

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

MEPACT 4 mg prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 4 mg mifamurtida\*.

Po rekonstituciji en ml suspenzije v viali vsebuje 0,08 mg mifamurtida.

\*povsem sintetični analog sestavine celične stene *Mycobacterium sp.*

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje.

Bel ali skoraj bel homogen zbit ali prost prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MEPACT je indicirano za zdravljenje operabilnega nerazsejanega osteosarkoma visoke stopnje pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih po popolni makroskopski kirurški odstranitvi. Uporablja se v kombinaciji s pooperativno polikemoterapijo. Varnost in učinkovitost sta bili ocenjeni v študijah pri bolnikih, starih od 2 do 30 let ob prvotni diagnozi (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z mifamurtidom morajo uvesti in nadzorovati zdravniki specialisti, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem osteosarkoma.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek mifamurtida za vse bolnike je  $2 \text{ mg/m}^2$  telesne površine. Uporabljati ga je treba kot adjuvantno zdravljenje po operacijski odstranitvi: dvakrat tedensko z najmanj 3-dnevnim vmesnim presledkom v obdobju 12 tednov, nato pa enkrat tedensko še dodatnih 24 tednov, skupno 48 infuzij v 36 tednih.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Odrasli > 30 let*

Nobeden od bolnikov, ki so se zdravili v okviru študij o osteosarkomu, ni bil star 65 let ali več, v randomizirano študijo III. faze pa so bili vključeni le bolniki, mlajši od 30 let. Zato ne obstajajo zadostni podatki, da bi lahko priporočili uporabo zdravila MEPACT pri bolnikih, starejših od 30 let.

##### *Okvara ledvic ali jeter*

Blaga do zmerna okvara ledvic (kreatininski očistek (CrCL)  $\geq 30 \text{ ml/min}$ ) ali jeter (Child-Pugh razred A ali B) nimata klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko mifamurtida, zato pri teh bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Ker pa je pri osebah z zmerno okvaro jeter variabilnost farmakokinetike mifamurtida večja (glejte poglavje 5.2), podatki o varnosti pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pa omejeni, je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter treba mifamurtid vseeno uporabljati previdno.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter podatki o farmakokinetiki mifamurtida niso na voljo, zato je pri teh bolnikih treba mifamurtid uporabljati previdno. Če se mifamurtid uporablja po zaključku kemoterapije, se priporoča neprekinjeno spremljanje ledvične in jetrne funkcije, dokler ni celotno zdravljenje zaključeno.

#### *Pediatrična populacija, mlajša od 2 let*

Varnost in učinkovitost mifamurtida pri otrocih, starih od 0 do 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

-Zdravilo MEPACT se aplicira v obliki enourne intravenske infuzije.

Zdravila MEPACT **se ne sme** uporabljati v obliki bolus injekcije.

Za dodatna navodila glede rekonstitucije, filtriranja s priloženim filtrom in redčenja zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s ciklosporinom ali z drugimi zaviralci kalcinevrina (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z visokim odmerkom nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs, zaviralci ciklooksigenaze) (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Dihalna stiska

Pri bolniki z astmo ali drugo kronično obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi je treba razmisliti o profilaktični uporabi bronhodilatatorjev. Pri dveh bolnikih s predhodno obstoječo astmo se je pojavila blaga do zmerna dihalna stiska, povezana z zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Če pride do hude respiratorne reakcije, je treba uporabo mifamurtida prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Nevtropenija

Uporaba mifamurtida je bila pogosto povezana s prehodno nevtropenijo, ponavadi ko se je zdravilo uporabljalo v kombinaciji s kemoterapijo. Epizode nevtropenije z zvišano telesno temperaturo je treba nadzirati in ustrezno zdraviti. Mifamurtid se lahko uporablja v obdobjih nevtropenije, posledično zvišano telesno temperaturo, pripisano zdravljenju, pa je treba skrbno nadzirati. Pri zvišanju telesne temperature ali mrzlici, ki traja več kot 8 ur po uporabi mifamurtida, je treba presoditi, če gre za možno sepsa.

#### Vnetni odziv

Mifamurtid je bil občasno povezan z znaki poudarjenega vnetnega odziva, vključno s perikarditisom in plevritisom. Pri bolnikih, ki so imeli avtoimunske, vnetne ali druge kolagenske bolezni, ga je treba uporabljati previdno. Med uporabo mifamurtida je treba bolnike nadzirati glede pojava neobičajnih znakov ali simptomov, kot sta artritis ali sinovitis, ki kažejo na nenadzorovane vnetne reakcije.

#### Srčno-žilne bolezni

Bolnike z vensko trombozo, vaskulitisom ali nestabilnimi srčno-žilnimi boleznimi v anamnezi je treba med uporabo mifamurtida skrbno nadzirati. Če simptomi ne izginejo in se poslabšajo, je treba uporabo zdravila preložiti ali prekiniti. Pri živalih so se pri zelo visokih odmerkih pojavile krvavitve. Krvavitve

pri priporočenem odmerku niso pričakovane, vendar pa je po prvem odmerku priporočljivo preveriti parametre strjevanja krvi in preiskavo po naslednjih nekaj odmerkih ponoviti.

### Alergijske reakcije

Zdravljenje z mifamurtidom je bilo občasno povezano s pojavom alergijskih reakcij, vključno z izpuščajem, zasoplostjo in hipertenzijo 4. stopnje (glejte poglavje 4.8). Med alergijskimi reakcijami in povečanimi vnetnimi odzivi je težko razlikovati, vendar pa je treba bolnike nadzirati glede pojava znakov alergijskih reakcij.

### Gastrointestinalna toksičnost

Navzea, bruhanje in izguba apetita so zelo pogosti neželeni učinki mifamurtida (glejte poglavje 4.8). Gastrointestinalna toksičnost se lahko poslabša, če se mifamurtid uporablja v kombinaciji s polikemoterapijo v visokih odmerkih in je bila povezana s pogostejšo uporabo parenteralne prehrane.

### Zdravilo MEPACT vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Izvedenih je bilo le nekaj študij o medsebojnem delovanju mifamurtida s kemoterapijo. Te študije sicer ne dajejo dokončnega odgovora, vendar pa ni dokazov, da bi mifamurtid vplival na protitumorske učinke kemoterapije in obratno.

Če se mifamurtid in doksorubicin ali druga lipofilna zdravila uporabljajo v istem režimu kemoterapije, je priporočljivo, da se jih aplicira ob različnih časih.

