

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MEPACT 4 mg infusioonidispersiooni kontsentradi pulber.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 4 mg mifamurtiidi\*.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab viaalis 1 ml suspensiooni 0,08 mg mifamurtiidi.

\* *Mycobacterium sp.* rakuseina komponendi täissünteesiline analoog.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonidispersiooni kontsentradi pulber.

Valge kuni valkjass homogeenne klomp või pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

MEPACT on näidustatud lastele, noorukitele ja noortele täiskasvanutele kõrge maliigsusega resetseeritava mittemetastaatilise osteosarkoomi raviks pärast makroskoopiliselt täielikku kirurgilist eemaldamist. Seda kasutatakse kombinatsioonis operatsioonijärgse mitmest komponendist koosneva kemoterapiaga. Ohutust ja tõhusust on hinnatud haiguse esmasel diagnoosimisel 2 kuni 30-aastastel patsientidel tehtud uuringutes (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi mifamurtiidiga tuleb alustada osteosarkoomi diagnoosimise ja ravi kogemusega eriarsti poolt ja läbi viia tema jälgimisel.

#### Annustamine

Mifamurtiidi soovitatav annus kõigil patsientidel on 2 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta. Ravimit tuleb manustada adjuvantravina pärast kasvaja resektsiooni: kaks korda nädalas vähemalt 3-päevase vahega 12 nädala jooksul, millele järgneb ravi üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul ehk kokku 48 infusiooni 36 nädala jooksul.

#### Patsientide erirühmad

##### *> 30-aastased täiskasvanud*

Mitte ükski osteosarkoomi uuringutes ravitud patsient ei olnud 65-aastane või vanem ja III faasi randomiseeritud uuringusse kaasati ainult kuni 30-aastased patsiendid. Seega puuduvad piisavad andmed MEPACTi kasutamise soovitamiseks üle 30-aastastel patsientidel.

##### *Neeru- või maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka raskusastmega neerukahjustusel (kreatiniin kliirens (CrCL)  $\geq$  30 ml/min) ega maksakahjustusel (Child-Pugh klass A või B) ei ole kliiniliselt olulist mõju mifamurtiidi farmakokineetikale; seega ei ole annuse kohandamine nendel patsientidel vajalik. Kuna mifamurtiidi

farmakokineetika varieeruvus on mõõduka maksakahjustusega patsientidel suurem (vt lõik 5.2) ning ohutusandmed mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud, on soovitatav ettevaatus mifamurtiidi manustamisel mõõduka maksakahjustusega patsientidele.

Kuna farmakokineetilised andmed mifamurtiidi kohta raske neeru- ja maksakahjustusega patsientidel puuduvad, on soovitatav nendel patsientidel manustada mifamurtiidi ettevaatusega. Neeru- ja maksafunktsiooni püsiv jälgimine on soovitatav kogu ravi lõpuni, kui mifamurtiidi kasutatakse pärast kemoterapia lõpetamist.

#### *< 2-aastased lapsed*

Mifamurtiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 2 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

MEPACTi manustatakse intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul.

MEPACTi **ei tohi** manustada boolussüstena.

Ravimpreparaadi lahustamise, kaasasoleva filtriga filtrimise ja lahjendamise täpsemaid juhiseid enne manustamist vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne tsüklosporiini või teiste kaltsineuriini inhibiitorite kasutamine (vt lõik 4.5).

Samaaegne mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVAd, tsüklooksügenaasi inhibiitorid) suurte annuste kasutamine (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Respiratoorne distress

Astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel tuleb kaaluda bronhodilataatorite profülaktilist manustamist. Kahel astmaga patsiendil tekkis raviga seoses kerge kuni keskmise raskusega respiratoorne distress (vt lõik 4.8). Raskete respiratoorsete reaktsioonide tekkel tuleb mifamurtiidi manustamine lõpetada ja alustada asjakohast ravi.

#### Neutropeenia

Mifamurtiidi manustamine oli sageli seotud mõõduva neutropeeniaga, tavaliselt siis, kui seda kasutati koos kemoterapiaga. Neutropeeniaga seotud palaviku episoode peab jälgima ja asjakohaselt käsitlema. Mifamurtiidi võib manustada neutropeenia perioodidel, kuid sellele järgnevat raviga seotud palavikku tuleb tähelepanelikult jälgida. Rohkem kui 8 tundi pärast mifamurtiidi manustamist kestvate palavikku või külmavärinaid tuleb hinnata sepsise võimalikkuse suhtes.

## Põletikureaktsioon

Seost mifamurtiidi ja väljendunud põletikureaktsiooni tunnuste vahel, sealhulgas perikardiiti ja pleuriiti täheldati harva. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega autoimmuunsete, põletikulise või teiste sidekoehaiguste anamneesiga patsientidel. Mifamurtiidi manustamise ajal peab patsiente jälgima ebataavaliste tunnuste või sümptomite, näiteks artriidi või sünoviidi suhtes, mis viitavad ohjamata põletikureaktsioonidele.

## Kardiovaskulaarsed häired

Veenitromboosi, vaskuliidi või ebastabiilsete kardiovaskulaarsete häirete anamneesiga patsiente peab mifamurtiidi manustamise ajal tähelepanelikult jälgima. Kui sümptomid püsivad ja halvenevad, tuleb manustamine edasi lükata või katkestada. Väga suurte annuste manustamisel täheldati loomadel hemorraagiaid. Nende teket ei eeldata soovitatavate annuste manustamisel, kuid hüübimisparameetreid on siiski soovitatav jälgida pärast esimest annust ja edaspidi pärast mitut annust.

## Allergilised reaktsioonid

Ravi mifamurtiidiga on seostatud aeg-ajalt esinevaid allergilisi reaktsioone, sealhulgas löövet, õhupuudust ja 4. astme hüpertensiooni (vt lõik 4.8). Allergiliste reaktsioonide eristamine ülemäärasest põletikureaktsioonist võib olla keerukas, kuid patsienti peab jälgima allergiliste reaktsioonide tunnuste suhtes.

## Seedetrakti toksilisus

Iiveldus, oksendamine ja isupuudus on mifamurtiidi väga sagedased kõrvalnähud (vt lõik 4.8). Seedetrakti toksilisus võib süveneda, kui mifamurtiidi kasutatakse koos mitmest komponendist koosneva suure annuses keemiaraviga. Ravimi kasutamine on seotud parenteraalse toitmise sagedasema kasutamisega.

## MEPACT sisaldab naatriumi

See ravimpreparaat sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe annuseühiku kohta.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Mifamurtiidi koostoimete kohta kemoterapeutikumidega on tehtud piiratud hulk uuringuid. Kuigi nende uuringute tulemused ei ole lõplikud, puudub tõestusmaterjal selle kohta, et mifamurtiid võiks mõjutada kemoteraapia kasvajavastaseid toimeid ja vastupidi.

