunąć zatyczkę. Końcówkę należy wprowadzić poprzez korek do fiołki, aż mocno osiądzie. W tym momencie nie należy usuwać osłony z łącznika typu Luer filtra.
3. Należy rozpakować 100 ml worek z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, igłę i strzykawkę (niedołączone do opakowania).

4. Miejsce worka z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, do którego ma być wprowadzona igła, należy przemyć gazikiem nasączonym alkoholem.
5. Używając igły i strzykawki należy pobrać z worka 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
6. Po zdjęciu igły ze strzykawki należy połączyć strzykawkę z filtrem, usuwając zatyczkę łącznika typu Luer filtra (rycina 1).



Rycina 1

7. Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań należy wprowadzać do fiolki przez powolne, pewne naciskanie tłoka strzykawki. **Nie należy usuwać ani filtra ani strzykawki z fiolki.**
8. Fiolkę należy pozostawić do odstania przez około 1 minutę, aby mogło dojść do całkowitego uwodnienia substancji suchej.
9. **Fiolkę należy następnie silnie wstrząsać przez 1 minutę, utrzymując zamocowane w miejscu filtr i strzykawkę.** W tym czasie dochodzi do samoczynnego utworzenia liposomów (rycina 2).



Rycina 2

10. Pożądaną dawkę można pobrać z fiolki, odwracając ją i powoli odciągając tłok strzykawki (rycina 3). Każdy ml sporządzonej zawiesiny zawiera 0,08 mg mifamurtydu. Objętość pobieranej z fiolki zawiesiny potrzebną do uzyskania odpowiedniej dawki przelicza się w następujący sposób:

$$\text{Objętość pobierana} = [12,5 \times \text{wielkość wyliczonej dawki (mg)}] \text{ ml}$$

Dla ułatwienia sporządzono poniższą tabelę odniesienia:

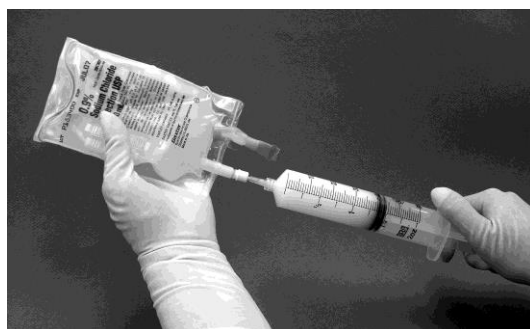
<u>Dawka</u>	<u>Objętość</u>
--------------	-----------------

1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Rycina 3

11. Następnie należy odłączyć strzykawkę od filtra i do zawierającej zawiesinę strzykawki dołączyć nową igłę. Miejsce nakłucia worka z roztworem soli fizjologicznej należy przemyć gazikiem nasączonym alkoholem, a zawiesinę w strzykawce wstrzyknąć do oryginalnego worka zawierającego pozostałe 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (rycina 4).



Rycina 4

12. Worek należy delikatnie obracać w celu wymieszania roztworu.
13. Na etykiecie znajdującej się na worku zawierającym sporządzoną i rozcieńczoną zawiesinę liposomalną należy umieścić dane pacjenta, godzinę i datę.
14. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną zgodną do stosowania dla 6 godzin w temperaturze pokojowej (około 20 °C – 25 °C).
15. Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie. Jeśli zawiesina nie zostanie wykorzystana bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania zgodnego do użycia produktu spoczywa na użytkowniku. Nie powinny one przekraczać 6 godzin w temperaturze pokojowej.
16. Ze względu na liposomalny charakter produktu podczas jego podawania nie zaleca się używania zestawu infuzyjnego z wbudowanym filtrem.
17. Zawiesina liposomalna jest podawana dożylnie przez około 1 godzinę.

