

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MEPACT 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin injektiopullo sisältää 4 mg mifamurtidia*.

Yksi millilitra sisältää 0,08 mg mifamurtidia suspension käyttöönvalmistamisen jälkeen.

*täysin synteettinen *Mycobacterium*-sukuisten bakteerien soluseinän komponenttia vastaava valmiste.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio. Valkoinen tai melkein valkoinen homogeeninen kakku tai kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MEPACTin käyttöaihe on etäpesäkkeettömän, korkean maligniteettiasteen osteosarkooman leikkauksen jälkeinen hoito lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla, kun on tehty makroskooppisesti täydellinen resektio. MECAPTia käytetään postoperatiivisesti yhdessä yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa. Valmisteen teho ja turvallisuus on arvioitu tutkimuksissa potilailla, jotka tautia diagnosoitaessa olivat 2–30-vuotiaita (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Mifamurtidihoito aloitetaan ja annetaan sellaisen erikoislääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta osteosarkooman diagnoosista ja hoidosta.

Annostus

Kaikille potilaille suositeltu mifamurtidi-annos on 2 mg/m^2 (kehon pinta-ala). Sitä tulisi antaa resektion jälkeisenä adjuvanttihoitona, kahdesti viikossa 12 viikon ajan niin, että hoitokertojen välillä on vähintään kolme päivää. Tämän jälkeen hoitoa annetaan kerran viikossa 24 viikon ajan. Näin hoidon kokonaiskeston eli 36 viikon aikana annetaan yhteensä 48 infuusiota.

Erityisryhmät

Yli 30-vuotiaat aikuiset

Osteosarkooma-tutkimuksissa ei ollut hoidettavana iältään 65-vuotiaita tai vanhempia potilaita, ja faasin III satunnaistettuun tutkimukseen otettiin vain alle 30-vuotiaita potilaita. Näin ollen MEPACTin käytöstä yli 30-vuotiaiden hoidossa ei ole riittävästi tutkimustietoa, jotta sitä voitaisiin suositella heille.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten (kreatiniinipuhdistuma (CrCL) ≥ 30 ml/min) tai maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B) ei vaikuta kliinisesti merkittävästi mifamurtidin farmakokinetiikkaan; näiden potilaiden annostusta ei siis tarvitse muuttaa. Koska mifamurtidin farmakokinetiikan vaihtelu on kuitenkin suurempaa kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohta 5.2) ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevat turvallisuustiedot ovat vähäisiä, on syytä noudattaa varovaisuutta, kun mifamurtidia annetaan kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidosta ei ole käytettävissä mifamurtidia koskevia farmakokineettisiä tietoja, joten on syytä noudattaa varovaisuutta, kun mifamurtidia annetaan tällaisille potilaille.

Jos mifamurtidia käytetään vielä kemoterapian lopettamisen jälkeen, suositellaan maksan ja munuaisten toiminnan jatkuvaa seuraamista, kunnes koko hoito-ohjelma on saatettu päätökseen.

Pediatriset potilaat < 2 vuotta

Mifamurtidin turvallisuutta ja tehoa 0–2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

MEPACT annetaan 1 tunnin laskimoinfuusiona.

MEPACTia **ei saa antaa** bolusinjektiona.

Ks. kohdasta 6.6 lisäohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon, suodattamisesta mukana tulevaa suodatinta käyttäen ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Siklosporiinin tai muiden kalsineuriini-inhibiittorien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen, suuriannoksinen ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käyttö (NSAID:t, syklo-oksigenaasi-inhibiittorit) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hengitysvaikeudet

Potilaille, joilla on todettu astma tai jokin muu krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, suositellaan harkittavaksi bronkodilataattorien antoa profylaktisesti. Kahdelle potilaalle, joilla oli ennestään astma, kehittyi lieviä tai kohtalaisia, hoitoon liittyviä hengitysvaikeuksia (ks. kohta 4.8). Jos vaikeita hengitysreaktioita ilmenee, mifamurtidin antaminen pitää lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito.

Neutropenia

Mifamurtidin antoon liittyy yleisesti ohimenevää neutropeniaa, tavallisesti kun sitä käytetään yhdessä kemoterapeuttisten lääkkeiden kanssa. Neutropeniaan liittyvää kuumeilua tulisi seurata ja hoitaa asianmukaisesti. Mifamurtidia voidaan antaa neutropeniavaiheiden aikana, mutta hoitoon liittyvää kuumetta tulisi seurata tiiviisti. Kuume tai vilunväreet, jotka kestävät yli 8 tuntia mifamurtidin annon jälkeen tulisi arvioida mahdollisen sepsiksen poissulkemiseksi.

Tulehdusvaste

Mifamurtidin antoon ei yleensä liity merkittäviä inflammatorisia reaktioita, kuten sydänpussin- tai keuhkopussintulehdusta. Lääkevalmistetta tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on aiemmin todettu autoimmuuni-, inflammatorisia tai muita kollageenitauteja. Mifamurtidihoidon aikana potilaita tulisi seurata epätavallisten, kontrolloimattomiin inflammatorisiin reaktioihin viittaavien oireiden havaitsemiseksi. Näitä ovat esimerkiksi niveltulehdus tai nivelkalvon tulehdus.

Sydän- ja verisuonisairaudet

Potilaita, joilla on aiemmin todettu laskimotukos, verisuonitulehdus tai epästabiileja sydämen ja verisuonten häiriöitä, tulee tarkkailla huolellisesti mifamurtidihoidon kuluessa. Jos oireet jatkuvat ja muuttuvat vakavammiksi, mifamurtidin antoa tulee siirtää tai se on lopetettava. Erittäin suurilla annoksilla havaittiin eläinkokeissa verenvuotoja. Tätä ei odoteta tapahtuvan suositusannoksia käytettäessä. Hyytymisparametrien seuranta suositellaan kuitenkin ensimmäisen antokerran jälkeen ja uudelleen useamman antokerran jälkeen.

Allergiset reaktiot

Mifamurtidihoidon on ajoittain liittynyt allergisia reaktioita kuten ihottumaa, hengenahdistusta ja luokan 4 verenpainetta (ks. kohta 4.8). Voi olla vaikeaa erottaa allergisia reaktioita voimakkaasta tulehdusvasteesta, mutta potilaita tulisi seurata allergisten reaktioiden oireiden havaitsemiseksi.

Gastrointestinaalinen toksisuus

Pahoinvointi, oksentelu ja ruokahalun puute ovat erittäin yleisiä haittavaikutuksia mifamurtidia käytettäessä (ks. kohta 4.8). Kun mifamurtidia annetaan samanaikaisesti korkea-annoksen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon ja parenteraalisen ravitsemuksen kanssa, sen toksisuus maha-suolikanavassa voi kasvaa.

MEPACT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mifamurtidin ja samanaikaisesti annettavan solunsalpaajahoidon yhteisvaikutuksista on tehty niukalti tutkimusta. Vaikka tehtyjen tutkimusten pohjalta ei voidakaan vetää lopullisia johtopäätöksiä, niiden perusteella ei ole näyttöä siitä, että mifamurtidi häiritsisi solunsalpaajahoidon hoitovaikutuksia tai että solunsalpaajahoido häiritsisi mifamurtidin hoitovaikutuksia.