Mifamurtiidi on soovitatav manustada muul ajal kui doksorubitsiini või teisi lipofiilseid ravimeid, kui neid kasutatakse ühes kemoteraapia skeemis.

Mifamurtiidi samaaegne kasutamine tsüklosporiini või muude kaltsineuriini inhibiitoritega on vastunäidustatud nende arvatava toime tõttu põrna makrofaagidele ja mononukleaarsete rakkude fagotsütaarsele funktsioonile (vt lõik 4.3).

Lisaks on *in vitro* näidatud, et MSPVA-de (tsüklooksügenaasi inhibiitorid) suurte annuste manustamine võib blokeerida liposomaalse mifamurtiidi makrofaage aktiveerivat toimet. Seega on MSPVA-de- suurte annuste kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kuna mifamurtiid toimib immuunsüsteemi stimuleerimise kaudu, tuleb ravi ajal mifamurtiidiga vältida kortikosteroidide pidevat või rutiinset kasutamist.

*In vitro* koostoitete uuringud on näidanud, et liposomaalne ja mitteliposomaalne mifamurtiidi ei pärsi tsütokroom P450 süsteemi metaboolset aktiivsust inimese maksa mikrosoomides. Liposomaalne ja mitteliposomaalne mifamurtiidi ei indutseeri tsütokroom P450 metaboolset aktiivsust ega transkriptsiooni värskelt isoleeritud inimeste hepatotsüütide primaarses kultuuris. Seega ei eeldata mifamurtiidi koostoitet maksa tsütokroomi P450 süsteemi substraatideks olevate ainete metabolismiga.

Suures kontrollrühmaga randomiseeritud uuringus kasutati mifamurtiidi soovitatavas annuses ja skeemis koos teiste ravimitega, millel teadaolevalt on toksilised toimed neerule (tsisplatiin, ifosfamiid) või maksale (suures annuses metotreksaat, ifosfamiid), milles mifamurtiidi ei süvendanud neid toksilisi toimeid ja puudus vajadus mifamurtiidi annuse kohandamiseks.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Mifamurtiidi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole andmeid. Loomkatsete andmed toksiliste toimete kohta reproduktiivsusele on ebapiisavad (vt lõik 5.3). Mifamurtiidi ei soovitata kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsioonimeetodit.

##### Imetamine

Mifamurtiidi eritumine inimese rinnapiima ei ole teada. Mifamurtiidi eritumist piima ei ole loomadel uuritud. Otsus imetamise jätkamise või katkestamise või mifamurtiidravi jätkamise või katkestamise kohta tuleb teha, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja mifamurtiidiga ravi kasulikkust emale.

##### Fertiilsus

Eraldi fertiilsusuuringuid ei ole mifamurtiidiga läbi viidud (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

MEPACT mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mifamurtiidiga ravi väga sagedased või sagedased kõrvaltoimed on pearinglus, vertiigo, väsimus ja nägemise hägustumine.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Mifamurtiidi uuriti ainsa ravimina 248-l valdavalt kaugelearenenud pahaloomalise kasvajaga patsiendil varastes ühe uuringurühmaga I ja II faasi kliinilistes uuringutes. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid külmavärinad, palavik, väsimus, iiveldus, tahhükardia ja peavalu. Paljud väga sageli kirjeldatud kõrvalnähud, mis on ka esitatud alltoodud kokkuvõtvas tabelis, arvatakse olevat seotud mifamurtiidi toimemehhanismiga (vt tabel 1). Enamikku neist nähtudest kirjeldati kui kergeid või keskmise raskusega.

##### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvalnähud on klassifitseeritud organsüsteemi ja esinemissageduse alusel. Esinemissagedus on määratletud järgmise kokkuleppe kohaselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sageduskategooria	Kõrvaltoime (eelistatav termin)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Sage	sepsis, tselluliit, nasofarüingiit, kateetri sisenemiskoha infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, farüingiit, <i>herpes simplex</i> infektsioon
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>	Sage	pahaloomulise kasvajaga seotud valu
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Väga sage	aneemia
	Sage	leukopeenia, trombotsütopeenia, granulotsütopeenia, febrilne neutropeenia
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Väga sage	anoreksia
	Sage	dehüdratsioon, hüpokaleemia, isu vähenemine
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Sage	segasusseisund, depressioon, unetus, ärevus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Väga sage	peavalu, pearinglus
	Sage	paresteesia, hüpesteesia, treemor, somnolentsus, letargia
<b>Silma kahjustused</b>	Sage	hägune nägemine
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Sage	vertiigo, tinnitus, kuulmislangus
<b>Südame häired</b>	Väga sage	tahhükardia
	Sage	tsüanoos, südameklappimine
	Teadmata	perikardi efusioon
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Väga sage	hüpertensioon, hüpotsensioon
	Sage	flebiit, nahapunetus, kahvatus
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Väga sage	düspnoe, tahhüpnöe, köha
	Sage	pleuraefusioon, düspnoe süvenemine, produktiivne köha, hemoptüüs, vilistav hingamine, epistaksis, koormusdüspnoe, ninakõrvalurgete limaskestasturse, ninakinnisus, farüngolarüngeaalne valu
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	oksendamine, diarröa, kõhukinnisus, kõhuvalu, iiveldus
	Sage	ülakõhuvalu, düspepsia, pingetunne kõhus, alakõhuvalu
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Sage	maksavalu

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sageduskategooria</b>	<b>Kõrvaltoime (eelistatav termin)</b>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Väga sage	hüperhidroos
	Sage	lööve, sügelus, erütem, alopeetsia, nahakuivus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Väga sage	müalgia, artralgia, seljavalu, jäsemevalu
	Sage	lihasspasmid, kaelavalu, kubemevalu, luuvalu, õlavalu, rindkereseina valu, lihase-skeletisüsteemi jäikus
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Sage	hematuuria, düsuuria, pollakiuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Sage	düsmenorröa
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väga sage	palavik, külmavärinad, väsimus, hüpothermia, valu, halb enesetunne, asteenia, rindkerevalu
	Sage	perifeersed tursed, tursed, limaskestapõletik, infusioonikoha erütem, infusioonikoha reaktsioon, kateetri sisenemiskoha valu, ebamugavustunne rinnus, külmatunne
<b>Uuringud</b>	Sage	kehakaalu langus
<b>Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid</b>	Sage	protseduurijärgne valu

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Aneemiat kirjeldati väga sageli mifamurtiidi kasutamisel koos kemoterapeutikumidega. Randomiseeritud kontrollrühmaga uuringus oli müeloidsete pahaloomuliste kasvajat (äge müeloidne leukeemia / müelodüsplastiline sündroom) esinemissagedus sama nii MEPACTi pluss kemoteraapiat kui ka ainult kemoteraapiat saanud patsientidel (2,1%).

##### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Mifamurtiidi I ja II faasi kliinilistes uuringutes kirjeldati väga sageli anoreksiat (21%).

##### *Närvisüsteemi häired*

Väga sagedad närvisüsteemi kõrvalnähud olid peavalu (50%) ja pearinglus (17%), mis ühtib teiste üldsümptomite tulemustega. Ühel patsiendil esines 2 neljanda astme krambiepisoodi III faasi kliinilise uuringu ajal, mil ta sai uuringuravi kemoteraapia ja mifamurtiidiga. Teine episood arenes päevade jooksul mitmeks *grand mal* krambihooks. Ülejäänud uuringu ajal jätkati ravi mifamurtiidiga ilma et krambihood oleksid kordunud.

##### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Kuigi kuulmislangus võib olla seotud ototoksilise kemoteraapiaga näiteks tsisplatiiniga, ei ole selge, kas MEPACT koos mitmest komponendist koosneva kemoteraapiaga võib suurendada kuulmislanguse teket.

III faasi uuringus (uuringu kirjeldust vt lõik 5.1) esines kokkuvõttes suurem objektiivse ja subjektiivse kuulmislangusega patsientide osakaal nende patsientide hulgas, kes said MEPACTi ja

kemoteraapiat (vastaval 12% ja 4%) võrreldes patsientidega, kes said ainult kemoteraapiat (7% ja 1%). Kõik patsiendid said keemiaravi induktsioonifaasi (neoadjuvantravi) ja/või säilitusravi (adjuvantravi) skeemi osana kokku 480 mg/m<sup>2</sup> tsisplatiini.

#### *Südamete ja veresoonte häired*

Mifamurtiidi kontrollrühmata uuringutes kirjeldati väga sageli kerge kuni mõõdukat tahhükardiat (50%), hüpertensiooni (26%) ja hüpotensiooni (29%). Varastes uuringutes kirjeldati ühte rasket subakuutse tromboosi juhtu, kuid suures randomiseeritud kontrollrühmaga uuringus raskeid kardiaalsete tüsistusi mifamurtiidiga ei seostatud (vt lõik 4.4).

#### *Respiratoorsed häired*

Respiratoorseid häireid, sealhulgas düspnoed (21%), köha (18%) ja tahhüpnood (13%) kirjeldati väga sageli ning 2-1 astmaga patsiendil tekkis kerge kuni keskmise raskusega respiratoorne distress, mida II faasi uuringus seostati MEPACT-raviga.

#### *Seedetrakti häired*

Mifamurtiidi manustamisega olid sageli seotud seedetrakti häired, sealhulgas iiveldus (57%) ja oksendamine (44%) ligikaudu pooltel patsientidel ning kõhukinnisus (17%), diarröa (13%) ja kõhuvalu (vt lõik 4.4).

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Kontrollrühmata uuringutes oli mifamurtiidi saanud patsientidel väga sage hüperhidroos (11%).

#### *Luu-lihaskonna ja sidekoe kahjustused*

Väheintensiivne valu oli mifamurtiidi saanud patsientidel väga sage, sealhulgas esines müalgia (31%), seljavalu (15%), jäsemevalu (12%) ja artralgiat (10%).

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Enamikel patsientidel tekkisid külmavärinad (89%), palavik (85%) ja väsimus (53%). Tavaliselt olid need kerged kuni keskmise raskusega, olemuselt mööduvad ning palliatiivsele ravile reageerivad (nt paratsetamool palaviku korral). Teiste üldsümptomite hulka, mis olid tavaliselt kerged kuni keskmise raskusega ja väga sagedad, kuulusid hüpotermia (23%), halb enesetunne (13%), valu (15%), asteenia (13%) ja rindkerevalu (11%). Turseid, ebamugavustunnet rindkeres, paikseid infusioonikoha või kateetri sisenemiskoha reaktsioone ja külmatunnet kirjeldati neil patsientidel harvem; pigem esines neid sümptomeid kaugemalearenenud pahaloomulise kasvujaga patsientidel.

#### *Uuringud*

II faasi kliinilises uuringus esines ühel osteosarkoomiga patsiendil, kel oli uuringusse kaasamisel kõrge kreatiniini tase, mifamurtiidi kasutamisega seostatud vere urea- ja kreatiniinitaseme tõus.

#### *Immuunsüsteemi häired*

I faasi kliinilises uuringus kirjeldati ühte tõsist allergilist reaktsiooni pärast esimest mifamurtiidi infusiooni annuses 6 mg/m<sup>2</sup>. Patsiendil tekkisid värisemine, külmavärinad, palavik, iiveldus, oksendamine, kontrollimatu köha, hingeldus, tsüanootilised huuled, pearinglus, nõrkus, hüpotensioon, tahhükardia, hüpertensioon ja hüpotermia, mille tõttu ta uuringu katkestas. Lisaks on III faasi kliinilistes uuringutes kirjeldatud ühte hospitaliseerimist vajanud 4. astme allergilist reaktsiooni (hüpertensioon) (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.



## 4.9 Üleannustamine

Maksimaalne talutav annus I faasi uuringutes oli 4–6 mg/m<sup>2</sup>, millega kaasnes suur kõrvalnähtude variaablus. Suuremate annustega seotud ja/või annust piiravad tunnused ja sümptomid ei olnud eluohtlikud ning nende hulka kuulusid palavik, külmavärinad, väsimus, iiveldus, oksendamine, peavalu ja hüpo- või hüpertensioon.

Ühele tervele täiskasvanud vabatahtlikule manustati eksituse tõttu ühekordne annus 6,96 mg mifamurtiidi, mille tagajärel tekkis mööduv raviga seotud ortostaatiline hüpotensioon.

Üleannustamise korral on soovitatav alustada asjakohast toetavat ravi. Toetavad võtted peavad põhinema asutusesisestel suunistel ja täheldatud kliinilistel sümptomitel. Näidete hulka kuuluvad parasetamooli manustamine palaviku, külmavärinate ja peavalu korral ning antiemeetikumide (muud tüüpi kui steroidid) manustamine iivelduse ja oksendamise korral.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, teised immunostimulaatorid, ATC-kood: L03AX15

#### Toimemehhanism

Mifamurtiidid (muramüültripeptiidfosfatidüületanoolamiin, MTP-PE) on muramüüldipeptiidi (MDP), mis on *Mycobacterium sp.* rakuseina väikseim looduslik immuunsüsteemi stimuleeriv komponent, täissünteesiline derivaat. Sellel on samalaadsed immuunsüsteemi stimuleerivad toimed nagu looduslikul MDP-l. MEPACT on liposomaalne preparaat, mis on spetsiaalselt välja töötatud makrofaagide mõjutamiseks *in vivo* intravenoosse infusiooni järel.