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Paris  
Francja

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/502/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 marca 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 lutego 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MEPACT 4 mg, proszek do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji  
mifamurtyd

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 4 mg mifamurtydu. Po sporządzeniu, każdy ml zawiesiny w fiolce zawiera 0,08 mg mifamurtydu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: 1-palmitoilo-2-oleoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (POPC),  
sól monosodowa 1,2-dioleoilo-sn-glicero-3-fosfo-L-seryny (OOPS)

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji  
Opakowanie z 1 fiolką proszku, 1 sterylnym filtrem

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do podania dożylnego po rozpuszczeniu, przefiltrowaniu za pomocą dołączonego filtra i rozcieńczeniu.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:  
Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.  
Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA  
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO  
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Paris  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/502/001

**13. NUMER SERII**

Lot:  
Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

### **ETYKIETA FIOŁKI**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MEPACT 4 mg, proszek do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji  
mifamurtyd

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 4 mg mifamurtydu. Po sporządzeniu, każdy ml zawiesiny w fiolce zawiera 0,08 mg mifamurtydu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: 1-palmitoilo-2-oleoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (POPC),  
sól monosodowa 1,2-dioleoilo-sn-glicero-3-fosfo-L-seryny (OOPS)

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji  
4 mg mifamurtydu

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do podania dożylnego po rozpuszczeniu, przefiltrowaniu za pomocą dołączonego filtra i rozcieńczeniu.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA  
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO  
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Paris  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/502/001

**13. NUMER SERII**

Lot:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **MEPACT 4 mg proszek do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji mifamurtyd**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek MEPACT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MEPACT
3. Jak stosować lek MEPACT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MEPACT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek MEPACT i w jakim celu się go stosuje**

Lek MEPACT zawiera substancję czynną - mifamurtyd, podobną do składników ściany komórkowej niektórych bakterii. Substancja ta pobudza układ odpornościowy, pomagając organizmowi w zwalczaniu komórek nowotworowych.

Lek MEPACT stosuje się w leczeniu kostniakomięsaka (nowotworu kości) u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych (od 2 do 30 lat). Lek stosuje się po operacji usunięcia nowotworu; wraz z chemioterapią zabija on pozostałe komórki nowotworowe w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu nowotworu.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MEPACT**

##### **Kiedy nie stosować leku MEPACT:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na mifamurtyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające cyklosporynę lub inne inhibitory kalcyneuryny lub duże dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz poniżej punkt „Lek MEPACT a inne leki”).

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku MEPACT należy omówić to z lekarzem, lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma lub miał problemy z sercem lub naczyniami krwionośnymi, np. skrzepy krwi (zakrzepicę żył), krwawienie (krwotoki) lub zapalenie żył (zapalenie naczyń krwionośnych). Pacjenta należy ściśle monitorować podczas stosowania leku MEPACT. Jeśli występują przewlekłe lub nasilające się objawy, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może wystąpić konieczność odroczenia bądź zakończenia terapii lekiem MEPACT.
- jeśli u pacjenta występowała w przeszłości astma lub inne zaburzenia układu oddechowego. Przed zastosowaniem leku MEPACT należy omówić z lekarzem, czy podczas leczenia lekiem MEPACT można nadal przyjmować leki przeciwastmatyczne.
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości choroby zapalne lub autoimmunologiczne, bądź pacjent był leczony kortykosteroidami lub innymi lekami wpływającymi na układ immunologiczny.
- jeśli pacjent na jakiegokolwiek leki ma reakcje alergiczne takie jak wysypka, duszność i

- wysokie ciśnienie krwi. Jeśli wystąpi nasilenie tych objawów należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może to być spowodowane stosowaniem leku MEPACT.
- Jeśli pacjent ma problemy z żołądkiem takie jak nudności, wymioty i brak apetytu. Jeśli problemy te nasilą się, należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może to być spowodowane stosowaniem leku MEPACT z chemioterapią.
  - Jeśli u pacjenta wystąpią dreszcze, drżenie lub uczucie ciepła. Należy zmierzyć temperaturę, gdyż pacjent może mieć gorączkę. Wystąpienie gorączki z małą liczbą białych krwinek (neutropenia) może być objawem ciężkiego zakażenia.

Szczegółowe informacje na temat ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas przyjmowania leku przedstawiono w punkcie 4.

### **Dzieci**

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 2 lat, ponieważ brak jest informacji na temat bezpieczeństwa stosowania oraz działania leku w tej grupy wiekowej.

### **Lek MEPACT a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach które pacjent planuje przyjmować nawet tych, które wydawane są bez recepty. Szczególnie istotne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu leków zawierających którąkolwiek z następujących substancji czynnych:

- cyklosporyna, takrolimus, stosowane po przeszczepie w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepionych organów, lub inne leki immunosupresyjne stosowane np. w leczeniu łuszczycy (choroba skóry).
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), np. kwas acetylosalicylowy, ibuprofen lub diklofenak, stosowane w leczeniu bólu głowy, gorączki lub bólu. Nie należy stosować leku MEPACT z dużymi dawkami NLPZ.
- kortykosteroidy stosowane w leczeniu zapaleń, uczuleń lub astmy. Należy unikać regularnego stosowania kortykosteroidów podczas stosowania leku MEPACT, gdyż może to wpływać na działanie leku.