Mifamurtidia suositellaan annettavaksi eri aikaan kuin doksorubisiini tai muut lipofiiliset lääkevalmisteet, jos niitä käytetään osana samaa kemoterapeuttista hoito-ohjelmaa.

Mifamurtidin samanaikainen käyttö siklosporiinin tai muiden kalsineuriini-inhibiittoreiden kanssa on vasta-aiheista, koska niiden oletetaan vaikuttavan pernan makrofagien ja mononukleaaristen fagosyyttien toimintaan (ks. kohta 4.3).

Lisäksi *in vitro* -kokeissa on osoitettu, että NSAID:t (syklo-oksigenaasi-inhibiittorit) voivat korkeina annoksina estää liposomaalisen mifamurtidin makrofageja aktivoivan vaikutuksen. Niinpä korkeat NSAID-annokset ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3).

Koska mifamurtidi vaikuttaa stimuloimalla immuunijärjestelmää, kortikosteroidien jatkuvaa tai rutiininomaista käyttöä tulisi välttää mifamurtidihoidon aikana.

In vitro -interaktiokokeissa ihmisen maksan poolatun mikrosomifraktion sytokromi P450:n aktiivisuus ei estynyt liposomaalisen tai ei-liposomaalisen mifamurtidin vaikutuksesta. Liposomaalinen ja ei-liposomaalinen mifamurtidi eivät myöskään indusoi sytokromi P450:n metabolista aktiivisuutta eivätkä sen transkriptiota tuoreina eristettyjen ihmisen hepatosyyttien primaarisoluviljelmissä. Niinpä mifamurtidilla ei odoteta olevan vaikutusta hepaattisen sytokromi P450:n substraatteina toimivien molekyylien metaboliaan.

Isossa, kontrolloidussa, satunnaistetussa tutkimuksessa mifamurtidia käytettiin suositeltuna annoksena ja hoito-ohjelman mukaisesti yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa, joiden tiedetään olevan toksisia munuaisille (sisplatiini ja ifosfamidi) tai maksalle (metotreksaatti suurina annoksina ja ifosfamidi). Tutkimuksessa mifamurtidi ei pahentanut näiden lääkeaineiden toksisuuksia, eikä mifamurtidin annosta tarvinnut muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mifamurtidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa. Eläinkokeiden tutkimustieto on riittämätöntä lisääntymistoksisuuden suhteen (ks. kohta 5.3). Mifamurtidin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö mifamurtidi äidinmaitoon. Erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Kun tehdään päätöstä imetyksen ja/tai hoidon jatkamisen suhteen, on otettava huomioon imetyksen edut lapselle ja mifamurtidihoidon edut äidille.

Hedelmällisyys

Mifamurtidilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

MEPACT-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimauksen, kiertoahuimauksen, väsymyksen ja näön sumenemisen on todettu olevan hyvin yleisiä tai yleisiä mifamurtidihoidon sivuvaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Mifamurtidia tutkittiin ainoana lääkkeenä 248 tutkimuspotilaalla, joilla oli lähinnä pitkälle edenneitä, pahanlaatuisia kasvaimia, varhaisen vaiheen yksihaaraisissa faasin I ja II kliinisissä tutkimuksissa. Yleisimmät haittavaikutukset ovat vilunväristykset, kuume, väsymys, pahoinvointi, takykardia ja päänsärky. Monet hyvin yleisesti raportoiduista haittavaikutuksista, jotka on esitetty alla olevassa tiivistelmätaulukossa, liittyvät ilmeisesti mifamurtidin toimintamekanismiin (ks. taulukko 1). Suurin osa näistä vaikutuksista oli ilmoitusten mukaan joko lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheyksien ryhmittely on määritelty yleistä tapaa noudattaen seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$; $< 1/10$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin ryhmän sisällä haittavaikutukset on esitetty pienenevän vakavuuden mukaisessa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Infektiot	Yleiset	Sepsis, Selluliitti, Nenänielun tulehdus, Katetrointialueen infektio, Ylempien hengitysteiden infektio, Virtsatieinfektio, Nielutulehdus, <i>Herpes simplex</i> -infektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleiset	Syöpäkipu
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Anemia
	Yleiset	Leukopenia, Trombosytopenia, Granulosytopenia, Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Anoreksia
	Yleiset	Dehydraatio, Hypokalemia, Alentunut ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Sekavuustila, Masennus, Unettomuus, Ahdistus
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky, Heitehuimaus
	Yleiset	Tuntoharha, Kosketustunnon heikkous, Vapina, Uneliaisuus, Letargia
Silmät	Yleiset	Sumentunut näkö
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Kiertohuimaus, Tinnitus, Kuulonmenetys
Sydän	Hyvin yleiset	Takykardia
	Yleiset	Syanoosi, Sydämentykytys
	Tuntematon	Perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Korkea verenpaine tai Alhainen verenpaine
	Yleiset	Laskimotulehdus, Punoitus, Kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Hengenahdistus, Tihentynyt hengitys, Yskä
	Yleiset	Keuhkopussin nestekertymä, Vaikea hengenahdistus, Limainen yskä, Veriyskä, Vinkuva hengitys, Nenäverenvuoto, Hengenahdistus rasituksessa, Poskionteloiden tukkoisuus, Nenän tukkoisuus, Kipu nielussa ja kurkunpäässä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Oksentelu, Ripuli, Ummetus, Vatsakipu, Huonovointisuus
	Yleiset	Ylävatsan kipu, Ruoansulatushäiriöt, Vatsan turvotus, Alavatsakivut
Maksa ja sappi	Yleiset	Maksakipu

Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleiset	Voimakas hikoilu (hyperhidroosi)
	Yleiset	Ihottuma, Kutina, Punoitus, Hiusten lähtö, Kuiva iho
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Lihaskipu, Nivelkipu, Selkäkipu, Raajakipu
	Yleiset	Lihaskouristukset, Niskakipu, Nivuskipu, Luukipu, Olkapääkipu, Rintakehäkipu, Luuston ja lihaksiston jäykkyys
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Verivirtsaisuus, Virtsaamiskivut, Tiheä virtsaaminen
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Kuume, Vilunväreet, Väsymys, Hypotermia, Kipu, Yleinen huonovointisuus, Voimattomuus, Rintakipu
	Yleiset	Perifeerinen ödeema, Ödeema, Limakalvon tulehdus, Infuusiokohdan punoitus, Infuusiokohdan reaktio, Katetrialueen kipu, Rintavaivat, Paleleminen
Tutkimukset	Yleiset	Painon aleneminen
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	Yleiset	Toimenpiteen jälkeinen kipu

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Veri ja imukudos

Anemiaa on raportoitu hyvin yleisesti silloin, kun mifamurtidia käytetään yhdessä kemoterapeuttisten aineiden kanssa. Satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa akuuttia myeloidista leukemiaa ja myeloplastista syndroomaa esiintyi yhtä usein potilailla, joille annettiin MEPACTia ja kemoterapeuttisia aineita kuin potilailla, joille annettiin vain kemoterapiaa (2,11%).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Anoreksia (21%) oli hyvin yleistä faasin I ja II mifamurtiditutkimuksissa.