Uporaba mifamurtida skupaj s ciklosporinom ali z drugimi zaviralci kalcinevrina je kontraindicirana zaradi njihovega domnevnega vpliva na makrofage v vranici ali funkcijo mononuklearnih fagocitov (glejte poglavje 4.3).

Poleg tega je bilo *in vitro* dokazano, da lahko visok odmerek nesteroidnih protivnetnih zdravil (zaviralci ciklooksigenaze) zavre učinek aktivacije makrofagov z liposomskim mifamurtidom. Zato je uporaba visokih odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ker mifamurtid deluje prek stimulacije imunskega sistema, se je med zdravljenjem z mifamurtidom treba izogibati kronični ali rutinski uporabi kortikosteroidov.

*In vitro* študije medsebojnega delovanja so pokazale, da liposomski in neliposomski mifamurtid ne zavira presnovne aktivnosti citokroma P450 v zbranih humanih jetrnih mikrosomih. Liposomski in neliposomski mifamurtid ne inducira presnovne aktivnosti ali transkripcije citokroma P450 v primarnih kulturah sveže izoliranih človeških hepatocitov. Zato se ne pričakuje, da bi mifamurtid vplival na presnovo snovi, ki so substrati jetrnega citokroma P450.

V obsežni nadzorovani randomizirani študiji se pri uporabi mifamurtida v priporočenem odmerku in režimu odmerjanja skupaj z drugimi zdravili, za katera je znano, da so toksična za ledvice (cisplatin, ifosfamid) ali jetra (visok odmerek metotreksata, ifosfamid), toksičnost ni povečala, odmerka mifamurtida pa ni bilo treba prilagajati.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov o uporabi mifamurtida pri nosečnicah ni. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Mifamurtida ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

### Dojenje

Ni znano, če se mifamurtid izloča v materino mleko. Izločanje mifamurtida v mleko ni bilo raziskano pri živalih. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z mifamurtidom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### Plodnost

Posebni študij o vplivu mifamurtida na plodnost niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo MEPACT ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Izkazalo se je, da so omotica, vrtoglavica, utrujenost in zamegljen vid zelo pogosti ali pogosti neželeni učinki mifamurtida.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Mifamurtid so raziskovali kot samostojno zdravilo pri 248 bolnikih z večinoma napredovalimi malignimi novotvorbami v zgodnjih enoskupinskih kliničnih študijah I. in II. faze. Najpogostejši neželeni učinki so mrzlica, zvišana telesna temperatura, utrujenost, navzea, tahikardija in glavobol. Večina zelo pogostih neželenih učinkov, ki so prikazani v spodnji zbirni preglednici, naj bi bila povezana z mehanizmom delovanja mifamurtida (glejte preglednico 1). O teh dogodkih so večinoma poročali kot o blagih ali zmernih.

### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost. Skupine pogostnosti so opredeljene skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 1. Neželeni učinki**

<b>Organski sistem</b>	<b>Kategorija pogostnosti</b>	<b>Neželeni učinek (prednostni izraz)</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	Pogosti	Sepsa, Celulitis, Nazofaringitis, Okužba na mestu vstavljenega katetra, Okužba zgornjih dihal, Okužba sečil, Faringitis, Okužba s <i>Herpes simplex</i>
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	Pogosti	Bolečina zaradi raka
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	Zelo pogosti	Anemija
	Pogosti	Levkopenija, Trombocitopenija, Granulocitopenija, Febrilna nevtropenija

<b>Organski sistem</b>	<b>Kategorija pogostnosti</b>	<b>Neželeni učinek (prednostni izraz)</b>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	Zelo pogosti	Anoreksija
	Pogosti	Dehidracija, Hipokaliemija, Zmanjšan apetit
<b>Psihiatrične motnje</b>	Pogosti	Zmedenost, Depresija, Nespečnost, Anksioznost
<b>Bolezni živčevja</b>	Zelo pogosti	Glavobol, Omotica
	Pogosti	Parestezija, Hipestezija, Tremor, Somnolenca, Letargija
<b>Očesne bolezni</b>	Pogosti	Zamegljen vid
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	Pogosti	Vrtoglavica, Tinitus, Izguba sluha
<b>Srčne bolezni</b>	Zelo pogosti	Tahikardija
	Pogosti	Cianoza, Palpitacije
	Neznana pogostnost	Perikardialni izliv
<b>Žilne bolezni</b>	Zelo pogosti	Hipertenzija, Hipotenzija
	Pogosti	Flebitis, pordevanje, Bledica
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	Zelo pogosti	Dispneja, Tahipneja, Kašelj
	Pogosti	Plevralni izliv, Poslabšanje dispneje, Produktivni kašelj, Hemoptiza, piskajoče dihanje, Krvavitev iz nosu, Dispneja med naporom, Sinusna kongestija, Nazalna kongestija, Bolečina v žrelu in grlu
<b>Bolezni prebavil</b>	Zelo pogosti	Bruhanje, Driska, Zaprtost, Bolečina v trebuhu, Navzea
	Pogosti	Bolečina v zgornjem predelu trebuha, Dispepsija, Občutek polnosti v trebuhu, Bolečina v spodnjem predelu trebuha
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	Pogosti	Bolečina v jetrih
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	Zelo pogosti	Hiperhidroza
	Pogosti	Izpuščaj, Srbenje, Rdečina, Alopecija, Suha koža
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	Zelo pogosti	Mialgija, Artralgija, Bolečina v hrbtu, Bolečina v okončinah
	Pogosti	Mišični krči, Bolečina v vratu, Bolečina v dimljah, Bolečina v kosteh, Bolečina v ramenih, Bolečina v prsni steni, Mišično-skeletna okorelost

<b>Organski sistem</b>	<b>Kategorija pogostnosti</b>	<b>Neželeni učinek (prednostni izraz)</b>
<b>Bolezni sečil</b>	Pogosti	Hematurija, Disurija, Polakisurija
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	Pogosti	Dismenoreja
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	Zelo pogosti	Zvišana telesna temperatura, Mrzlica, Utrujenost, Hipotermija, Bolečina, Splošno slabo počutje, Astenija, Bolečina v prsnem košu
	Pogosti	Periferni edem, Edem, Vnetje sluznice, Rdečina na mestu aplikacije, Reakcija na mestu aplikacije, Bolečina na mestu vstavljenega katetra, Nelagodje v prsnem košu, Občutek mraza
<b>Preiskave</b>	Pogosti	Zmanjšanje telesne mase
<b>Kirurški in drugi medicinski posegi</b>	Pogosti	Bolečina po posegu

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

O anemiji so zelo pogosto poročali pri uporabi mifamurtida skupaj s kemoterapevtskimi zdravili. V randomizirani nadzorovani študiji je bila pojavnost mieloidnih novotvorb (akutna mieloična levkemija/mielodisplastični sindrom) pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom MEPACT in s kemoterapijo, enaka kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo s kemoterapijo (2,1%).