MTP-PE on NOD2 – peamiselt monotsüütidel, dendriitrakkudel ja makrofaagidel esinev retseptor – spetsiifiline ligand. MTP-PE on monotsüütide ja makrofaagide võimas aktivaator. Inimese makrofaagide aktiveerimine mifamurtiidi poolt on seotud tsütokiinide, sealhulgas tuumori nekroosi faktori (TNF- $\alpha$ ), interleukiin-1 (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 ja IL-12 ja adhesioonimolekulide, sealhulgas lümfotsüütide funktsiooniga seotud antigeen-1 (LFA-1) ja rakkudevaheline adhesioonimolekul-1 (ICAM-1), tootmisega. *In vitro* töödeldud inimese monotsüüdid hävitasid allogeenseid ja autoloogseid kasvajakasvaid (sealhulgas melanoomi, munasarjavähi, jämesoolevähi ja neeruvähi rakke) ega omanud toksilist toimet normaalsete rakkude suhtes.

Mifamurtiidi manustamisel *in vivo* saadi kasvaja kasvu pärssimine kopsu- ja maksavähi ja fibrosarkoomi mudelitel hiirtel ja rottidel. Haigusvaba elulemuse oluline pikenedamine saadi ka koera osteosarkoomi ja hemangiosarkoomi ravimisel mifamurtiidiga adjuvantravina. Täpne toimemehhanism, mille kaudu monotsüütide ja makrofaagide aktiveerimine mifamurtiidi poolt põhjustab kasvajakasvade toime loomadel ja inimestel, ei ole veel teada.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Liposomaalse mifamurtiidi ohutust on hinnatud rohkem kui 700 mitmesuguse pahaloomulise kasvaja tüübiga ja staadiumiga patsiendil ja 21 tervel täiskasvanud uuritavaal (vt lõik 4.8).

Randomiseeritud III faasi uuringus saadi 678 (vanusevahemik 1,4 kuni 30,6 aastat) esmakordselt diagnoositud resetseeritava kõrgmaliigse osteosarkoomiga patsiendil mifamurtiidi adjuvantravi lisamisega kemoteraapiale, mis koosnes doksorubitsiinist, tsisplatiinist ja metotreksaadist (kas koos ifosfamiidiga või ilma ifosfamiidita), suurenes 6-aastane üldine elulemus oluliselt, andes tulemuseks

suremuse riski suhtelise vähenemise 28% ( $p = 0,0313$ , ohusuhe = 0,72 [95% usaldusvahemik: 0,53, 0,97]).

## Lapsed

Haiguse levimusest lähtuvalt uuriti lapsi ja noorukeid keskses uuringus. Samas ei ole patsientidel vanuses  $< 18$  aasta ja  $\geq 18$  aasta spetsiifilisi tõhususe alamanalüüse tehtud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Mifamurtiidi farmakokineetikat on uuritud tervetel täiskasvanutel pärast 4 mg mifamurtiidi intravenooset infusiooni ning osteosarkoomiga lastel ja täiskasvanutel pärast mifamurtiidi intravenooset infusiooni annuses  $2 \text{ mg/m}^2$  kehapiina kohta.

Pärast intravenooset manustamist 21 tervele täiskasvanud uuritavale eemaldati mifamurtiid kiiresti (minutitega) seerumist poolväärtusajaga  $2,05 \pm 0,40$  tundi, mille tulemusena saavutati kogu mifamurtiidi (liposomaalne ja vaba mifamurtiid) väga madal kontsentratsioon seerumis. Keskmise kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) oli  $17,0 \pm 4,86 \text{ h} \times \text{nM}$  ja  $C_{\text{max}}$  (maksimaalne kontsentratsioon) oli  $15,7 \pm 3,72 \text{ nM}$ .

28 osteosarkoomiga patsiendil vanuses 6...39 aastat vähenes kogu mifamurtiidi (liposomaalne ja vaba mifamurtiid) kontsentratsioon seerumis kiiresti keskmise poolväärtusajaga  $2,04 \pm 0,456$  tundi. Kehapindala suhtes kohandatud kliirens ja poolväärtusaeg olid eri vanusega patsientidel sarnased ning kokkulangevad tervetel täiskasvanutel leitud väärtustega, mis toetab mifamurtiidi soovitatavat annust  $2 \text{ mg/m}^2$ .

14 patsiendil eraldi tehtud uuringus olid kogu- ja vaba mifamurtiidi keskmised seerumi kontsentratsiooni-aja kõverad, mida hinnati pärast mifamurtiidi esimest infusiooni ja pärast viimast infusiooni 11 või 12 nädalat hiljem, peaaegu identsed ja vaba mifamurtiidi keskmised AUC-väärtused pärast esimest ja viimast infusiooni sarnased. Need andmed näitavad, et raviperioodi jooksul ei akumulbeerunud ei kogu- ega vaba mifamurtiid.

6 tundi pärast 1 mg mifamurtiidi sisaldavate radioaktiivse märgistusega liposoomide süstimist täheldati radioaktiivsust maksas, põrnas, ninaneelus, kilpnäärmes ja väiksemas ulatuses ka kopsus. Liposoomid fagotsüteeriti retikuloendoteliaalsüsteemi rakkude poolt. Kopsumetastaasidega neljast patsiendist kahel esines radioaktiivsust ka kopsumetastaasides. Liposomaalse MTP-PE metabolismi inimestel ei ole uuritud.

Pärast mifamurtiidi sisaldavate radioaktiivselt märgistatud liposoomide süstimist oli radioaktiivse märgistusega materjali keskmine poolväärtusaeg bifaasiline – alfa-faas kestis ligikaudu 15 minutit ja terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 18 tundi.

## Eripopulatsioonid

### *Neerukahjustus*

Mifamurtiidi ühekordse 4 mg annuse farmakokineetikat hinnati 1 tund pärast intravenooset infusiooni kerge ( $n = 9$ ) või mõõduka ( $n = 8$ ) neerukahjustusega täiskasvanud vabatahtlikel ning vanuse, soo ja kehakaalu parameetrite järgi sarnastel normaalse neerufunktsiooniga tervetel vabatahtlikel ( $n = 16$ ). Kerge ( $50 \text{ ml/min} \leq \text{kreatiniini kliirens [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/min}$ ) või mõõduka ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ ) neerupuudulikkuse korral ei leitud mingit toimet kogu MTP-PE kliirensile võrreldes seda normaalse neerufunktsiooniga tervetel täiskasvanutel ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ). Lisaks sellele oli vaba (liposoomiga mitteseotud) MTP-PE süsteemne ekspositsioon AUC nullist lõpmatuseni ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) kerge või mõõduka neerupuudulikkuse korral sarnane tervete normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanute omale.