Hermosto

Yhdenmukaisesti muiden yleisoireiden kanssa, hyvin yleisiä hermojärjestelmän häiriöitä olivat päänsärky (50%) ja heitehuimaus (17%). Yhdelle potilaalle faasin III tutkimuksessa tuli kaksi asteen 4 kouristuskohtausta, kun hän sai tutkimushoitona kemoterapiaa ja mifamurtidia. Toiseen kohtaukseen sisältyi useita grand mal -kouristuksia useiden päivien aikana. Mifamurtidihoitoa jatkettiin tutkimuksen loppuun asti ilman, että tuli uusia kouristuksia.

Kuulo ja tasapainoelin

Vaikka kuulon huononemisen voidaan katsoa johtuvan ototoksisesta kemoterapiasta (kuten sisplatiinista), ei ole selvää, heikentääkö MEPACT kuuloa lisää, kun sitä annetaan yhdessä monilääkekemoterapian kanssa.

Kun faasin III tutkimuksessa (ks. tutkimuksen kuvaus kohdassa 5.1) verrattiin potilaiden kuulon alenemaa MEPACTin kanssa tai ilman, todettiin, että objektiivista ja subjektiivista kuulon alenemaa havaittiin kaiken kaikkiaan enemmän potilailla, jotka saivat MEPACTia ja kemoterapiaa (12% ja 4%) kuin potilailla, jotka saivat vain kemoterapiaa (7% ja 1%). Kaikille potilaille

annettiin osana kemoterapiahoidon induktio- (neoadjuvantti-) ja/tai ylläpitovaihetta yhteensä 480 mg/m²:n kokonaisannos sislplatiinia.

Sydän ja verisuonisto

Takykardiaa (50%) sen lievästä muodosta kohtalaiseen muotoon, verenpaineen nousua (26%) ja verenpaineen laskua (29%) kirjattiin hyvin yleisesti kontrolloimattomissa mifamurtiditutkimuksissa. Yksi vakava subakuutti tromboositapaus kirjattiin alkuvaiheen tutkimuksissa, mutta laajassa, satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa mifamurtidin käyttöön ei liittynyt vakavia sydäntapahtumia (ks. kohta 4.4).

Hengityselimet

Faasin II tutkimuksessa havaittiin erittäin yleisesti hengityshäiriöitä, kuten hengenahdistusta (21%), yskää (18%) ja hengityksen tihentymistä (13%), ja 2 potilaan aiemmin diagnosoitu astma kehittyi lieväksi tai kohtalaiseksi hengityshäiriöksi MEPACT-hoidossa.

Ruoansulatuselimistö

Mifamurtidin antoon liittyi usein ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten huonovointisuutta (57%) ja oksentelua (44%) noin puolella potilaista, ummetusta (17%), ripulia (13%) ja vatsakipua (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudus

Liiallinen hikoilu (11%) oli hyvin yleistä mifamurtidia saavilla potilailla kontrolloimattomissa tutkimuksissa.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lievä kipu, kuten lihassärky (31%), selkäsärky (15%), raajasärky (12%) ja nivelsärky (10%) olivat hyvin yleisiä mifamurtidia saavilla potilailla.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Useimmat potilaat kärsivät vilunväristyksistä (89%), kuumeesta (85%) ja väsymyksestä (53%). Oireet ovat tyypillisesti lieviä tai kohtalaisia ja väistyviä, ja yleensä ne poistuvat oireenmukaisella hoidolla (esimerkiksi antamalla parasetamolia kuumeeseen). Muita hyvin yleisiä tavallisesti lieviä tai kohtalaisia yleisoireita olivat hypotermia (23%), yleinen huonovointisuus (13%), kivuliaisuus (15%), voimattomuus (13%) ja rintakivut (11%). Ödeemaa, rintavaivoja, paikallisia injektiokohdan tai katetrointialueen vaivoja ja viluisuutta raportoitiin näissä potilaissa vähemmän – yleensä pitkälle edennyttä, pahanlaatuista syöpää sairastavilla.

Tutkimukset

Faasin II tutkimuksessa yhdellä osteosarkoomapotilaalla, jolla oli suuri kreatiniinipitoisuus tutkimukseenottovaiheessa, havaittiin veren ureapitoisuuden ja veren kreatiniinipitoisuuden nousu, joka yhdistettiin mifamurtidin käyttöön.

Immuunijärjestelmä

Faasin I tutkimuksessa raportoitiin yksi vaikeaa allerginen reaktio ensimmäisen mifamurtidi-infuusion (annos 6 mg/m²) jälkeen. Potilaalle tuli vapinaa, vilunväristyksiä, kuumetta, pahoinvointia, oksentelua, kontrolloimatonta yskää, hengenahdistusta, sinertävät huulet, heitehuimausta, heikkoutta, alhainen verenpaine, takykardiaa, korkea verenpaine ja hypotermiaa, ja hän keskeytti tutkimuksen. Lisäksi faasin III tutkimuksessa raportoitiin yksi asteen 4 allerginen reaktio (hypertensio), joka vaati sairaalahoitoa (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Faasin I tutkimuksissa suurin siedetty annos oli 4–6 mg/m², ja siihen liittyi hyvin vaihtelevia haittareaktioita. Haittareaktiot ja oireet eivät korkeammillakaan annoksilla ja/tai raja-annosta määrittävinäkään olleet hengenvaarallisia, ja niitä olivat mm. kuume, vilunväreet, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky sekä alhainen tai korkea verenpaine.

Terve aikuinen vapaaehtoinen koehenkilö sai vahingossa 6,96 mg:n kerta-annoksen mifamurtidia, ja hänelle tuli palautuvaa, hoitoon liittyvää ortostaattista hypotensiota.

Yliannostustapauksessa suositellaan, että sopiva tukihoido aloitetaan. Sen tulisi perustua laitospotilaisiin toimintaohjeisiin, ja kliinisiä oireita tulisi seurata. Esimerkkejä ovat parasetamolin anto kuumeeseen, vilunväreisiin ja päänsärkyyn, sekä antiemeettien anto (ei steroideja) pahoinvointiin ja oksenteluun.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, muut immunostimulantit, ATC-koodi: L03AX15

Vaikutusmekanismi

Mifamurtidi (muramyylitripleptidi-fosfatidyylietanoliamiini, MTP-PE) on täysin synteettinen muramyylidipeptidin (MDP) johdannainen. MDP on pienin luonnossa esiintyvä immunostimuloiva peptidoglykaani, ja se on osa *Mycobacterium*-sukuisten bakteerien soluseinää. MTP-PE:llä on samanlainen immunostimuloiva vaikutus kuin luonnon MDP:llä. MEPACT on liposomaalinen formulaatio, joka on suunniteltu erityisesti makrofagien (*in vivo*) tavoittamiseen laskimoinfuusiota käyttäen.