#### *Presnovne in prehranske motnje*

V študijah I. in II. faze mifamurtida so zelo pogosto poročali o anoreksiji (21%).

#### *Bolezni živčevja*

V skladu z ostalimi generaliziranimi simptomi sta bili zelo pogosti boleznii živčevja glavobol (50%) in omočica (17%). Pri enem bolniku v študiji III. faze sta pri zdravljenju s kemoterapijo in z mifamurtidom pojavila 2 epizodi epileptičnih napadov 4. stopnje. Druga epizoda je vključevala več grand mal napadov čez cel dan. V preostanku študije se je zdravljenje z mifamurtidom nato nadaljevalo brez ponovitve epileptičnega napada.

#### *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

Čeprav je izgubo sluha mogoče pripisati ototoksični kemoterapiji, kot je cisplatin, ni jasno, ali lahko zdravilo MEPACT skupaj s polikemoterapijo poveča izgubo sluha.

V študiji III. faze (za opis študije glejte poglavje 5.1) so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom MEPACT in s kemoterapijo zabeležili višji odstotek objektivne in subjektivne izgube sluha (12% oz. 4%) kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo s kemoterapijo (7% oz. 1%). Vsi bolniki so prejeli skupni odmerek cisplatina 480 mg/m<sup>2</sup> v sklopu njihovega začetnega (neoadjuvantnega) in/ali vzdrževalnega (adjuvantnega) režima kemoterapije.

#### *Srčne in žilne bolezni*

V nenadzorovanih študijah mifamurtida so zelo pogosto poročali o blagi do zmerni tahikardiji (50%), hipertenziji (26%) in hipotenziji (29%). V zgodnjih študijah so poročali o enem resnem primeru subakutne tromboze, v obsežni randomizirani nadzorovani študiji pa z mifamurtidom niso bili povezani nobeni resni srčni dogodki (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolezni dihal*

Zelo pogosto so poročali o boleznih dihal, vključno z dispnejo (21%), kašljem (18%) in tahipnejo (13%), pri 2 bolnikih s predhodno astmo pa se je razvila blaga do zmerna dihalna stiska, povezana z zdravljenjem z zdravilom MEPACT v študiji II. faze.

### *Bolezni prebavil*

Bolezni prebavil so pogosto povezovali z mifamurtidom, vključno z navzeo (57%) in bruhanjem (44%) pri približno polovici bolnikov, zaprtjem (17%), diarejo (13%) in bolečinami v trebuhu (glejte poglavje 4.4).

### *Bolezni kože in podkožja*

Pri bolnikih, ki so prejeli mifamurtid v nenadzorovanih študijah, je bila zelo pogosta hiperhidroza (11%).

### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Pri bolnikih, ki so prejeli mifamurtid, je bila zelo pogosta blaga bolečina, vključno z mialgijo (31%), bolečino v hrbtu (15%), bolečino v okončinah (12%) in artralgijo (10%).

### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Pri večini bolnikov se je pojavila mrzlica (89%), zvišana telesna temperatura (85%) in utrujenost (53%). Navadno so blage do zmerne, prehodne narave in se na splošno odzivajo na paliativno zdravljenje (npr. paracetamol za zvišano telesno temperaturo). Ostali generalizirani simptomi, ki so bili tipično blagi do zmerni in zelo pogosti, so hipotermija (23%), splošno slabo počutje (13%), bolečina (15%), astenija (13%) in bolečina v prsih (11%). Pri teh bolnikih so redkeje poročali o edemu, nelagodju v prsnem košu, lokalnih reakcijah na mestu aplikacije ali katetra ter "občutku mraza", večinoma pri bolnikih z maligno boleznijo v poznem stadiju.

### *Preiskave*

V študiji II. faze so pri bolniku z osteosarkomom, ki je imel ob vključitvi visoko vrednost kreatinina, poročali o zvišanih vrednostih sečnine v krvi in kreatinina v krvi, ki so bile povezane z uporabo mifamurtida.

### *Bolezni imunskega sistema*

V študiji I. faze so po prvem infundiranju mifamurtida v odmerku 6 mg/m<sup>2</sup> poročali o enem primeru hude alergijske reakcije. Pri bolniku so poročali o tresenju, mrzlici, zvišani telesni temperaturi, navzei, bruhanju, nenadzorovanem kašlju, težkem dihanju, cianozi ustnic, omotici, oslabeledosti, hipotenziji, tahikardiji, hipertenziji in hipotermiji. Posledično so bolnika izključili iz študije. Tudi v študiji III. faze so poročali o enem primeru alergijske reakcije 4. stopnje (hipertenzija), zaradi katere je bilo treba bolnika sprejeti in zdraviti v bolnišnici (glejte poglavje 4.4).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Največji še toleriran odmerek v študijah I. faze je bil 4–6 mg/m<sup>2</sup> z zelo različnimi neželenimi učinki. Znaki in simptomi, ki so bili povezani z večjimi odmerki in/ali zaradi katerih je bilo treba odmerek zmanjšati, niso bili življenjsko nevarni, vključevali pa so zvišano telesno temperaturo, mrzlico, utrujenost, navzeo, bruhanje, glavobol in hipotenzijo ali hipertenzijo.

Zdrav odrasel prostovoljec je pomotoma prejel mifamurtid v enkratnem odmerku 6,96 mg. Posledica prevelikega odmerjanja je bila reverzibilna ortostatska hipotenzija.

V primeru prevelikega odmerka se priporoča uvedba ustreznega podpornega zdravljenja. Podporni ukrepi morajo temeljiti na institucionalnih smernicah in opaženih kliničnih simptomih. Med njimi so, na primer, paracetamol za zvišano telesno temperaturo, mrzlico in glavobol ter antiemetiki (razen steroidov) za navzeo in bruhanje.



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, Drugi imunostimulanti, oznaka ATC: L03AX15

#### Mehanizem delovanja

Mifamurtid (muramil tripeptid fosfatidil etanolamin, MTP-PE) je povsem sintetičen derivat muramil dipeptida (MDP), najmanjše naravno prisotne sestavine celičnih sten *Mycobacterium sp.*, ki stimulira imunost. Ima podobne imunostimulativne učinke kot naravni MDP. Zdravilo MEPACT je liposomska formulacija, posebej zasnovana za *in vivo* ciljanje makrofagov z intravensko infuzijo.