Zaleca się oddzielić czas przyjmowania produktu MEPACT od czasu przyjmowania doksorubicyny lub innych leków stosowanych w ramach tego samego schematu chemioterapii.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Stosowania leku MEPACT nie badano u kobiet ciężarnych. Nie należy, zatem stosować leku MEPACT w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Podczas stosowania leku MEPACT należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy lek MEPACT przenika do mleka ludzkiego. W przypadku karmienia piersią należy poradzić się lekarza prowadzącego.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Niektóre bardzo często lub często występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku MEPACT (takie jak zawroty głowy, zmęczenie i nieostre widzenie) mogą wywierać wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek MEPACT zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, tzn. uznaje się, że zasadniczo nie zawiera sodu.

### 3. Jak stosować lek MEPACT

#### Dawkowanie i schemat leczenia

MEPACT będzie podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty. Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka leku MEPACT wynosi 2 mg mifamurtydu/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Lek podawany jest dwa razy w tygodniu (z co najmniej 3-dniową przerwą) przez pierwszych 12 tygodni, a następnie raz na tydzień przez kolejne 24 tygodnie.

Schemat terapii lekiem MEPACT może być dostosowany do schematu podawania chemioterapii. Nie ma konieczności przerywania schematu podawania produktu MEPACT w przypadku opóźnienia chemioterapii; należy poddać się nieprzerwanej 36-tygodniowej (9-miesięcznej) terapii lekiem MEPACT.

#### Jak podawany jest lek MEPACT

Zamrożony, suchy proszek należy przed zastosowaniem rozpuścić, aby uzyskać płynną zawiesinę, przefiltrować za pomocą dołączonego filtra i rozcieńczyć. Lek MEPACT jest następnie podawany bezpośrednio do żyły (dożylnie) w ciągu około 1 godziny. Procedura ta wykonywana jest przez lekarza bądź pielęgniarkę, którzy będą również monitorować pacjenta w czasie podawania leku. Przyjmowanie leku MEPACT nie wymaga hospitalizacji. Lek można również podawać ambulatoryjnie.

#### Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku MEPACT

U pacjenta mogą wystąpić bardziej nasilone działania niepożądane, takie jak gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, wymioty, ból głowy oraz wysokie lub niskie ciśnienie krwi. W przypadku przedawkowania leku należy skontaktować się z lekarzem bądź najbliższym szpitalem.

#### Przerwanie stosowania leku MEPACT

Nie należy przerywać przyjmowania leku MEPACT przed ukończeniem kuracji bez konsultacji z lekarzem. W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość pacjentów odczuwa dreszcze, gorączkę i zmęczenie szczególnie przy pierwszym podaniu leku MEPACT. Są one zazwyczaj łagodne lub umiarkowane oraz przemijające i mogą być zazwyczaj leczone przez lekarza prowadzącego, np. paracetamolem w przypadku gorączki. Stosowanie leku MEPACT w trakcie chemioterapii może powodować problemy żołądkowe takie jak nudności, wymioty, utrata apetytu.

Należy **bezwzględnie** skontaktować się z lekarzem, jeśli:

- gorączka lub dreszcze utrzymują się ponad 8 godzin po przyjęciu dawki leku MEPACT, ponieważ mogą być one objawem zakażenia, lub
- pacjent ma wysypkę lub problemy z oddychaniem (świszczący oddech), lub
- u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek problemy z żołądkiem

**Bardzo często występujące działania niepożądane** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- gorączka, drżenie/dreszcze, osłabienie, zmęczenie lub ogólnie złe samopoczucie
- nudności i (lub) wymioty, biegunka lub zaparcie
- bóle lub zawroty głowy
- szybkie bicie serca
- podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze
- brak apetytu
- pocenie się

- ból, między innymi ból uogólniony, ból mięśni i/lub stawów oraz ból pleców, klatki piersiowej, brzucha, kończyn górnych i dolnych
- kaszel, problemy z oddychaniem lub przyśpieszenie oddechu
- niska temperatura ciała
- mała liczba krwinek czerwonych