MTP-PE on NOD2:n spesifinen ligandi. NOD2 on reseptori, jota on varsinkin monosyyttien, dendriittisolujen ja makrofagien pinnalla. MTP-PE aktivoi tehokkaasti monosyyttejä ja makrofageja. Mifamurtidin aikaansaamaan ihmisen makrofagien aktivoitumiseen liittyy sytokiinien tuotantoa, kuten tuumorinekroositekijän (TNF- α), interleukiini-1:n (IL-1 β), IL-6:n, IL-8:n ja IL-12:n tuotantoa sekä adheesiomolekyylien tuotantoa, kuten lymfosyyttien toimintaan liittyvän antigeenin 1 (LFA-1) ja solujen välisen adheesiomolekyylin 1 (ICAM-1) tuotantoa. Ihmisen monosyytit, joita oli käsitelty *in-vitro*, tuhosivat allogeenisia ja autologisia syöpäsoluja (kuten melanoomasoluja ja munasarja-, paksusuoli- ja munuaisperäisiä syöpäsoluja), mutta eivät olleet toksisia normaaleille soluille.

Mifamurtidin antaminen *in vivo* johti tuumorin kasvun inhibitioon keuhkometastaasin, iho- ja maksasyövän ja fibrosarkooman hiiri- ja rottamalleissa. Kun koirien osteosarkoomaa ja hemangiosarkoomaa hoidettiin antamalla mifamurtidia adjuvanttihoitona, havaittiin merkitsevä pidentyminen taudittomassa elinajassa. Mekanismia, jolla mifamurtidin aiheuttama monosyyttien ja makrofagien aktivoituminen johtaa kasvaimia estävään aktiivisuuteen eläimillä ja ihmisillä, ei tunneta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Liposomaalisen mifamurtidin turvallisuutta on testattu yli 700 potilaalla, joilla oli erilaisia ja erivaiheisia syöpiä, sekä 21 terveellä aikuisella (katso osio 4.8).

Faasin III satunnaistetussa, 678:n (iältään 1,4–30,6-vuotiaan) potilaan tutkimuksessa, jossa potilailla oli vastadiagnosoitu resekoitavissa oleva osteosarkooma, mifamurtidi-adjuvantin lisääminen kemoterapiaan (doksorubisiini-sisplatiini-metotreksaatti joko ifosfamidin kanssa tai

ilman) suurensi merkitsevästi kokonaiselossaolo-osuutta 6 vuoden kohdalla ja johti kuolemanriskin suhteelliseen pienenemiseen 28 %:lla ($p = 0,0313$; hasardisuhte (HR) = 0,72 [95% luottamusväli (CI): 0,53; 0,97]).

Pediatriset potilaat

Taudin prevalenssin vuoksi avaintutkimuksessa arvioitiin lapsia ja nuoria aikuisia. Saatavilla ei kuitenkaan ole spesifisiä tehon analyysejä < 18 vuoden ikäisten eikä ≥ 18 vuoden ikäisten potilaiden alaryhmistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Mifamurtidin farmakokinetiikkaa on kuvattu terveillä aikuisilla koehenkilöillä 4 mg:n laskimoinfuusion jälkeen ja osteosarkoomaa sairastavilla lapsi- ja aikuispotilailla laskimoinfuusion jälkeen, jonka annos oli 2 mg/m².

Kun mifamurtidia annettiin 21 terveelle aikuiselle koehenkilölle, se poistui seerumista nopeasti (minuuteissa) ja puoliintumisaika oli $2,05 \pm 0,40$ tuntia, mikä johti erittäin alhaiseen mifamurtidin kokonaispitoisuuteen seerumissa (liposomaalinen + vapaa mifamurtidi). AUC-keskiarvo (käyrän alle jäävän pinta-alan keskiarvo) oli $17,0 \pm 4,86$ h x nM; C_{max} (maksimikonsentraatio) oli $15,7 \pm 3,72$ nM.

Kaikkiaan 28 osteosarkoomapotilaalla (ikä 6–39 vuotta) mifamurtidin kokonaispitoisuudet seerumissa (liposomaalinen + vapaa mifamurtidi) pienenevät nopeasti ja keskimääräinen puoliintumisaika oli $2,04 \pm 0,456$ tuntia. Kehon pinta-alaan suhteutettuna puhdistuma ja puoliintumisaika olivat samanlaiset kaiken ikäisillä potilailla ja yhdenmukaiset niiden tulosten kanssa, jotka saatiin tutkittaessa terveitä aikuisia koehenkilöitä. Nämä tiedot tukevat annossuositusta 2 mg/m².

Toisessa, 14 potilaan tutkimuksessa verrattiin käyriä, joissa esitettiin kokonais-mifamurtidin ja vapaan mifamurtidin keskimääräiset seerumikonsentraatiot ajan funktiona. Mittaukset tehtiin ensimmäisen mifamurtidi-infuusion ja viimeisen -infuusion jälkeen (11 tai 12 viikkoa myöhemmin), ja käyrien havaittiin olevan lähes päällekkäisiä. Vapaan mifamurtidin AUC-keskiarvot olivat samankaltaisia ensimmäisen ja viimeisen infuusion jälkeen. Näiden tutkimustulosten perusteella kokonais-mifamurtidi ja vapaa mifamurtidi eivät akkumuloidu hoitojakson aikana.

Kuuden tunnin kuluttua 1 mg mifamurtidia sisältävien, radioaktiivisesti merkittyjen liposomien injektioinnista radioaktiivisuutta havaittiin maksassa, pernassa, nenänielussa, kilpirauhasessa ja vähäisemmässä määrin keuhkossa. Retikulo-endotelialli -järjestelmän solut fagosytoivat liposomit. Kahdella neljästä keuhkometastaaseista kärsivästä potilaasta radioaktiivisuus sijoittui lähelle keuhkometastaaseja.

Liposomaalisen MTP-PE:n metaboliaa ei ole tutkittu ihmisillä.

Mifamurtidia sisältävien, radioaktiivisesti merkittyjen liposomien injektioinnin jälkeen radioaktiivisesti merkityn materiaalin keskimääräinen puoliintumisaika oli kaksifaasinen: α -faasin kesto oli noin 15 minuuttia ja terminaalinen puoliintumisaika oli noin 18 tuntia.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Mifamurtidin kerta-annoksen 4 mg, annettuna 1 tunnin laskimoinfuusiona, farmakokinetiikkaa arvioitiin aikuisilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä, jotka sairastivat lievää ($n = 9$) tai kohtalaista ($n = 8$) munuaisten vajaatoimintaa sekä iältään, sukupuoleltaan ja painoltaan vastaavilla terveillä vapaaehtoisilla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia ($n = 16$). Lievä ($50 \text{ ml/min} \leq \text{kreatiniinipuhdistuma [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/min}$) tai kohtalainen

(30 ml/min \leq kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut kokonais-MTP-PE:n puhdistumaan, kun tilannetta verrattiin terveisiin aikuisiin koehenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia (kreatiniinipuhdistuma >80 ml/min). Lisäksi vapaan (ei-liposomaalisen) MTP-PE:n systeemisen altistuksen AUC_{inf} (AUC-alue nolasta äärettömään) lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä oli samanlainen kuin mitä havaittiin terveillä aikuisilla koehenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaalia.