MTP-PE je specifičen ligand NOD2, receptorja, ki ga najdemo predvsem na monocitih, dendritičnih celicah in makrofagih. MTP-PE je močan aktivator monocitov in makrofagov. Aktivacija človeških makrofagov z mifamurtidom je povezana s produkcijo citokinov, vključno s faktorjem tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ), interlevkinom-1 (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 in IL-12, ter adhezijskih molekul, ki zajemajo z delovanjem limfocita povezan antigen-1 (LFA-1) in intercelularno adhezijsko molekulo-1 (ICAM-1). Človeški monociti, obravnavani *in vitro*, so uničili alogenske in avtologne tumorske celice (vključno z melanomom, ovarijskim karcinomom, karcinomom kolona in ledvičnim karcinomom), niso pa bili toksični za normalne celice.

*In vivo* je uporaba mifamurtida zavrla rast tumorja pri miših in podganah s pljučnimi metastazami, kožnim rakom in rakom jeter ter fibrosarkomom. Dokazano je bilo tudi, da je adjuvantno zdravljenje z mifamurtidom bistveno izboljšalo preživetje brez ponovitve bolezni pri zdravljenju osteosarkoma in hemangiosarkoma pri psih. Natančen mehanizem, s katerim mifamurtid aktivira monocite in makrofage, kar vodi v protitumorno aktivnost pri živalih in ljudeh, še ni znan.

#### Klinična varnost in učinkovitost

Varnost liposomskega mifamurtida je bila ocenjena pri več kot 700 bolnikih z različnimi vrstami raka v različnih stadijih ter pri 21 zdravih odraslih preiskovancih (glejte poglavje 4.8).

V randomizirani študiji III. faze, v kateri je sodelovalo 678 bolnikov (starih od 1,4 do 30,6 let) z novo diagnosticiranim operabilnim osteosarkomom visoke stopnje, je dodajanje mifamurtida kot adjuvanta kemoterapiji (z doksorubicinom ali cisplatinom in metotreksatom z ali brez ifosfamida) v veliki meri povečalo 6-letno skupno preživetje in povzročilo relativno zmanjšanje tveganja za smrt za 28% ( $p = 0,0313$ , razmerje tveganja (HR) = 0,72 [95% interval zaupanja (CI): 0,53, 0,97]).

#### Pediatrična populacija

Otroke in mlajše odrasle so na podlagi razširjenosti bolezni proučevali v ključnem preskušanju. Vendar pa za bolnike, stare  $< 18$  let in  $\geq 18$  let, ni na voljo nobenih posebnih analiz učinkovitosti po podskupinah.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko mifamurtida so pri zdravih odraslih osebah vrednotili po intravenskem infundiranju 4-mg odmerka, pri pediatričnih in odraslih bolnikih z osteosarkomom pa po intravenskem infundiranju odmerka 2 mg/m<sup>2</sup>.

Pri 21 zdravih odraslih preiskovancih se je mifamurtid hitro očistil iz seruma (minute) z razpolovnim časom  $2,05 \pm 0,40$  ure, zato je bila koncentracija skupnega mifamurtida (liposomskega in prostega) v serumu zelo nizka. Povprečna površina pod krivuljo (AUC) je bila  $17,0 \pm 4,86$  h x nM, vrednost C<sub>max</sub> (največja koncentracija) pa  $15,7 \pm 3,72$  nM.

Pri 28 bolnikih z osteosarkomom, starih od 6 do 39 let, so se koncentracije skupnega mifamurtida (liposomskega in prostega) v serumu hitro zmanjševale s povprečnim razpolovnim časom  $2,04 \pm 0,456$  ure. Vrednosti na telesno površino prilagojenega očistka in razpolovnega časa so bile pri vseh starostih podobne in konsistentne z vrednostmi pri zdravih odraslih osebah, kar podpira uporabo priporočenega odmerka  $2 \text{ mg/m}^2$ .

V ločeni študiji, v kateri je sodelovalo 14 bolnikov, so se povprečne krivulje koncentracije skupnega in prostega mifamurtida v serumu v odvisnosti od časa, ki so bile ocenjene po prvi infuziji mifamurtida in po zadnji infuziji 11 ali 12 tednov kasneje, skoraj pokrivala, povprečne vrednosti AUC prostega mifamurtida po prvi in zadnji infuziji pa so bile podobne. Ti podatki kažejo, da se med zdravljenjem ni kopičil ne skupni ne prosti mifamurtid.

Šest ur po injiciranju z radioaktivnim izotopom označenih liposomov, ki so vsebovali 1 mg mifamurtida, je bila radioaktivnost zaznana v jetrih, vranici, nazofarinksu, ščitnici in v manjši meri v pljučih. Liposome so fagocitirale celice retikuloendotelijskega sistema. Pri 2 od 4 bolnikov s pljučnimi metastazami je bila radioaktivnost povezana s pljučnimi metastazami.

Presnove liposomskega MTP-PE pri človeku niso raziskovali.

Po injiciranju z radioaktivnim izotopom označenih liposomov, ki so vsebovali mifamurtid, je bil povprečni razpolovni čas z radioaktivnim izotopom označenega materiala dvofazen, pri čemer je  $\alpha$ -faza trajala približno 15 minut, končni razpolovni čas pa približno 18 ur.

### Posebne populacije

#### *Okvara ledvic*

Farmakokinetiko enkratnega 4 mg odmerka mifamurtida po 1 urnem intravenskem infundiranju so vrednotili pri odraslih prostovoljcih z blago ( $n = 9$ ) ali zmerno ( $n = 8$ ) okvaro ledvic in pri po starosti, spolu in telesni masi primerljivih zdravih odraslih osebah z normalnim delovanjem ledvic ( $n = 16$ ). Vpliva blage ( $50 \text{ ml/min} \leq \text{kreatininski očistek [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/min}$ ) ali zmerno ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ ) ledvične insuficience na očistek skupnega MTP-PE v primerjavi z očistkom pri zdravih odraslih osebah z normalnim delovanjem ledvic ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ) niso opazili. Tudi sistemska izpostavljenost za AUC od nič do neskončnosti (AUCinf) prostemu (nevezanemu na liposome) MTP-PE je bila pri odraslih prostovoljcih z blago ali zmerno ledvično insuficienco podobna kot pri zdravih odraslih osebah z normalnim delovanjem ledvic.