### *Maksakahjustus*

Mifamurtiidi ühekordse 4 mg annuse farmakokineetikat hinnati 1 tund pärast intravenooset infusiooni kerge (Child-Pugh klass A; n = 9) või mõõduka (Child-Pugh klass B; n = 8) maksakahjustusega täiskasvanud vabatahtlikel ning vanuse, soo ja kehakaalu parameetrite järgi sarnastel tervetel normaalse maksafunktsiooniga täiskasvanutel (n = 19). Kerge maksakahjustuse korral puudus mõju kogu MTP-PE süsteemsele ekspositsioonile ( $AUC_{inf}$ ). Mõõdukas maksakahjustus põhjustas kogu MTP-PE  $AUC_{inf}$ -i taseme väikese tõusu, mille geomeetiline vähimruutude keskmine suhe (väljendatakse %-na) mõõduka maksakahjustusega patsientide rühmas võrreldes normaalse maksafunktsiooniga rühmaga oli 119% (90% usaldusintervall [CI]: 94,1%–151%). Farmakokineetilised erinevused olid suuremad mõõduka maksakahjustusega rühmas (süsteemse ekspositsiooni [ $AUC_{inf}$ ] variatsioonikordaja oli 50% vs < 30% teistes maksafunktsiooni rühmades).

Kogu ja vaba MTP-PE keskmine poolväärtusaeg kerge maksakahjustuse korral oli vastavalt 2,02 tundi ja 1,99 tundi ja oli võrreldav normaalse maksafunktsiooniga isikute väärtustega (vastavalt 2,15 tundi ja 2,26 tundi). Kogu ja vaba MTP-PE keskmine poolväärtusaeg mõõduka maksakahjustuse korral oli vastavalt 3,21 tundi ja 3,15 tundi. Lisaks, vaba (liposoomiga mitteseotud) MTP-PE vereplasma geomeetiline keskmine  $AUC_{inf}$  väärtus oli kerge ja mõõduka maksakahjustuse korral 47% kõrgem kui vastavad väärtused sarnastel isikutel normaalse maksafunktsiooniga rühmas. Neid muutuseid ei loetud kliiniliselt olulisteks kuna mifamurtiidi maksimaalne talutav annus (4–6 mg/m<sup>2</sup>) on 2–3 korda suurem soovitatavast annustest (2 mg/m<sup>2</sup>).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tundlikel liikidel (küülik ja koer) oli suurim liposomaalse mifamurtiidi ööpäevane annus, mis ei põhjustanud kõrvalnähte, 0,1 mg/kg kohta, mis on vastavalt 1,2 ja 2 mg/m<sup>2</sup> kohta. Kõrvaltoimeteta tase mifamurtiidi korral loomadel vastab ligikaudu 2 mg/m<sup>2</sup> soovitatavale annusele inimesel.

Koortel tehtud kuuekuulise uuringu tulemuste alusel (loomadele süstiti intravenoosselt iga päev kuni 0,5 mg/kg (10 mg/m<sup>2</sup>) mifamurtiidi) on ravimil inimesel kavandataval kliinilisel annusel otsese toksilisuse 8–19-kordne kumulatiivse ekspositsiooni ohutuspäevaste suurte ja kumulatiivsete mifamurtiidi annustega seotud peamised toksilised nähud olid põhiliselt ülemäärased farmakoloogilised nähud: palavik, tugevad põletikureaktsiooni tunnused, mis väljendusid sünoviidi, bronhopneumoonia, perikardiidi ja maksa ning luuüdi põletikulise nekroosina. Täheledata ka järgmisi nähte: hemorraagia ja koagulatsiooniaegade pikenemine, infarkt, morfoloogilised muutused väikeste arterite seintes, kesknärvisüsteemi turse ja pais, kergemad kardiaalsed toimed ja kerge hüponatreemia. Mifamurtiid ei olnud mutageenne ega põhjustanud rottidel ja küülikutel teratogeenseid nähte. Embrüotoksilisi nähte täheledata ainult emasloomade jaoks toksilisel tasemel.

Üldistes toksilisuse uuringutes ei saadud tulemusi, mis viitaksid isasloomade või emasloomade reproduktiivorganitele kahjulikule toimele. Spetsiifilisi uuringuid reproduktiivse funktsiooni, perinataalse toksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole tehtud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

1-palmitoüül-2-oleoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (POPC)

1,2-dioleoüül-sn-glütsero-3-fosfo-L-seriini mononaatriumisool (OOPS)

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

### Pulbri avamata viaal

30 kuud

### Manustamiskõlblik suspensioon

Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks on soovitatav ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, ei tohi filtritud ja lahjendatud lahuse säilitamisaja ja –tingimuste kohaselt manustamiskõlblikuks muudetud ravimit säilitada kauem kui 6 tundi temperatuuril 25 °C. Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte külmutada.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml I tüüpi klaasviaal, halli butüülkummist korgi, alumiiniumsulguri ja plastkorgiga, sisaldab 4 mg mifamurtiidi.

Ühes karbis on 1 viaal ja 1 ühekordseks kasutamiseks ette nähtud mittepürogeenne steriilne MEPACTi filter, mis on pakitud PVC-ga blisterpakendisse.

## 6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

MEPACT tuleb enne manustamist manustamiskõlblikuks muuta, filtrida kaasasoleva filtri abil ja seejärel lahjendada aseptilist tehnikat kasutades.

Iga viaal tuleb lahustada 50 ml 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahusega. Pärast lahustamist sisaldab viaalis 1 ml suspensiooni 0,08 mg mifamurtiidi. Arvutatud annusele vastav lahustatud suspensiooni maht ekstraheeritakse läbi kaasasoleva filtri ja lahjendatakse seejärel veel 50 ml 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahusega vastavalt alltoodud üksikasjalikele juhistele.

Manustamiskõlblikuks muudetud, filtritud ja lahjendatud infusioonisuspensioon on homogeenne, valge kuni valkjalt läbipaistmatu liposomaalne suspensioon, milles ei ole nähtavaid osakesi, vahtu ega lipiidiklompe.

### MEPACTi intravenoosseks infusiooniks ettevalmistamise juhised

*Igas pakis kaasasolevad materjalid:*

- MEPACT infusioonidispersiooni kontsentraadi pulber (viaal)
- MEPACTi filter

*Vajalikud materjalid, mida ei ole kaasas:*

- 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahus, 100 ml kott
- 1 ühekordseks kasutamiseks ette nähtud 60 või 100 ml steriilne luer-sulguriga süstal
- 2 keskmise läbimõõduga (18 Fr) steriilset süstenõela

Liposomaalne suspensioon on soovitatav lahustada laminaarvooluga tõmbekapis, kasutades steriilseid kindaid ning rakendades aseptilist tehnikat.

Lüofiliseeritud pulbril tuleb enne lahustamist, filtrimist ja lahjendamist lasta soojeneda toatemperatuurile vahemikus ligikaudu 20 °C...25 °C. Selleks kulub ligikaudu 30 minutit.