Maksan vajaatoiminta

Mifamurtidin kerta-annoksen 4 mg, annettuna 1 tunnin laskimoinfuusiona, farmakokinetiikkaa arvioitiin aikuisilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä, jotka sairastivat lievää (Child-Pugh-luokka A; n = 9) tai kohtalaista (Child-Pugh-luokka B; n = 8) maksan vajaatoimintaa sekä iältään, sukupuoleltaan ja painoltaan vastaavilla terveillä vapaaehtoisilla, joiden maksan toiminta oli normaalia (n = 19). Lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut kokonais-MTP-PE:n systeemiseen altistukseen (AUC_{inf}). Kohtalainen maksan vajaatoiminta suurensi vähän kokonais-MTP-PE:n AUC_{inf}-arvoa, ja kohtalaisen maksan vajaatoiminnan geometrinen pienimmän neliösumman keskiarvo (ilmaistu prosenttiosuutena) suhteessa vastaavaan normaalin maksan toiminnan ryhmään oli 119% (90%:n luottamusväli [lv]: 94,1–151%). Farmakokineettinen vaihtelu oli suurempaa kohtalaisen maksan vajaatoiminnan ryhmässä (systeemisen altistuksen [AUC_{inf}] vaihtelun kerroin oli 50% verrattuna alle 30%:iin muissa maksan toiminnan ryhmissä).

Kokonais-MTP-PE:n keskimääräinen puoliintumisaika oli 2,02 tuntia ja vapaan MTP-PE:n 1,99 tuntia lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla; nämä ajat olivat vastaavia kuin koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaalia (2,15 tuntia ja 2,26 tuntia). Kokonais-MTP-PE:n keskimääräinen puoliintumisaika oli 3,21 tuntia ja vapaan MTP-PE:n 3,15 tuntia kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Lisäksi vapaan (ei-liposomaalisen) MTP-PE:n geometrinen keskimääräinen AUC_{inf}-arvo plasmassa lievää ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla oli 47% suurempi kuin vastaavilla normaalin maksan toiminnan ryhmillä. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä, sillä suurin siedetty mifamurtidiannos (4–6 mg/m²) on 2-3-kertainen suositeltuun annokseen (2 mg/m²) verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Herkillä eläinlajeilla (kaneilla, koirilla) korkein liposomaalisen mifamurtidin päiväannos, joka ei aiheuttanut haittavaikutuksia, oli 0,1 mg/kg, mikä vastaa 1,2 mg/m²:a (kani) ja 2 mg/m²:a (koira). Eläinten ”haittavaikutuksia aiheuttamaton annos” vastaa karkeasti ihmisille suositeltua mifamurtidiannosta 2 mg/m².

Kuuden kuukauden kestoisessa koirilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa mifamurtidia annettiin päivittäin laskimonsisäisesti korkeimmillaan 0,5 mg/kg (10 mg/m²), osoitettiin, että ilmeiselle toksisuudelle altistumisen kumulatiivinen turvamarginaali on ihmisille aiotun kliinisen annoksen osalta 8–19-kertainen. Merkityksellisimmät toksiset vaikutukset näillä korkeilla päivittäisillä ja kumulatiivisilla mifamurtidiannoksilla olivat lähinnä vahvistuneita farmakologisia vaikutuksia: pyreksia, merkit vahvasta tulehdusvasteesta, joka ilmeni synoviittina, bronkopneumoniana, perikardiittina sekä tulehduksen aiheuttamana maksan ja luuytimen nekroosina. Myös seuraavia tapahtumia havaittiin: verenvuoto ja hyytymisajan piteneminen, infarktit, pienten valtimoiden seinämien morfologiset muutokset, ödeema ja keskushermoston kongestio, lievät sydänvaikutukset ja vähäinen hyponatremia. Mifamurtidi ei ollut mutageeninen eikä aiheuttanut teratogeenisiä vaikutuksia rotissa tai kaneissa. Embryotoksisia vaikutuksia havaittiin vain, jos mifamurtidi-annokset olivat maternaalisesti toksisia.

Yleisissä toksisuustutkimuksissa ei saatu tuloksia, jotka viittaisivat miesten tai naisten lisääntymiselimiin kohdistuviin haittavaikutuksiin. Spesifisiä tutkimuksia, joiden kohteena olisivat lisääntymistoiminnot, perinataalinen toksisuus ja karsinogeeninen potentiaali, ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

1-Palmitoyyli-2-oleyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (POPC)
1,2-Dioleyyli-sn-glysero-3-fosfo-L-seriini, mononatriumsuola (OOPS)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Poikkeuksen muodostavat osiossa 6.6 mainitut valmisteet.

6.3 Kestoaika

Avaamaton kuiva-ainepullo

30 kuukautta

Käyttövalmis suspensio

Käyttövalmiin suspension on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 6 tunnin ajan korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta suositellaan välitöntä käyttöä. Jos käyttövalmiiksi saatettua, suodatettua ja laimennettua suspensiota ei käytetä välittömästi, käyttövalmiin suspension säilytysaika ja säilytysolosuhteet eivät saa ylittää 6 tuntia 25 °C:ssa.

Älä säilytä liuosta jääkaapissa, äläkä anna sen jäätyä.

6.4 Säilytykseen liittyvät varotoimet

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä pullo ulkopakkauksessa, valolta suojassa.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50 ml:n tyyppin I lasinen pullo, jossa harmaa butyylikumikorkki, alumiinisuojuus ja muovinen repäisyosa. Pullo sisältää 4 mg mifamurtidia.

Laatikossa on 1 pullo ja 1 kertakäyttöinen, pyrogeeniton, steriili suodatin MEPACTia varten PVC-läpipainopakkauksessa.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

MEPACT valmistetaan käyttövalmiiksi, se suodatetaan pakkauksessa mukana olevaa suodatinta käyttäen ja laimennetaan käyttäen aseptista tekniikkaa ennen antoa.

Jokainen injektio-pullo valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen injektio-pullossa oleva suspensio sisältää nyt 0,08 mg/ml mifamurtidia. Hoitoannosta vastaava millilitramäärä käyttövalmista suspensiota suodatetaan pakkauksessa mukana olevan suodattimen läpi, ja laimennetaan 50 ml:lla 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä. Yksityiskohtaiset ohjeet on annettu jäljempänä.

Käyttökuntoon saatettu, suodatettu ja laimennettu infuusioneste, suspensio on homogeeninen, valkoinen tai melkein valkoinen, läpinäkymätön liposomaalinen suspensio, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, vaahtoa eikä rasvapaakkuja.

Ohjeet MEPACT-laskimoinfuusion valmistamista varten

Yksi pakkaus sisältää:

- MEPACT kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio (injektiopullo)
- Suodatin MEPACTia varten

Tarvikkeet, joita tarvitaan, mutta joita ei ole pakkauksessa:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektioneste, 100 ml:n pussi
- 1 kertakäyttöinen, steriili 60 tai 100 ml:n injektioruisku luer-liitoksella
- 2 steriiliä injektioneulaa (neulakoko 18G)

Liposomaalisuspension käyttövalmiiksi saattaminen suositellaan suoritettavaksi laminaarikaapissa käyttäen steriilejä käsineitä ja aseptista tekniikkaa.

Kylmäkuivatun kuiva-aineen pitää antaa saavuttaa noin 20°C - 25 °C:n lämpötila ennen suspension käyttövalmiiksi saattamista, suodattamista mukana tulevaa suodatinta käyttäen ja laimentamista. Tähän kuluu noin 30 minuuttia.