#### *Okvara jeter*

Farmakokinetiko enkratnega 4 mg odmerka mifamurtida po 1 urnem intravenskem infundiranju so vrednotili pri odraslih prostovoljcih z blago (Child-Pugh razred A,  $n = 9$ ) ali zmerno (Child-Pugh razred B,  $n = 8$ ) okvaro jeter in pri po starosti, spolu in telesni masi primerljivih zdravih odraslih osebah z normalnim delovanjem jeter ( $n = 19$ ). Blaga okvara jeter ni imela nobenega vpliva na sistemske izpostavljenosti (AUCinf) skupnemu MTP-PE. Zmerna okvara jeter je povzročila majhno povečanje AUCinf skupnemu MTP-PE, pri čemer je razmerje geometrijskih srednjih vrednosti najmanjših kvadratov (izraženo v%) pri zmerni okvari jeter v primerjavi s primerljivo skupino z normalnim delovanjem jeter znašalo 119% (90% interval zaupanja [IZ]: 94,1%-151%). V skupini z zmerno okvaro jeter je bila variabilnost farmakokinetike večja (koeficient variacije sistemske izpostavljenosti [AUCinf] je znašal 50% v primerjavi z < 30% v skupinah z drugačnim delovanjem jeter).

Pri blagi okvari jeter je bil srednji razpolovni čas skupnega MTP-PE 2,02 ure, prostega MTP-PE pa 1,99 ure, kar je primerljivo z vrednostmi pri osebah z normalnim delovanjem jeter (2,15 ure oziroma 2,26 ure). Pri zmerni okvari jeter je srednji razpolovni čas skupnega MTP-PE znašal 3,21 ure, prostega MTP-PE pa 3,15 ure. Razen tega pa je bila pri blagi in zmerni okvari jeter geometrijska srednja vrednost AUCinf prostega (nevezanega na liposome) MTP-PE v plazmi za 47% večja od ustreznih vrednosti pri primerljivih skupinah z normalnim delovanjem jeter. Te spremembe niso ocenili za

klinično pomembne, saj je največji prenosljivi odmerek mifamurtida (4-6 mg/m<sup>2</sup>) za 2- do 3-krat večji od priporočenega odmerka (2 mg/m<sup>2</sup>).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri občutljivih vrstah (kuncih in psih) je največji dnevni odmerek liposomskega mifamurtida, ki ni povzročil neželenih učinkov, znašal 0,1 mg/kg, kar ustreza 1,2 oz. 2 mg/m<sup>2</sup>. Koncentracija mifamurtida, ki pri živalih ne povzroči neželenih učinkov, ustreza približno priporočenemu odmerku za človeka (2 mg/m<sup>2</sup>).

Podatki iz šestmesečne študije pri psih z intravenskimi injekcijami mifamurtida v odmerku do 0,5 mg/kg (10 mg/m<sup>2</sup>) na dan kažejo 8- do 19-kratno kumulativno varno mejo izpostavljenosti za očitno toksičnost predvidenega kliničnega odmerka pri ljudeh. Glavni toksični učinki, povezani s temi visokimi dnevnimi odmerki in kumulativnimi odmerki mifamurtida, so bili predvsem poudarjeni farmakološki učinki: pireksija, znaki izrazitega vnetnega odziva v obliki sinovitisa, bronhopneumonije, perikarditisa in vnetne nekroze jeter in kostnega mozga. Opaženi so bili tudi naslednji dogodki: krvavitev in podaljšanje časov strjevanja krvi, infarkti, morfološke spremembe v steni majhnih arterij, edem in kongestija osrednjega živčnega sistema, manjši učinki na srce in blaga hiponatriemija. Mifamurtid ni bil mutagen in ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih. Embriotoksične učinke so opazili samo pri koncentraciji, toksični za mater.

Študije splošne toksičnosti niso dale nobenih rezultatov, ki bi kazali na škodljive učinke na moške ali ženske reproduktivne organe. Posebne študije glede reproduktivne funkcije, perinatalne toksičnosti in karcinogenega potenciala niso bile izvedene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoholin (POPC)  
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serin mononatrijeva sol (OOPS)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Zaprta viala s praškom

3 leta

Rekonstituirana suspenzija

Ugotovljena je bila kemijska in fizikalna stabilnost 6 ur pri temperaturi do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je priporočljivo, da zdravilo uporabite takoj.

Če ni uporabljeno takoj, čas shranjevanja rekonstituirane, filtrirane in razredčene, za uporabo pripravljene suspenzije pred uporabo rekonstituiranega zdravila ne sme preseči 6 ur pri temperaturi 25 °C.

Suspenzije ne shranjujte v hladilniku in je ne zamrzujte.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-mililitrska viala iz stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz sive butilne gume, aluminijastim obročkom in dvizžno plastično zaporko, ki vsebuje 4 mg mifamurtida.

Ena škatla vsebuje 1 vialo in 1 nepirogeni sterilni filter za enkratno uporabo za zdravilo MEPACT, ki je priložen v PVC pretisnem omotu.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je zdravilo MEPACT treba rekonstituirati, filtrirati z uporabo priloženega filtra in nato dodatno razredčiti z aseptično tehniko.

Eno vialo je treba rekonstituirati s 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje. Po rekonstituciji en ml suspenzije v viali vsebuje 0,08 mg mifamurtida. Volumen rekonstituirane suspenzije, ki ustreza izračunanemu odmerku, se izvleče skozi priloženi filter in nato razredči z dodatnimi 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje v skladu s podrobnimi navodili, ki so navedena spodaj.

Rekonstituirana, filtrirana in razredčena suspenzija za infundiranje je homogena, bela do umazano bela, neprozorna liposomska suspenzija, ki ne vsebuje vidnih delcev, pene in lipidnih gmot.

### Navodila za pripravo zdravila MEPACT za intravensko infundiranje

*Materiali, priloženi v vsakem pakiranju -*

- MEPACT prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje (viala)
- filter za zdravilo MEPACT

*Potrebni materiali, ki niso priloženi:-*

- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje, 100 ml vrečka
- 1 60- ali 100-ml sterilna injekcijska brizga za enkratno uporabo z luer lock nastavkom
- 2 sterilni injekcijski igli srednje dimenzije (18)

Priporočljivo je, da rekonstitucijo liposomske suspenzije opravite v komori z laminarnim pretokom zraka, z uporabo sterilnih rokavic in z aseptično tehniko.