1. Viaali plastkork tuleb eemaldada ja kummikork puhastada alkoholiga niisutatud tampooniga.
2. Filter tuleb eemaldada blisterpakist ja filtri teravikult eemaldada kork. Teravik tuleb seejärel lükata läbi viaali korgi kuni ta on kindlalt paigal. Filtri luer-ühenduse korki ei tohi veel eemaldada.
3. 100 ml 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahuse kott, nõel ja süstal tuleb lahti pakkida (ei ole pakis kaasas).
4. 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahuse koti see koht, kuhu sisestatakse nõel, tuleb puhastada alkoholiga niisutatud tampooniga.
5. Nõela ja süstla abil tuleb süstelahuse kotist tõmmata 50 ml 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahust.
6. Pärast nõela eemaldamist süstla küljest tuleb süstal kinnitada filtri külge, avades esmalt filtri luer-ühenduse korgi (joonis 1).



Joonis 1

7. 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahus lisatakse viaali aeglase, kuid kindla süstlakolvi vajutamisega. **Filtrit ja süstalt ei tohi viaali küljest eemaldada.**
8. Viaalil tuleb lasta liikumatult seista 1 minut, et tagada kuiva pulbri korralik märgumine.
9. **Seejärel tuleb viaali intensiivselt loksutada 1 minuti jooksul, hoides filtri ja süstla viaali külge kinnitatuna.** Selle aja jooksul moodustuvad spontaanselt liposoomid (joonis 2).



Joonis 2

10. Soovitud annuse võib viaalist välja tõmmata, pöörates viaali ja tõmmates süstlakolbi aeglaselt tagasi (joonis 3). Üks milliliiter lahustatud suspensiooni sisaldab 0,08 mg mifamurtiidi. Viaalist väljatõmmatava suspensiooni maht konkreetse annuse korral arvutatakse järgmiselt:

väljatõmmatav maht =  $[12,5 \times \text{arvutuslik annus (mg)}]$  ml

Mugavuse huvides on lisatud järgmine vastavustabel.

<b>Annus</b>	<b>Maht</b>
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Joonis 3

11. Seejärel tuleb süstal filtri küljest eemaldada ja suspensiooniga täidetud süstla külge kinnitada uus nõel. Süstekoti süstekoht tuleb puhastada alkoholiga niisutatud tampooniga ja süstlas olev suspensioon tuleb süstida algsesse süstelahuse kotti, mis sisaldab järelejäänud 50 ml 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahust (joonis 4).



Joonis 4

12. Kotti tuleb lahuse segamiseks õrnalt keerutada.
13. Lahustatud, filtritud ja lahjendatud liposomaalset suspensiooni sisaldava koti etiketile tuleb märkida patsiendi tuvastamistunnus, kuupäev ja kellaeg.
14. Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul toatemperatuuril (vahemik ligikaudu 20°C...25 °C).
15. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab manustamiskõlblikuks muudetud, filtritud ja lahjendatud lahuse säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimit võib säilitada kuni 6 tundi toatemperatuuril.
16. Ravimi liposomaalse olemuse tõttu ei ole manustamisel soovitatav kasutada süsteemisese filtra infusioonivoolikut.
17. Liposomaalne suspensioon infundeeritakse intravenoosselt ligikaudu 1 tunni jooksul.

Hävitamise erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Pariis  
Prantsusmaa

## 8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/502/001

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. märts 2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. veebruar 2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Delpharm Novara S.r.l.  
Via Crosa, 86  
28065 Cerano (NO)  
Italia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕIPIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MEPACT 4 mg infusioonidispersiooni kontsentradi pulber  
mifamurtiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 4 mg mifamurtiidi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab vialis 1 ml suspensiooni 0,08 mg mifamurtiidi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: palmitoüül-2-oleoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (POPC), 1,2-dioleoüül-sn-glütsero-3-fosfo-L-seriini mononaatriumisool (OOPS)

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni kontsentradi pulber

Pakis on 1 vial pulbrit ja 1 steriilne filter.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosseks manustamiseks pärast lahustamist, filtrimist läbi kaasasoleva filtri ja täiendavat lahjendamist.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Pariis  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/08/502/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **VIAALI ETIKETT**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

MEPACT 4 mg infusioonidispersiooni kontsentradi pulber  
mifamurtiid

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 4 mg mifamurtiidi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab viaalis 1 ml suspensiooni 0,08 mg mifamurtiidi.

#### **3. ABIAINED**

Abiained: palmitoüül-2-oleoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (POPC), 1,2-dioleoüül-sn-glütsero-3-fosfo-L-seriini mononaatriumisool (OOPS)

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonidispersiooni kontsentradi pulber  
4 mg mifamurtiidi

#### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosseks manustamiseks pärast lahustamist, filtrimist läbi kaasasoleva filtri ja täiendavat lahjendamist.

#### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

#### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Pariis  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/08/502/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### MEPACT 4 mg infusioonidispersiooni kontsentraadi pulber mifamurtiid

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MEPACT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MEPACTi kasutamist
3. Kuidas MEPACTi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MEPACTi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on MEPACT ja milleks seda kasutatakse

MEPACT sisaldab toimeainet mifamurtiidi, mis on teatud bakteri rakuseina komponendile sarnane ühend. See stimuleerib teie immuunsüsteemi ja aitab teie kehal hävitada kasvajakke.

MEPACTi kasutatakse osteosarkoomi (luu pahaloomuline kasvaja) raviks lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel (vanuses 2 kuni 30 aastat). Seda kasutatakse pärast kasvaja eemaldamise operatsiooni ja koos keemiaraviga allesjäänud kasvajakke hävitamiseks, et vähendada riski kasvaja taastekkeks.

#### 2. Mida on vaja teada enne MEPACTi kasutamist

##### Ärge kasutage MEPACTi

- kui te olete mifamurtiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te kasutate tsüklosporiini või teisi kaltsineuriini inhibiitoreid sisaldavaid ravimeid või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA) suuri annuseid (vt allpool "Muud ravimid ja MEPACT").

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne MEPACTi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- Kui teil on või on olnud probleeme südame või veresoontega, näiteks trombid (tromboos), verejooks või veenipõletik (vaskuliit). Ravi ajal MEPACTiga peab teid tähelepanelikumalt jälgima. Kui teil esinevad pikaajalised sümptomid või sümptomite halvenemine, peate ühendust võtma oma arstiga, sest võib olla on vaja MEPACTiga ravi edasi lükata või ravi katkestada.
- Kui teil on kunagi esinenud astmat või muid hingamishäireid. Enne MEPACTi kasutamist peate arstiga arutama, kas peate MEPACTi kasutamise ajal võtma astma ravimeid.
- Kui teil on kunagi esinenud põletikulist või autoimmuunset haigust või teid on ravitud kortikosteroidide või muude ravimitega, mis võivad teie immuunsüsteemi mõjutada.
- Kui teil on ükskõik millisele ravimile esinenud ükskõik milline allergiline reaktsioon nagu lööve, hingamisraskus ja kõrge vererõhk. Kui teie sümptomid halvenevad, võtke ühendust oma arstiga, kuna need võivad olla tingitud MEPACTist.