1. Poista pullon muovinen repäisyosa ja pyyhi kumikorkki alkoholipyyhkeellä.
2. Poista suodatin pakkauksestaan, ja poista suodattimen neulaosan suoja. Työnnä neulaosaa pullon septumin läpi, kunnes suodatin on tukevasti paikoillaan. Älä irrota tässä vaiheessa suodattimen luer-liitoksen suoja.
3. Poista suojat 100 ml:n 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektionestepussilta, yhdeltä neulalta ja ruiskulta (näitä ei ole mukana MEPACT-pakkauksessa)
4. Pyyhi alkoholipyyhkeellä se alue 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektionestepussista, johon aiot työntää neulan.
5. Vedä ruiskun ja neulan avulla 50 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektionestettä pussista.
6. Poista neula ruiskusta ja liitä ruisku suodattimeen avattuasi suodattimen luer-liitoksen suojan (kuva 1).



Kuva 1

7. Työnnä 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektionestettä ruiskusta suodattimen läpi pulloon painamalla hitaasti mutta vakaasti ruiskun mäntää. **Jätä ruisku ja suodatin kiinni pulloon.**
8. Anna pullon seisoa 1 minuutin ajan. Näin taataan kuiva-aineen läpikotainen hydraatio.
9. **Ravista pulloa voimakkaasti 1 minuutin ajan. Pidä samalla suodatin ja ruisku kiinni pullossa.** Ravistelun aikana liposomit muodostuvat spontaanisti (kuva 2).



Kuva 2

10. Ota pullosta ruiskuun tarvittava tilavuus suspensiota kääntämällä pullo ensin ylösalaisin ja vetämällä sitten hitaasti männästä (kuva 3). Yksi millilitra käyttövalmista suspensiota sisältää 0,08 mg mifamurtidia. Tarvittavaa annosta vastaava tilavuus lasketaan käyttämällä seuraavaa kaavaa:

Tarvittava tilavuus = $[12.5 \times \text{laskettu annos (mg)}]$ ml

Voit myös käyttää alla olevaa vastaavuustaulukkoa:

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



Kuva 3

11. Poista ruisku suodattimesta ja laita suspensiolla täytettyyn ruiskuun uusi, steriili neula. Pyyhi injektionestepussi alkoholipyyhkeellä injektiokohdasta, ja injektoi suspensio pussiin, joka sisältää yhä 50 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektioliuosta (kuva 4).



Kuva 4

12. Kääntelee pussia varovasti, jotta liuos sekoittuu.
13. Merkitse pussiin (joka sisältää nyt käyttövalmiin, suodatetun ja laimennetun liposomisuspension) potilastunnus, päiväys ja aika.
14. Käyttövalmiin suspension on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina kuuden tunnin ajan (noin 20 - 25 °C:n lämpötilassa).
15. Mikrobiologiselta kannalta suositellaan välitöntä käyttöä. Jos suspensiota ei käytetä välittömästi, käyttövalmiin suspension säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää 6 tuntia huoneenlämmössä.
16. Valmiste on liposomaalinen, joten kiinteällä suodattimella varustetun infuusioletkuston käyttö valmisteen annon aikana ei ole suositeltavaa.
17. Liposomisuspension laskimonsisäisen infuusion tulisi kestää noin 1 tunti.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/08/502/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6 maaliskuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 helmikuu 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvnan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liitel I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoimisessa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MEPACT 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio
mifamurtidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 4 mg mifamurtidia. Yksi millilitra sisältää 0,08 mg mifamurtidia suspension käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: 1-Palmitoyyli-2-oleyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (POPC),
1,2-Dioleyyli-sn-glysero-3-fosfo-L-seriini, mononatriumsuola (OOPS)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio
Pakkaus sisältää yhden injektiopullon kuiva-ainetta ja yhden steriilin suodattimen

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäiseen käyttöön, käyttövalmiiksi saattamisen, suodattamisen (käyttäen mukana olevaa suodatinta) ja laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET) JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Pidä pullo pakkauksessaan, suojassa valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/502/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA AINAKIN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MEPACT 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio
mifamurtidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi infuusiopullo sisältää 4 mg mifamurtidia. Suspension käyttökuntoon saattamisen jälkeen pullo sisältää 0,08 mg mifamurtidia millilitraa kohden.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Palmitoyyli-2-oleyyli-*sn*-glysero-3-fosfokoliini (POPC),
1,2-Dioleyyli-*sn*-glysero-3-fosfo-L-seriini, mononatriumsuola (OOPS)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio
4 mg mifamurtidia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäiseen käyttöön, käyttövalmiiksi saattamisen, suodattamisen (käyttäen mukana olevaa suodatinta) ja laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Pidä pullo pakkauksessaan, suojassa valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/502/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

MEPACT 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio mifamurtidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä MEPACT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MEPACTia
3. Miten MEPACTia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. MEPACTin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä MEPACT on ja mihin sitä käytetään

MEPACTin vaikuttava aine on mifamurtidi, joka muistuttaa tiettyjen bakteerien soluseinän osaa. Se stimuloi immuunijärjestelmääsi, mikä auttaa elimistöäsi tuhoamaan syöpäsoluja.

MEPACTia käytetään hoitamaan lasten, nuorten ja nuorten aikuisten (ikä 2–30 vuotta) osteosarkoomaa (luusyöpää). Sitä käytetään sen jälkeen, kun kasvain on poistettu kirurgisesti, yhdessä kemoterapian kanssa tuhoamaan jäljelle jääneitä syöpäsoluja. Näin vähennetään syövän uusiutumisen riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MEPACTia

Älä käytä MEPACTia

- jos olet allerginen mifamurtidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät siklosporiinia tai muita kalsineuriinin estäjiä sisältäviä lääkkeitä tai suuria annoksia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-läkkeitä) (lue tämän pakkausselosteen kohta ”Muiden lääkevalmisteiden käyttö”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät MEPACTia

- jos sinulla on ollut ongelmia sydämesi tai verisuoniesi kanssa, esimerkiksi veritulppia (trombooseja), verenvuotoa (hemorragiaa) tai laskimotulehdusta (vaskuliittia). Näissä tapauksissa voitiasi tulisi seurata tavallista tarkemmin MEPACT-hoidon aikana. Jos sinulla on pitkään kestäneitä tai pahenevia oireita, sinun tulisi ottaa yhteyttä lääkäriisi, sillä voi olla aiheellista viivyttää MEPACT-hoitoa tai lopettaa se.
- jos sinulla on aiemmin todettu astma tai muita hengitykseen liittyviä sairauksia. Ennen MEPACT-hoidon aloittamista sinun tulisi keskustella lääkärisi kanssa mahdollisesta astmalääkityksen käytöstä MEPACT-hoidon aikana.
- jos sinulla on aiemmin todettu tulehdus- tai autoimmuunisairaus, tai jos sinua on hoidettu kortikosteroideilla tai muilla lääkkeillä, jotka saattavat vaikuttaa immuunijärjestelmääsi
- jos sinulla on mitä tahansa jonkun lääkkeen aiheuttamia allergisia reaktioita, kuten ihottumaa, hengästyneisyyttä ja korkeaa verenpainetta. Jos oireesi pahenevat, ota yhteyttä lääkäriin, sillä oireiden paheneminen voi johtua MEPACTista.