Liofiliziran prašek mora pred rekonstitucijo, filtriranjem s priloženim filtrom in razredčitvijo doseči temperaturo okoli 20 °C – 25 °C. To traja približno 30 minut.

1. Z viala odstranite zaporko in zamašek očistite z alkoholno blazinico.
2. Vzemite filter iz pretisnega omota in odstranite zamašek s filtrske konice. Konico nato trdno potisnite v septum viala, dokler ni nameščena. Pokrovčka s filtrskega luer nastavka še ne smete odstraniti.
3. Pripravite vrečko s 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ter iglo in brizgo (niso priložene).
4. Mesto, kjer boste vrečko z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje prebodli z iglo, morate obrisati z alkoholno blazinico.
5. Z iglo in brizgo iz vrečke izvlecite 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje.
6. Ko iglo snamete z brizge, morate slednjo pritrditi na filter, tako da odprete pokrovček filtrskega luer nastavka (slika 1).



Slika 1

7. Raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje dodajte v vialo, tako da počasi in trdno pritiskate bat brizge. **Filtra in brizge ne smete odstraniti iz viale.**
8. Vialo pustite stati pri miru 1 minuto, da se prašek temeljito prepoji.
9. **Vialo nato močno stresajte 1 minuto, pri čemer naj ostaneta filter in brizga pritrjena v njej.** V tem času samodejno nastajajo liposomi (slika 2).



Slika 2

10. Želeni odmerek lahko iz viale odmerite tako, da vialo obrnete in počasi potegnete bat brizge navzdol (slika 3). En ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 0,08 mg mifamurtida. Volumen suspenzije, ki ga morate izvleči za določen odmerek, se izračuna na naslednji način:

Volumen, ki ga je treba izvleči = [12,5 x izračunani odmerek (mg)] ml

V pomoč vam bo naslednja preglednica skladnosti:

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



Slika 3

11. Brizgo s suspenzijo morate nato odstraniti iz filtra in nanjo namestiti novo iglo. Mesto, kjer boste prebodli vrečko, morate obrisati z alkoholno blazinico, suspenzijo v brizgi pa injicirajte v originalno vrečko, ki vsebuje preostalih 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje (slika 4).



Slika 4

12. Vrečko nežno zavrtite, da se raztopina premeša.
13. Na nalepko na vrečki, ki vsebuje rekonstituirano, filtrirano in razredčeno liposomsko suspenzijo, napišite bolnikove identifikacijske podatke, čas in datum.
14. Ugotovljena je bila kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene suspenzije 6 ur pri sobni temperaturi (med približno 20 °C – 25 °C).
15. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ne sme preseči 6 ur pri sobni temperaturi.
16. Zaradi liposomskih značilnosti izdelka med dajanjem zdravila ni priporočljiva uporaba infuzijskega sistema z linijskim filtrom.
17. Intravensko infundiranje liposomske suspenzije traja približno 1 uro.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Paris  
Francija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/08/502/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 6. marec 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 20. februar 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

MEPACT 4 mg prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje  
mifamurtid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 4 mg mifamurtida. Po rekonstituciji en ml suspenzije v viali vsebuje 0,08 mg mifamurtida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožni snovi: 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoholin (POPC),  
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serin mononatrijeva sol (OOPS)

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje  
Škatla z 1 vialo s praškom in 1 sterilnim filtrom

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
Za intravensko uporabo po rekonstituciji, filtriranju s priloženim filtrom in nadaljnjem redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.  
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Paris  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/502/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

MEPACT 4 mg prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje  
mifamurtid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 4 mg mifamurtida. Po rekonstituciji en ml suspenzije v viali vsebuje 0,08 mg mifamurtida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožni snovi: 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoholin (POPC),  
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serin mononatrijeva sol (OOPS)

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje  
4 mg mifamurtida

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
Za intravensko uporabo po rekonstituciji, filtriranju s priloženim filtrom in nadaljnjem redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.  
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Paris  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/502/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### MEPACT 4 mg prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje mifamurtid

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo MEPACT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo MEPACT
3. Kako uporabljati zdravilo MEPACT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MEPACT
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo MEPACT in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo MEPACT vsebuje učinkovino mifamurtid, ki je podobna sestavini celične stene nekaterih bakterij. Zdravilo spodbuja imunski sistem, da le-ta telesu pomaga uničevati tumorske celice.

Zdravilo MEPACT uporabljamo za zdravljenje osteosarkoma (kostnega raka) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih od 2 leti do 30 let). Zdravilo uporabljamo po kirurški odstranitvi tumorja skupaj s kemoterapijo za uničevanje preostalih rakastih celic, da se zmanjša tveganje za ponovitev raka.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo MEPACT**

##### **Ne uporabljajte zdravila MEPACT:**

- če ste alergični na mifamurtid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo ciklosporin ali druge zaviralce kalcinevrina ali velike odmerke nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte "Druga zdravila in zdravilo MEPACT" v nadaljevanju).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila MEPACT se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste kdaj imeli težave s srcem ali ožiljem, na primer krvne strdke (tromboza), krvavitve (hemoragija) ali vnetje žil (vaskulitis). V takšnih primerih je med zdravljenjem z zdravilom MEPACT potreben skrben zdravniški nadzor. Če imate dolgotrajne simptome ali simptome, ki se slabšajo, o tem obvestite zdravnika, saj bo zdravljenje z zdravilom MEPACT morda treba preložiti ali prekiniti.
- če imate ali ste kdaj imeli astmo ali druga obolenja dihal. Pred uporabo zdravila MEPACT se posvetujte z zdravnikom, če morate med zdravljenjem z zdravilom MEPACT jemati zdravilo za zdravljenje astme.
- če imate ali ste kdaj imeli vnetno ali avtoimunsko bolezen ali ste se zdravili s kortikosteroidi ali z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na imunski sistem.
- če imate kakršno koli alergijsko reakcijo na katero koli zdravilo, kot so izpuščaji, težko dihanje in visok krvni tlak. V primeru simptomov, ki se slabšajo, se posvetujte z zdravnikom, saj bi le-ti lahko bili posledica zdravila MEPACT.
- če imate prebavne težave, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje in izguba apetita. Če se težave slabšajo, se posvetujte z zdravnikom, saj bi lahko bile posledica uporabe zdravila MEPACT v kombinaciji s kemoterapijo.

- če se pojavi mrzlica, tresenje ali čutite vročino. Izmerite si telesno temperaturo, saj bi le-ta lahko bila povišana. Zvišana telesna temperatura ob sočasnem zmanjšanju števila belih krvnih celic (nevtropeniji) je lahko znak resne okužbe.