- Kui teil on seedetraktiprobleemid nagu iiveldus, oksendamine ja isutus. Kui teie probleemid süvenevad, võtke ühendust oma arstiga, kuna need võivad olla põhjustatud MEPACTist, kui seda ravimit kasutada koos keemiaraviga.
- Kui teil tekivad külmavärinad või värisemine või kuumatunne, peate ennast kraadima kuna teil võib olla palavik. Palavik koos vere valgeliblede madala tasemega võivad olla tõsise nakkuse tunnuseks.

Üksikasjalikum teave selle ravimi kasutamisel esineda võivate kõrvaltoimetega seotud hoiatustest ja ettevaatusabinõudest on toodud lõigus 4.

### **Lapsed**

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele, kuna ei ole teavet selle ravimi ohutuse ja toime kohta selles vanuserühmas.

### **Muud ravimid ja MEPACT**

Teatage oma arstile, kui kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid. See hõlmab ka käsimüügiravimeid. Eriti oluline on teatada arstile, kui võtate ravimeid, mis sisaldavad mõnda järgmist toimeainet.

- Tsüklosporiin, takroliimus – kasutatakse pärast siirdamist siiratud elundi hülgamisreaktsiooni vältimiseks, või teised immunosupressandid, mida kasutatakse nt psoriaasi (nahahaigus) raviks.
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, näiteks atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen või diklofenak, mida kasutatakse peavalu, palaviku või valu raviks. MEPACTi ei tohi kasutada koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite suurte annustega.
- Kortikosteroidid – kasutatakse põletike, allergiate või astma raviks. MEPACTi kasutamise ajal tuleb vältida regulaarset kortikosteroidide kasutamist, kuna see võib mõjutada ravimi toimet.

MEPACTi on soovitatav manustada muul ajal kui doksorubitsiini või teisi ravimeid, kui neid kasutatakse ühes keemiaravi skeemis.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

MEPACTi ei ole rasedatel naistel uuritud. Seega ei tohi MEPACTi kasutada raseduse ajal ega viljastumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast meetodit. Kui teid ravitakse MEPACTiga, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Ei ole teada, kas MEPACT imendub inimese rinnapiima. Kui imetate, konsulteerige oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

MEPACTiga ravi mõned väga sagedad ja sagedad kõrvalnähud (näiteks pearinglus, vertiigo, väsimus ja nägemise hägustumine) võivad mõjutada teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid.

### **MEPACT sisaldab naatriumi**

See ravimpreparaat sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse ühiku kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas MEPACTi kasutada**

### **Annus ja ravi kestus**

MEPACTi kasutatakse ainult eriarsti jälgimise all. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

MEPACTi soovitatav annus on 2 mg mifamurtiidi/m<sup>2</sup> kehapiina kohta. Seda manustatakse teile esimese 12 nädala jooksul kaks korda nädalas (vähemalt kolmepäevase vahega) ja seejärel 24 nädala jooksul üks kord nädalas.

MEPACTi raviskeemi on võimalik muuta nii, et see sobituks teie keemiaravi skeemiga. MEPACTi manustamise skeemi ei ole vaja muuta, kui keemiaravi viivitub. Ravi MEPACTiga tuleb katkestusteta lõpule viia 36 nädala (9 kuu) jooksul.

#### **Kuidas MEPACTi manustatakse**

Külmkuivatatud pulber tuleb lahustada suspensiooniks, filtrida läbi kaasasoleva filtri ja saadud lahust enne kasutamist veel lahjendada. Seejärel manustatakse MEPACT tilkinfusioonina otse veeni (intravenoosne infusioon) ligikaudu 1 tunni jooksul. Seda teeb teie arst või õde, kes teid ka selle aja jooksul jälgib. MEPACTi manustamiseks ei pea haiglasse minema. Ravimit võib manustada ka ambulatoorselt.

#### **Kui te kasutate MEPACTi rohkem kui ette nähtud**

Teil võivad tekkida raskemad kõrvalnähud, sealhulgas palavik, külmavärinad, väsimus, iiveldus, oksendamine, peavalu ja vererõhu langus või tõus. Üleannustamise korral võtke ühendust oma arsti või lähima haiglaga.

#### **Kui te lõpetate MEPACTi kasutamise**

Ärge katkestage ravi MEPACTiga enne ravikuuri lõppemist eelnevalt oma arstiga nõu pidamata. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamikul patsientidest tekivad külmavärinad, palavik ja väsimus eriti just MEPACTi esimese manustamise ajal. Need on tavaliselt kerged kuni keskmise raskusega ja mööduvad ning teie arst saab neid ravida, andes näiteks palaviku vastu paratsetamooli. Ravi MEPACTiga võib koos keemiaraviga kasutamisel põhjustada tihti seedetrakti vaevusi nagu iiveldus, oksendamine ja isutus.

Võtke **viivitamata** ühendust oma arstiga:

- kui palavik või külmavärinad püsivad kauem kui 8 tundi pärast MEPACTi manustamist, sest see võib olla infektsiooni tunnus, või
- kui teil tekib lööve või hingamisprobleemid (vilistav hingamine), või
- kui teil tekib ükskõik milline seedetrakti vaevus.

**Väga sagedad kõrvaltoimed** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- palavik, vappkülmad / külmavärinad, nõrkus, väsimus või üldine ebamugavus
- iiveldus ja/või oksendamine, kõhulahtisus või kõhukinnisus
- peavalu või pearinglus
- kiire südamepekslevus
- kõrge või madal vererõhk
- söögiisu puudumine
- higistamine
- valu, sealhulgas üldine valu, lihasvalu ja/või liigesevalu ja valu seljas, rindkeres, kõhus, kätes või jalgades
- köha, hingamisraskus või kiire hingamine
- madal kehatemperatuur
- punaste vereliblede väike arv