- jos sinulla on vatsavaivoja, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ruokahaluttomuutta. Jos vaivasi lisääntyvät, ota yhteyttä lääkäriin, sillä lisääntyminen voi johtua MEPACTista, kun sitä annetaan yhdessä kemoterapian kanssa.
- jos sinulle tulee vilunväristyksiä tai vapinaa tai lämmön tunnetta. Mittaa, onko sinulla kuumetta. Kuume yhdessä pienen valkosolunmäärän kanssa (neutropenia) voi olla merkki vakavasta tulehduksesta.

Yksityiskohtaiset tiedot tämän lääkkeen käytön aikana mahdollisesti ilmeneviin haittavaikutuksiin liittyvistä varoituksista ja varotoimista kerrotaan kohdassa 4.

Lapset

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille lapsille, sillä tietoja tämän lääkkeen turvallisuudesta tai tehosta tässä ikäryhmässä ei ole käytettävissä.

Muut lääkevalmisteet ja MEPACT

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Mainitse myös lääkkeitä, joita olet hankkinut ilman reseptiä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärillesi käyttämistäsi lääkkeistä, joiden vaikuttava aine on jokin seuraavista:

- siklosporiini, takrolimuusi (käytetään elinsiirron jälkeen estämään hylkimisreaktiota) tai muut immunosuppressorit (immuunivastetta vähentävät lääkkeet, esimerkiksi psoriasisien hoidossa)
- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID:t), kuten asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni tai diklofenaakki, joita käytetään hoitamaan päänsärkyä, kuumetta tai kipuja. MEPACTia ei pidä käyttää yhdessä tulehduskipulääkkeiden (NSAID-valmisteiden) kanssa, jos niitä nautitaan suurina annoksina.
- kortikosteroidit, joita käytetään tulehdusten, allergioiden ja astman hoidossa. Säännöllistä kortikosteroidien käyttöä pitää välttää MEPACTin käytön aikana, sillä se voi vaikuttaa lääkkeen tehoon.

MEPACT suositellaan annettavaksi eri aikaan doksorubisiin tai muiden lääkevalmisteiden kanssa, kun niitä käytetään samassa kemoterapeuttisessa hoito-ohjelmassa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

MEPACTia ei ole testattu raskaana olevilla naisilla. Siksi naisten, jotka voivat saada lapsia, ei pidä käyttää MEPACTia, jos he ovat raskaana tai eivät käytä varmaa ehkäisymenetelmää.

MEPACT-hoidon ajan tulisi käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää.

MEPACTin erittymisestä ihmisen maitoon ei ole tietoa. Jos imetät, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin hyvin yleisillä ja yleisillä MEPACT-hoidon sivuvaikutuksilla saattaa olla vaikutusta ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Näitä vaikutuksia ovat mm. heitehuimaus, huimaus (vertigo), väsymys ja näön sumeneminen.

MEPACT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten MEPACTia käytetään

Annos ja hoidon kesto

MEPACTia annetaan ainoastaan erikoislääkärin valvonnassa.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

MEPACT-valmisteen suositusannos on 2 mg mifamurtidia/m² (kehon pinta-ala). Annos annetaan kahdesti viikossa (välissä vähintään kolme päivää) ensimmäisten 12 viikon ajan. Tämän jälkeen MEPACTia annetaan kerran viikossa vielä 24 viikon ajan.

MEPACT-hoitosi aikataulu voidaan sovittaa kemoterapia-aikatauluusi. MEPACT-hoitoa ei tarvitse keskeyttää, jos kemoterapia viivästyy; sinun pitäisi saada MEPACT-hoito päätökseen 36 viikossa (9 kuukaudessa) ilman keskeytyksiä.

Miten MEPACT annetaan

Kylmäkuivatusta jauheesta tehdään (rekonstituoidaan) nestemäinen suspensio, joka suodatetaan mukana tulevalla suodattimella ja laimennetaan ennen käyttöä. MEPACT annetaan noin 1 tunnin kestäväenä tippana laskimoon. Tämän tekee joko lääkärisi tai sairaanhoitaja, joka myös seuraa vointiasi tiputuksen ajan. Sinun ei tarvitse kirjautua sisään sairaalaan MEPACT-hoitoa varten. Se voidaan antaa myös avohoitona.

Jos otat enemmän MEPACTia kuin sinun pitäisi

Kokemasi haittavaikutukset saattavat olla tavallista vakavampia, ja niihin kuuluvat kuume, vilunväreet, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky ja korkea tai matala verenpaine. Jos epäilet saaneesi yliannoksen, ota yhteyttä lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan.

Jos lopetat MEPACTin käytön

Älä lopeta MEPACT-hoitoa ennen kuurin päättymistä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, myös MEPACT voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

Suurimmalla osalla potilaista on vilunväristyksiä, kuumetta ja väsymystä, erityisesti ensimmäisen MEPACT-annon aikana. Nämä oireet ovat tyypillisesti lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä, ja lääkärisi voi yleensä hoitaa niitä esimerkiksi antamalla parasetamolia kuumeeeseen.

MEPACT-hoito voi usein aiheuttaa vatsavaivoja, kuten pahoinvointia ja ruokahaluttomuutta, kun sitä annetaan yhdessä kemoterapian kanssa.

Ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriisi

- jos kuume ja vilunväristykset jatkuvat vielä 8 tuntia MEPACT-annoksen annon jälkeen. Se voi merkitä infektiota.
- jos saat ihottuman tai sinulla on hengitysvaikeuksia (vinkuva hengitys) tai
- jos sinulle tulee vatsavaivoja.

Hyvin yleisiä sivuvaikutuksia (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- kuume, vapina/palelu, heikkous, väsymys tai huono olo
- pahoinvointi ja/tai oksentelu, ripuli tai ummetus
- päänsärky tai huimaus
- sydämen nopea lyöntitiheys
- korkea verenpaine tai matala verenpaine
- ruokahaluttomuus
- hikoilu

- kivut, kuten yleiskipu; lihas- tai nivelkipu selkä-, rinta- ja vatsakipu, käden tai jalan kipu
- yskä, hengitysvaikeudet tai nopeutunut hengitys
- alhainen ruumiinlämpö
- alhainen veren punasolujen määrä.