**Często występujące działania niepożądane** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- sine zabarwienie tkanek takich jak skóra lub dziąsła, spowodowane zbyt niskim poziomem tlenu we krwi
- odczuwalny wzrost częstości lub siły skurczów serca
- obrzęk kończyn górnych lub dolnych bądź obrzęki o innym umiejscowieniu
- dyskomfort w klatce piersiowej
- dolegliwości ze strony żołądka, zmniejszenie apetytu lub utrata masy ciała
- zaczerwienienie, obrzęk, zakażenie lub inne reakcje w miejscu podania leku lub wkłucia cewnika
- wysypka lub zaczerwienienie, zapalenie skóry, świąd, suchość skóry, bledność lub przemijające zaczerwienienie
- zapalenie skóry, ścięgien, mięśni lub podobnych tkanek wchodzących w skład układu ruchu
- zapalenie naczyń żylnych
- ból w nadbrzuszu lub ściany klatki piersiowej; wzdęcie lub ból w jamie brzusznej; niestrawność lub ból wątroby
- bolesność innych okolic: szyi, ramion, pachwin, kości lub gardła; ból pooperacyjny
- kurcze lub sztywność mięśni
- uczucie zimna
- uczucie zmęczenia, ospałość lub senność
- uczucie pieczenia, klucia/mrowienia, osłabienie czucia lub czucie bez wyraźnego bodźca
- niezamierzone drżenia
- odwodnienie
- niskie stężenie potasu we krwi
- zapalenie błon śluzowych
- zapalenie lub obrzęk w obrębie nosa, gardła lub zatok obocznych nosa
- zakażenia górnych dróg oddechowych (np. przeziębienie) lub dróg moczowych (np. zakażenie pęcherza moczowego)
- uogólnione zakażenie
- zakażenie (wirusem opryszczki) *Herpes simplex*
- produktywny kaszel, świszczący oddech bądź wysiłkowa lub nasilona duszność
- krwioplucie lub krwawienie z nosa
- wystąpienie płynu w jamie opłucnej
- krwiomocz, trudności bądź ból towarzyszący oddawaniu moczu lub częstomocz
- trudności z zasypianiem, depresja, lęk lub dezorientacja
- zawroty głowy
- dzwonięcie w uszach
- nieostre widzenie
- wypadanie włosów
- zaburzenia miesiączkowania lub bolesne miesiączkowanie
- utrata słuchu
- mała liczba białych krwinek, której może towarzyszyć gorączka, mała liczba płytek krwi

**Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania** (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych):

- nieprawidłowe nagromadzenie płynu wokół serca (wysiłek osierdziowy).

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio

do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek MEPACT

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiołki i kartoniku po skrócie: „EXP”.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

### Nieotwarta fiołka

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

### Sporządzona zawiesina

Po sporządzeniu zawiesiny przy użyciu roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) należy ją przechowywać w temperaturze pokojowej (około 20°C - 25°C) i zużyć w ciągu 6 godzin.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **Co zawiera lek MEPACT**

- Substancją czynną leku jest mifamurtyd. Każda fiołka zawiera 4 mg mifamurtydu. Po sporządzeniu każdy ml zawiesiny zawiera 0,08 mg mifamurtydu.
- Pozostałe składniki leku to: 1-palmitoilo-2-oleino-sn-glicero-3-fosfocholina (POPC), sól monosodowa 1,2-dioleilo-sn-glicero-3-fosfo-L-seryny (OOPS). Patrz sekcja 2, “lek MEPACT zawiera sól”.

### **Jak wygląda lek MEPACT i co zawiera opakowanie**

Lek MEPACT jest białą lub białawą homogeniczną zbryloną masą lub proszkiem do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji.