Podrobne informacije o opozorilih in previdnostnih ukrepih, povezanih z neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s tem zdravilom, so navedene v poglavju 4.

### Otroci

Tega zdravila ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, saj podatki o varnosti in učinkovitosti tega zdravila pri tej starostni skupini niso na voljo.

### Druga zdravila in zdravilo MEPACT

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki jih lahko dobite brez recepta. Še posebej pomembno je, da zdravnika obvestite, če jemljete zdravila, ki vsebujejo katero od naslednjih zdravilnih učinkovin:

- ciklosporin, takrolimus, ki se uporabljata po presaditvi za preprečitev zavrnitve presajenih organov, ali druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, ki se uporabljajo, na primer, za zdravljenje psoriaze (kožna bolezen).
- nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), kot so acetilsalicilna kislina, ibuprofen ali diklofenak, ki se uporabljajo za zdravljenje glavobolov, zvišane telesne temperature ali bolečine. Zdravila MEPACT ne smete uporabljati, če jemljete velike odmerke nesteroidnih protivnetnih zdravil.
- kortikosteroide, ki se uporabljajo za zdravljenje vnetij, alergij ali astme. Med zdravljenjem z zdravilom MEPACT se morate izogibati redni uporabi kortikosteroidov, saj ta lahko vpliva na delovanje zdravila.

Zdravilo MEPACT in doksorubicin ali druga zdravila, ki se uporabljajo v istem režimu zdravljenja s kemoterapijo, je priporočljivo uporabljati ob različnih časih.

### Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujete s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo MEPACT ni bilo preizkušeno pri nosečnicah. Zdravilo MEPACT se zato ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Če se zdravite z zdravilom MEPACT, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Ni znano, če zdravilo MEPACT prehaja v materino mleko. Če dojite, se posvetujte z zdravnikom.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri zelo pogosti in pogosti neželeni učinki zdravljenja z zdravilom MEPACT (kot so omotica, vrtoglavica, utrujenost in zamegljen vid) lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### Zdravilo MEPACT vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## 3. Kako uporabljati zdravilo MEPACT

### Odmerjanje in trajanje zdravljenja

Zdravilo MEPACT boste prejeli pod nadzorom zdravnika specialista. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Priporočeni odmerek zdravila MEPACT je 2 mg mifamurtida/m<sup>2</sup> telesne površine. V prvih 12 tednih zdravljenja ga boste prejeli dvakrat na teden (z vsaj tridnevnim vmesnim presledkom), v nadaljnjih 24 tednih zdravljenja pa enkrat na teden.

Urnik zdravljenja z zdravilom MEPACT se lahko prilagodi vašemu urniku kemoterapije. Urnika zdravljenja z zdravilom MEPACT ni treba spreminjati, če se vaša kemoterapija prestavi. Zdravljenje z zdravilom MEPACT je treba zaključiti v 36 tednih (9 mesecih) brez prekinitve.

### **Kako uporabljati zdravilo MEPACT**

Liofiliziran prašek je treba pred uporabo pripraviti v obliko tekoče suspenzije, filtrirati s priloženim filtrom in nato še nadalje razredčiti. Zdravilo MEPACT se nato infundira neposredno v veno (intravensko) približno 1 uro. To stori zdravnik ali medicinska sestra, ki vas med tem tudi nadzoruje. Za uporabo zdravila MEPACT ni potrebna hospitalizacija. Prejemate ga lahko tudi kot ambulantni bolnik.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila MEPACT, kot bi smeli**

Pojavijo se lahko hujši neželeni učinki, vključno z zvišanjem telesne temperature, mrzlico, utrujenostjo, slabostjo, bruhanjem, glavobolom in visokim krvnim tlakom ali nizkim krvnim tlakom. V primeru prevelikega odmerka se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo MEPACT**

Predvidenega poteka zdravljenja z zdravilom MEPACT ne smete prekiniti ne da bi se prej o tem posvetovali z zdravnikom. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri večini bolnikov se je pojavila mrzlica, zvišana telesna temperatura in utrujenost, še posebej pri prvi uporabi zdravila MEPACT. Ti neželeni učinki so običajno blagi do zmerni in prehodni, zdravnik pa jih običajno lahko uspešno zdravi, npr. paracetamol za zvišano telesno temperaturo.

Pri uporabi zdravila MEPACT skupaj s kemoterapijo se pogosto lahko pojavijo prebavne težave, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje in izguba apetita.

Zdravnika **takoj** obvestite:

- če imate zvišano telesno temperaturo ali mrzlico neprekinjeno več kot 8 ur po odmerku zdravila MEPACT, saj je to lahko znak okužbe,
- če dobite izpuščaj ali imate težave z dihanjem (piskanje), ali
- če imate kakršne koli prebavne težave.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura, tresenje/drgetanje, oslabelost, utrujenost ali splošno slabo počutje
- siljenje na bruhanje in/ali bruhanje, driska ali zaprtost
- glavobol ali omotica
- hitro bitje srca
- visok krvni tlak ali nizek krvni tlak
- pomanjkanje apetita
- znojenje
- bolečina, vključno s splošno bolečino, bolečino v mišicah in/ali sklepih in bolečino v hrbtu, prsnem košu, trebuhu, rokah ali nogah
- kašelj, oteženo dihanje ali hitro dihanje
- nizka telesna temperatura
- majhno število rdečih krvnih celic

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- modro obarvanje tkiva, na primer kože ali dlesni, zaradi pomanjkanja kisika
- občutno pospešeno bitje srca ali večja jakost srčnega utripa
- otekanje rok ali nog ali drugo otekanje
- nelagodje v prsnem košu