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- kudosten, kuten ihon tai ikenien sinisyys, minkä aiheuttaa liian vähäinen hapen määrä
- havaittavissa oleva sydämenlyöntien tihentyminen tai voimistuminen
- turvotusta käsivarsissa tai jaloissa, muuta turvotusta
- rintavaivat
- vatsa sekaisin, vähentynyt ruokahalu tai painon putoaminen
- punoitusta, turvotusta, infektio tai jokin muu paikallinen reaktio injektio- tai katetrointipaikassa
- ihottuma tai ihon punoitus, kutina, kuiva iho, kalpeus tai ohimenevä punastus
- ihon, jänteiden, lihasten tai muiden samankaltaisten, kehoa tukevien rakenteiden tulehdus
- laskimotulehdus
- ylävatsan tai rintakehän kipu, vatsan turvotus tai vatsakipu; ruoansulatusvaivat tai kipu maksan alueella
- muut kivut, kuten niska-, olkapää-, nivus-, luusto- tai kurkkukipu; kipu leikkauksen jälkeen
- lihaskrampit ja jäykkyys
- palelu
- väsymys, uneliaisuus tai unisuus
- polttelu, pistely, tunnottomuus tai tuntohäiriöt ilman tuntoärsykettä
- tahaton vapina
- dehydraatio (elimistön kuivuminen)
- veren kaliumpitoisuuden pienentyminen
- limakalvontulehdus
- nenän, kurkun tai poskionteloiden tukkoisuus tai tulehdus
- ylempien hengitysteiden infektiot (kuten flunssa) tai virtsateiden infektiot (kuten virtsarakon tulehdus)
- yleisinfektio
- Herpes simplex (virus) -infektio
- limainen yskä, vinkuva hengitys tai hengenahdistus rasituksessa tai vaikea hengenahdistus
- veriset yskökset tai nenäverenvuoto
- nestettä keuhkoissa
- verta virtsassa, virtsausvaikeuksia tai kivuliaisuutta virtsatessa, usein toistuva virtsaaminen
- nukkumisvaikeudet, masennus, ahdistus tai hämmennys
- huimaus
- korvien soiminen
- sumentunut näkö
- hiustenlähtö
- vaikeat, kivuliaat kuukautiset
- kuulon heikkeneminen
- veren valkosolujen määrän väheneminen kuumeen kanssa tai ilman kuumetta, verihiutaleiden määrän väheneminen.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- poikkeava nesteen kertyminen sydämen ympärille (perikardiaalinen effuusio)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. MEPACTin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamaton injektiopullo

Säilytä jääkaapissa (2 - 8 °C). Ei saa jäättyä.

Säilytä injektiopullo pakkauksessaan, valolta suojassa.

Käyttövalmiiksi saatettu suspensio

Kun MEPACT-suspensio on saatettu käyttövalmiiksi 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektionesteellä, se säilytetään huoneenlämmössä (noin 20 - 25 °C) ja käytetään 6 tunnin kuluessa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä MEPACT sisältää

- Vaikuttava aine on mifamurtidi. Jokaisessa injektiopullossa on 4 mg mifamurtidia. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen suspensio sisältää 0,08 mg/ml mifamurtidia.
- Muut MEPACTin sisältämät aineet ovat 1-Palmitoyyli-2-oleyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (POPC) ja 1,2-Dioleyyli-sn-glysero-3-fosfo-L-seriini, mononatriumsuola (OOPS). Ks. kohta 2 "MEPACT sisältää natriumia".

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

MEPACT on valkoinen tai melkein valkoinen, homogeeninen (tasalaatuinen) kakku tai kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio.

MEPACT-valmisteen pakkauksessa on

- Yksi 50 ml:n injektiopullo, joka on varustettu butyylikumitulpalla ja muovisella, alumiinilla sinetöidyllä repäisysulkimella.
- Yksi steriili suodatin MEPACTia varten läpipainopakkauksessa

Myyntiluvan haltija:

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Ranska

Valmistaja:

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ohjeet MEPACT-laskimoinfuusion valmistamista varten

Yksi pakkaus sisältää -

- 1 injektiopullo MEPACTia (mifamurtidi)
- 1 suodatin MEPACTia varten.

Tarvikkeet, joita tarvitaan, mutta joita ei ole pakkauksessa -

- 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektioneste, 100 ml:n pussi
- 1 kertakäyttöinen, steriili 60 tai 100 ml:n injektioruisku luer-liitoksella
- 2 steriiliä injektioneulaa (neulakoko 18G)

Liposomaalisuspension käyttövalmiiksi saattaminen suositellaan suoritettavaksi laminaarikaapissa käyttäen steriilejä käsineitä ja aseptista tekniikkaa.

Kylmäkuivatun kuiva-aineen pitää antaa saavuttaa noin 20°C - 25 °C:n lämpötila ennen suspension käyttövalmiiksi saattamista, suodattamista mukana tulevaa suodatinta käyttäen ja laimentamista. Tähän kuluu noin 30 minuuttia.

1. Poista pullon muovinen repäisyosa ja pyyhi korkki alkoholipyyhkeellä.
2. Poista suodatin pakkauksestaan, ja poista suodattimen neulaosan suoja. Työnnä neulaosaa pullon septumin läpi, kunnes se on tukevasti paikoillaan. Älä irrota tässä vaiheessa suodattimen luer-liitoksen suoja.
3. Poista suojat 100 ml:n 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektiooliuospussilta, yhdeltä neulalta ja ruiskulta (näitä ei ole mukana MEPACT-pakkauksessa)
4. Pyyhi alkoholipyyhkeellä se alue 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektiooliuospussista, johon aiot työntää neulan.
5. Vedä ruiskun ja neulan avulla 50 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektiooliuosta pussista.
6. Poista neula ruiskusta ja liitä ruisku suodattimeen avattuasi suodattimen luer-liitoksen suojan (kuva 1).



Kuva 1

7. Työnnä 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektioliuos ruiskusta suodattimen läpi pulloon painamalla hitaasti mutta vakaasti ruiskun mäntää. **Jätä ruisku ja suodatin kiinni pulloon.**
8. Anna pullon seisoa 1 minuutin ajan. Näin taataan kuiva-aineen läpikotainen hydraatio.
9. **Ravista pulloa voimakkaasti 1 minuutin ajan. Pidä samalla suodatin ja ruisku kiinni pullossa.** Ravistelun aikana liposomit muodostuvat spontaanisti (kuva 2).



Kuva 2

10. Ota pullostta ruiskuun tarvittava tilavuus suspensiota kääntämällä pullo ensin ylösalaisin ja vetämällä sitten hitaasti männästä (kuva 3). Yksi millilitra käyttövalmista suspensiota sisältää 0,08 mg mifamurtidia. Tarvittavaa annosta vastaava tilavuus lasketaan käyttämällä seuraavaa kaavaa:

$$\text{Tarvittava tilavuus} = [12.5 \times \text{laskettu annos (mg)}] \text{ ml}$$

Voit myös käyttää alla olevaa vastaavuustaulukkoa:

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



Kuva 3

11. Poista ruisku suodattimesta ja laita suspensiolla täytettyyn ruiskuun uusi, steriili neula. Pyyhi injektioneppussi alkoholipyyhkeellä injektiokohdasta, ja injektoi suspensio pussiin, joka sisältää yhä 50 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektioliuosta (kuva 4).



Kuva 4

12. Kääntele pussia varovasti, jotta liuos sekoittuu.
13. Merkitse pussiin (joka sisältää nyt käyttövalmiin, suodatetun ja laimennetun liposomisuspension) potilastunnus, päiväys ja aika.
14. Käyttövalmiin suspension on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina kuuden tunnin ajan (noin 20 - 25 °C:n lämpötilassa).
15. Mikrobiologiselta kannalta suositellaan välitöntä käyttöä. Jos suspensiota ei käytetä välittömästi, käyttövalmiin suspension säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää 6 tuntia huoneenlämmössä.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.