MEPACT jest dostarczany w opakowaniach zawierających:

- jedną 50 ml fiołkę z szarym korkiem z gumy butylowej, aluminiową uszczelką i plastikowym wieczkiem typu flip-off;
- jeden sterylny filtr do leku MEPACT dostarczany w blistrze.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Paris  
Francja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
-----  
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

**Instrukcje przygotowywania produktu MEPACT do wlewu dożylnego**

*Materiały dostarczane w każdym opakowaniu -*

- 1 fiolka leku MEPACT (mifamurtyd)
- 1 filtr do leku MEPACT

*Materiały wymagane, lecz niedołączane -*

- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, 100 ml worek
- 1 jednorazowa, sterylna strzykawka z końcówką Luer-Lock 60 lub 100 ml
- 2 średnie (18 G) sterylne igły iniekcyjne

Zaleca się sporządzanie zawiesiny liposomalnej w komorze laminarnej z zastosowaniem sterylnych rękawic i techniki aseptycznej.

Proszek liofilizowany powinien osiągnąć temperaturę 20 °C – 25 °C przed rozpuszczeniem, przefiltrowaniem za pomocą dołączanego filtra i rozcieńczeniem. Trwa to zazwyczaj około 30 minut.

1. Nakrywkę fiolki należy usunąć i przemyć korek gazikiem nasączonym alkoholem.



2. Z blistra należy wyjąć filtr i z jego końcówki usunąć zatyczkę. Końcówkę należy wprowadzić poprzez korek do fiolki, aż mocno osiądzie. W tym momencie nie należy usuwać osłony z łącznika typu Luer filtra.
3. Należy rozpakować 100 ml worek z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, igłę i strzykawkę (niedołączone do opakowania).
4. Miejsce worka z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, do którego ma być wprowadzona igła, należy przemyć gazikiem nasączonym alkoholem.
5. Używając igły i strzykawki należy pobrać z worka 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
6. Po zdjęciu igły ze strzykawki należy połączyć strzykawkę z filtrem, usuwając zatyczkę łącznika typu Luer filtra (rycina 1).



Rycina 1

7. Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań należy wprowadzać do fiolki przez powolne, pewne naciskanie tłoka strzykawki. **Nie należy usuwać ani filtra ani strzykawki z fiolki.**
8. Fiolkę należy pozostawić do odstania przez około 1 minutę, aby mogło dojść do całkowitego uwodnienia substancji suchej.
9. **Fiolkę należy następnie silnie wstrząsać przez 1 minutę, utrzymując zamocowane w miejscu filtr i strzykawkę.** W tym czasie dochodzi do samoczynnego utworzenia liposomów (rycina 2).



Rycina 2

10. Pożądaną dawkę można pobrać z fiolki, odwracając ją i powoli odciągając tłok strzykawki (rycina 3). Każdy ml sporządzonej zawiesiny zawiera 0,08 mg mifamurtydu. Objętość pobieranej z fiolki zawiesiny potrzebną do uzyskania odpowiedniej dawki przelicza się w następujący sposób:

$$\text{Objętość pobierana} = [12,5 \times \text{wielkość wyliczonej dawki (mg)}] \text{ ml}$$

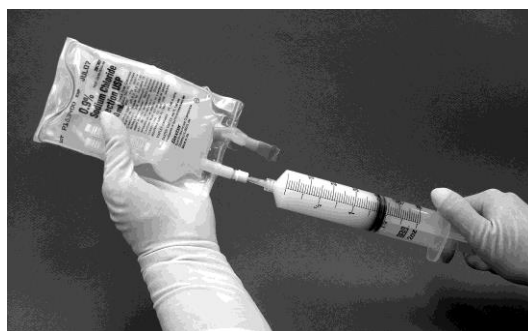
Dla ułatwienia sporządzono poniższą tabelę odniesienia:

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



Rycina 3

11. Następnie należy odłączyć strzykawkę od filtra i do zawierającej zawiesinę strzykawki dołączyć nową igłę. Miejsce nakłucia worka z roztworem soli fizjologicznej należy przemyć gazikiem nasączonym alkoholem, a zawiesinę w strzykawce wstrzyknąć do oryginalnego worka zawierającego pozostałe 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (rycina 4).



Rycina 4

12. Worek należy delikatnie obracać w celu wymieszania roztworu.
13. Na etykiecie znajdującej się na worku zawierającym sporządzoną i rozcieńczoną zawiesinę liposomalną należy umieścić dane pacjenta, godzinę i datę.
14. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną zgodność do stosowania dla 6 godzin w temperaturze pokojowej (około 20 °C – 25 °C).
15. Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie. Jeśli roztwór nie jest wykorzystany bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania gotowego produktu spoczywa na użytkowniku. Nie należy przekraczać 6 godzin w temperaturze pokojowej.

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.