**Sagedad kõrvaltoimed** (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- kudede, nagu näiteks naha või igemete, sinakus, mille põhjuseks on liiga väike hapnikusisaldus
- südametegevuse sageduse või jõu tunnetatav suurenemine
- käte või jalgade paistetust või paistetust mujal
- ebamugavustunne rinnus
- maoärritus, isu langus või kehakaalu langus
- süstekoha või kateetri sisenemiskoha punetus, paistetust, infektsioon või muu paikne reaktsioon
- lööve või punetus, nahapõletik, sügelemine, nahakuivus, kahvatus või mööduv nahapunetus
- naha, kõõluste, lihaste või muude keha struktuuri toetavate sarnaste kudede põletik
- veenipõletik
- ülakõhu või rindkere valu, kõhupuhitus või –valu; seedehäired või valu maksas
- muu valu, sealhulgas kaelas, õlgades, kubemes, luudes või kurgu piirkonnas; operatsioonijärgne valu
- lihasspasmid või -jäikus
- külmatunne
- väsimuse, uimasuse või unisuse tunne
- põletustunne, kihelev või kipitav tunne, tundlikkuse langus ärritajale või tunnetus ilma põhjuseta
- tahtmatu värisemine
- veekadu organismist
- madal kaaliumisisaldus veres
- limaskestapõletik
- nina, kurgu või ninakõrvalkoobaste limaskestaturse või põletik
- ülemiste hingamisteede infektsioonid (nagu näiteks nohu) või kuseteede infektsioonid (nagu näiteks põiepõletik)
- üldine infektsioon
- *herpes simplex* (viiruse) infektsioon
- rögaeritusega kõha, vilistav hingamine või õhupuudus koormusel või õhupuuduse süvenemine
- verikõha või ninaverejooks
- vedelik kopsukelmeõõnes
- veri uriinis, raskused või valu urineerimisel või sage urineerimine
- unehäired, meeleolu langus, ärevus või segasus
- peapööritus
- helin kõrvus
- hägune nägemine
- juuste väljalangemine
- raske, valulik menstruatsioon
- kuulmislangus
- vere valgeliblede vähesus palavikuga või ilma, trombotsüütide vähesus

**Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- ebanormaalne vedeliku kogunemine südame ümber (perikardi efusioon)

**Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas MEPACTi säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildile ja karbile pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

#### Avamata viaal

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

#### Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahusega, hoida toatemperatuuril (ligikaudu 20 °C...25 °C) ja kasutada ära 6 tunni jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid rikkumise tundemärke.

Ärge visake ravimeid olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida MEPACT sisaldab**

- Toimeaine on mifamurtiid. Üks viaal sisaldab 4 mg mifamurtiidi. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml suspensiooni 0,08 mg mifamurtiidi.
- Teised koostisosad on palmitoüül-2-oleoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (POPC) ja 1,2-dioleoüül-sn-glütsero-3-fosfo-L-seriini mononaatriumisool (OOPS).

### **Kuidas MEPACT välja näeb ja pakendi sisu**

MEPACT on valge kuni valkjas homogeenne infusioonidispersiooni kontsentradi klomp või pulber.

MEPACT tarnitakse karbis, milles on:

- üks 50 ml viaal halli butüülkorgi, alumiiniumsulguri ja plastkorgiga,
- üks steriilne MEPACTi filter, mis on pakitud blisterpakendisse.

### **Müügiloo hoidja**

Takeda Pharma SAS

112 avenue Kléber

75116 Pariis

Prantsusmaa

### **Tootja**

Takeda Austria GmbH

St. Peter-Straße 25

A-4020 Linz

Austria

Delpharm Novara S.r.l.

Via Crosa, 86

28065 Cerano (NO)

Itaalia

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajale:

### MEPACTi intravenoosseks infusiooniks ettevalmistamise juhised

*Igas pakis kaasasolevad materjalid –*

- 1 viaal MEPACTi (mifamurtiid)
- 1 MEPACTi filter

*Vajalikud materjalid, mida ei ole kaasas –*

- 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahus, 100 ml kott
- 1 ühekordseks kasutamiseks ette nähtud 60 või 100 ml steriilne luer-sulguriga süstal
- 2 keskmise läbimõõduga (18 Fr) steriilset süstenõela

Liposomaalne suspensioon on soovitatav lahustada laminaarvooluga tõmbekapis, kasutades steriilseid kindaid ning rakendades aseptilist tehnikat.

Lüofiliseeritud pulbril tuleb enne lahustamist, filtrimist ja lahjendamist lasta soojeneda toatemperatuurile vahemikus ligikaudu 20 °C...25 °C. Selleks kulub ligikaudu 30 minutit.

1. Viaali plastkork tuleb eemaldada ja kummikork puhastada alkoholiga niisutatud tampooniga.
2. Filter tuleb eemaldada blisterpakist ja filtri teravikult eemaldada kork. Teravik tuleb seejärel lükata läbi viaali korgi kuni ta on kindlalt paigal. Filtri luer-ühenduse korki ei tohi veel eemaldada.
3. 100 ml 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahuse kott, nõel ja süstal tuleb lahti pakkida (ei ole pakis kaasas).
4. 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahuse koti see koht, kuhu sisestatakse nõel, tuleb puhastada alkoholiga niisutatud tampooniga.
5. Nõela ja süstla abil tuleb süstelahuse kotist tõmmata 50 ml 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahust.
6. Pärast nõela eemaldamist süstla küljest tuleb süstal kinnitada filtri külge, avades esmalt filtri luer-ühenduse korgi (joonis 1).



Joonis 1

7. 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahus lisatakse viaali aeglase, kuid kindla süstlakolvi vajutamiseega. **Filtrit ja süstalt ei tohi viaali küljest eemaldada.**
8. Viaalil tuleb lasta liikumatult seista 1 minut, et tagada kuiva pulbri korralik märgumine.
9. **Seejärel tuleb viaali intensiivselt loksutada 1 minuti jooksul, hoides filtri ja süstla viaali külge kinnitatuna.** Selle aja jooksul moodustuvad spontaanselt liposoomid (joonis 2).



Joonis 2

10. Soovitud annuse võib viaalist välja tõmmata, pöörates viaali ja tõmmates süstlakolbi aeglaselt tagasi (joonis 3). Üks milliliiter lahustatud suspensiooni sisaldab 0,08 mg mifamurtiidi. Viaalist väljatõmmatava suspensiooni maht konkreetse annuse korral arvutatakse järgmiselt:

väljatõmmatav maht =  $[12,5 \times \text{arvutuslik annus (mg)}]$  ml

Mugavuse huvides on lisatud järgmine vastavustabel.

<b>Annus</b>	<b>Maht</b>
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Joonis 3



11. Seejärel tuleb süstal filtri küljest eemaldada ja suspensiooniga täidetud süstla külge kinnitada uus nõel. Süstekoti süstekoht tuleb puhastada alkoholiga niisutatud tampooniga ja süstlas olev suspensioon tuleb süstida algsesse süstelahuse kotti, mis sisaldab järelejäänud 50 ml 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahust (joonis 4).



Joonis 4

12. Kotti tuleb lahuse segamiseks õrnalt keerutada.
13. Lahustatud, filtritud ja lahjendatud liposomaalset suspensiooni sisaldava koti etiketile tuleb märkida patsiendi tuvastamistunnus, kuupäev ja kellaeg.
14. Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul toatemperatuuril (vahemik ligikaudu 20°C...25 °C).
15. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab manustamiskõlblikuks muudetud, filtritud ja lahjendatud lahuse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimit võib säilitada kuni 6 tundi toatemperatuuril.

Hävitamise erinõuded puuduvad.