- želodčne motnje, zmanjšan apetit ali izguba telesne mase
- rdečina, oteklina, okužba ali druga lokalna reakcija na mestu injiciranja ali vstavitve katetra
- izpuščaj ali rdečina, vnetje kože, srbenje, suha koža, bled ali prehodno pordel izgled
- vnetje kože, kit, mišic ali podobnih tkiv, ki podpirajo strukturo telesa
- vnetje vene
- bolečina v zgornjem predelu trebuha ali steni prsnega koša, napihnjenost trebuha ali bolečina v trebuhu, slaba prebava ali bolečina v jetrih
- druge bolečine, vključno z bolečinami v vratu, ramenih, dimljah, kosteh ali žrelu, bolečina po operaciji
- mišični krči ali togost mišic
- občutek mraza
- občutek utrujenosti, dremavost ali zaspanost
- pekoč, pikajoč/mravljinačast občutek, zmanjšan občutek za otip ali občutek zaznavanja brez dražljaja
- nehotno tresenje
- dehidracija
- nizka koncentracija kalija v krvi
- vnetje sluznice
- zamašen ali vnet nos, žrelo ali sinusi
- okužbe zgornjih dihal (na primer prehlad) ali sečil (na primer okužba sečnega mehurja)
- generalizirana okužba
- okužba s *Herpes simplex* (virusom)
- kašelj z izločkom, piskanje ali zasoplost med naporom ali poslabšanje zasoplosti
- izkašljevanje krvi ali krvavitev iz nosu
- tekočina v pleuralnem prostoru
- kri v urinu, oteženo ali boleče uriniranje ali pogosto uriniranje
- težave s spanjem, depresija, tesnoba ali zmedenost
- omotica
- zvenenje v ušesih
- zamegljen vid
- izpadanje las
- boleča menstruacija
- izguba sluha
- majhno število belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo ali brez nje, majhno število krvnih ploščic (trombocitov)

**Neznana pogostnost** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- nabiranje tekočine v osrčniku (perikardialni izliv)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila MEPACT**

To zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

### Zaprta viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### Rekonstituirana suspenzija

Rekonstituirano suspenzijo v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) hranite pri sobni temperaturi (približno 20 °C – 25 °C) in porabite v 6 urah.

Tega zdravila ne uporabljajte, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo MEPACT**

- Zdravilna učinkovina je mifamurtid. Ena viala vsebuje 4 mg mifamurtida. Po rekonstituciji en ml suspenzije vsebuje 0,08 mg mifamurtida.
- Pomožni snovi sta 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoholin (POPC) in 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serin mononatrijeva sol (OOPS). Glejte poglavje 2 Zdravilo MEPACT vsebuje natrij

### **Izgled zdravila MEPACT in vsebina pakiranja**

Zdravilo MEPACT je bel ali skoraj bel homogen zbit ali prost prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje.

Zdravilo MEPACT je na voljo v škatli, ki vsebuje

- eno 50-ml vialo z zamaškom iz sive butilne gume, aluminijastim obročkom in dvižno plastično zaporko;
- en sterilni filter za zdravilo MEPACT v pretisnem omotu.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:**

Takeda France SAS

112 avenue Kléber

75116 Paris

Francija

### **Izdelovalec:**

Takeda Austria GmbH

St. Peter-Straße 25

A-4020 Linz

Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

**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

**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

**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

**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

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

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 3333 000 181  
medinfoEMEA@takeda.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### Navodila za pripravo zdravila MEPACT za intravensko infundiranje

*Materiali, priloženi v vsakem pakiranju -*

- 1 viala zdravila MEPACT (mifamurtid)
- 1 filter za zdravilo MEPACT

*Potrebni materiali, ki niso priloženi -*

- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje, 100 ml vrečka
- 1 60- ali 100-ml sterilna injekcijska brizga za enkratno uporabo z luer lock nastavkom
- 2 sterilni injekcijski igli srednje dimenzije (18)

Priporočljivo je, da rekonstitucijo liposomske suspenzije opravite v komori z laminarnim pretokom zraka z uporabo sterilnih rokavic in z aseptično tehniko.

Liofiliziran prašek mora pred rekonstitucijo, filtriranjem s priloženim filtrom in razredčitvijo doseči temperaturo okoli 20 °C – 25 °C. To traja približno 30 minut.

1. Z viala odstranite zaporko in zamašek očistite z alkoholno blazinico.
2. Vzemite filter iz pretisnega omota in odstranite zamašek s filtrske konice. Konico nato trdno potisnite v septum viala, dokler ni nameščena. Pokrovčka s filtrskega luer nastavka še ne smete odstraniti.
3. Pripravite vrečko s 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ter iglo in brizgo (niso priložene).
4. Mesto, kjer boste vrečko z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje prebodli z iglo, morate obrisati z alkoholno blazinico.
5. Z iglo in brizgo iz vrečke izvlecite 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje.
6. Ko iglo snamete z brizge, morate slednjo pritrditi na filter, tako da odprete pokrovček filtrskega luer nastavka (slika 1).



Slika 1

7. Raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje dodajte v vialo, tako da počasi in trdno pritiskate bat brizge. **Filtra in brizge ne smete odstraniti iz vialo.**
8. Vialo pustite stati pri miru 1 minuto, da se prašek temeljito prepoji.
9. **Vialo nato močno stresajte 1 minuto, pri čemer naj ostaneta filter in brizga pritrjena v njej.** V tem času samodejno nastajajo liposomi (slika 2).



Slika 2

10. Želeni odmerek lahko iz vialo odmerite tako, da vialo obrnete in počasi potegnete bat brizge navzdol (slika 3). En ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 0,08 mg mifamurtida. Volumen suspenzije, ki ga morate izvleči za določen odmerek, se izračuna na naslednji način:

Volumen, ki ga je treba izvleči = [12,5 x izračunani odmerek (mg)] ml

V pomoč vam bo naslednja preglednica skladnosti:

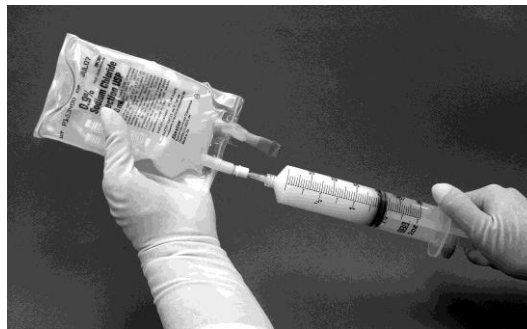
Odmerek	Volumen
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml





Slika 3

11. Brizgo s suspenzijo morate nato odstraniti iz filtra in nanjo namestiti novo iglo. Mesto, kjer boste prebodli vrečko, morate obrisati z alkoholno blazinico, suspenzijo v brizgi pa injicirajte v originalno vrečko, ki vsebuje preostalih 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje (slika 4).



Slika 4

12. Vrečko nežno zavrtite, da se raztopina premeša.
13. Na nalepko na vrečki, ki vsebuje rekonstituirano, filtrirano in razredčeno liposomsko suspenzijo, napišite bolnikove identifikacijske podatke, čas in datum.
14. Ugotovljena je bila kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene suspenzije 6 ur pri sobni temperaturi (med približno 20 °C – 25 °C).
15. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ne sme preseči 6 ur pri sobni temperaturi.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.