

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

MEPACT 4 mg por koncentrátumhoz diszperziós infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg 4 mg mifamurtidot tartalmaz*.

Elkészítést követően az injekciós üvegben lévő szuszpenzió milliliterenként 0,08 mg mifamurtidot tartalmaz.

*A *Mycobacterium* sp. egyik sejtfallkomponensének teljesen szintetikus analógja.

A segédanyagok teljes listáját lásd 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por koncentrátumhoz diszperziós infúzióhoz.

Fehér vagy törtfehér, homogén korong vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A MEPACT gyermekeknek, serdülőknek és fiatal felnőtteknek javallt high-grade, reszekábilis, nem-metasztázáló oszteoszarkóma kezelésére, a makroszkóposan teljes sebészeti reszekciót követően. A készítményt műtétet követő, több szerrel végzett kemoterápiával kombinációban alkalmazzák. A biztonságosságot és a hatásosságot 2 és 30 év közötti életkorú betegeknél értékelték az első diagnózis felállításakor (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A mifamurtid kezelést oszteoszarkóma diagnosztizálása és kezelése terén jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A mifamurtid ajánlott adagja minden beteg számára 2 mg/m² testfelület. A reszekciót követően adjuváns terápiaként kell alkalmazni: hetente kétszer, legalább három nap különbséggel 12 héten át, amit további 24 hétig tartó, heti egyszeri kezelés követ – ez 36 hét alatt összesen 48 infúziót jelent.

Különleges betegcsoportok

30 év feletti felnőttek

Az oszteoszarkómával kapcsolatos vizsgálatok során kezelt betegek egyike sem volt 65 éves vagy annál idősebb, a III. fázisú randomizált vizsgálatban pedig kizárólag legfeljebb 30 éves betegek vettek részt. Ezért nem áll rendelkezésre elegendő adat, amely alapján a MEPACT alkalmazását 30 évesnél idősebb betegeknél ajánlani lehet.

Vese- vagy májkárosodás

Az enyhe és közepesen súlyos vese- (kreatinin-clearance [CrCl] $\geq$ 30 ml/perc) vagy májkárosodásnak (Child-Pugh A vagy B stádium) nincs klinikailag jelentős hatása a mifamurtid farmakokinetikájára, ezért ezeknél a betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Azonban, mivel a

mifamurtid farmakokinetikájának egyénenkénti variabilitása közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb (lásd 5.2 pont), és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekről nyert biztonságossági adatok korlátozottak, a mifamurtid közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek történő adása óvatosságot igényel. Mivel a súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem állnak rendelkezésre a mifamurtidra vonatkozó farmakokinetikai adatok, a mifamurtid ezeknek a betegeknek történő adásakor óvatosság javasolt. Ha a mifamurtidot a kemoterápia befejezésén túl is alkalmazzák, a vese- és májfunkció folyamatos monitorozása ajánlott az összes terápia befejezéséig.

2 évesnél fiatalabb gyermekek

A mifamurtid biztonságosságát és hatásosságát 0–2 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A MEPACT-ot 1 órán át tartó, intravénás infúzióval adják be.

A MEPACT-ot **tilos** bolusinjekcióként alkalmazni.

A gyógyszer elkészítésére, a mellékelt szűrővel végzett szűrésére és a beadást megelőző hígításra vonatkozó további utasításokat illetően lásd a 6.6 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ciklosporinnal vagy más kalcineurin-gátló szerekkel végzett egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Nagy dózisú, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID-k, ciklooxygenáz-gátló szerek) végzett egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Respiratórikus distressz

Olyan betegeknél, akiknél korábban asztma vagy krónikus obstruktív tüdőbetegség fordult elő, meg kell fontolni hörgőtágítók megelőző jelleggel végzett alkalmazását. Két, eleve fennálló asztmában szenvedő betegnél a kezeléssel kapcsolatban enyhe vagy közepes fokú respiratórikus distressz alakult ki (lásd 4.8 pont). Ha súlyos légzési reakció lép fel, a mifamurtid adását meg kell szakítani, és megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Neutropenia

A mifamurtid alkalmazása gyakran társult átmeneti neutropeniával, rendszerint olyankor, amikor kemoterápiával együtt alkalmazták. A neutropeniás lázzal járó epizódokat folyamatosan figyelemmel kell kísérni, és megfelelő módon kezelni kell azokat. A mifamurtid alkalmazható a neutropeniás szakaszokban, de az ezt követően jelentkező, a kezelésnek tulajdonított lázat gondosan figyelemmel kell kísérni. A mifamurtid alkalmazása után több mint 8 óra hosszan tartó lázat vagy hidegrázást ki kell vizsgálni, lehetséges szepszis megléte tekintetében.

Gyulladásos válasz

A mifamurtid alkalmazásához ritkán társult kifejezett gyulladásos válasz jeleivel, beleértve a szívburokgyulladást és a mellhártyagyulladást is. Óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél korábban autoimmun, gyulladásos vagy más kollagénbetegségek fordultak elő. A mifamurtid alkalmazása alatt a beteget folyamatosan figyelni kell, hogy nem jelennek-e meg

szokatlan jelek vagy tünetek, pl. arthritis vagy synovitis, amelyek nem kontrollált gyulladásos reakciókra utalnak.

Szív- és érrendszeri problémák

A mifamurtid alkalmazása során gondosan figyelemmel kell kísérni azokat a betegeket, akiknél korábban vénás trombózis, érgyulladás vagy instabil szív-érrendszeri betegségek fordultak elő. Ha a tünetek tartósak és súlyosbodnak, a szer alkalmazását el kell halasztani vagy le kell állítani. Állatoknál igen nagy adagok alkalmazása esetén vérzést figyeltek meg. Az ajánlott adag mellett ez nem várható, de az első adag után, majd több adag beadását követően ismét ajánlatos nyomon követni a véralvadási paramétereket.

Allergiás reakciók

A mifamurtid kezeléshez esetenként allergiás reakciók társulnak, beleértve kiütést, a légszomjat és a 4. fokú magas vérnyomást (lásd 4.8 pont). Nehézséget okozhat különbséget tenni az allergiás reakciók és a túlzott gyulladásos válasz között, de a betegek állapotát az allergiás reakciók jelei tekintetében nyomon kell követni.

Emésztőrendszeri toxicitás

Az émelygés, hányás és étvágycsökkenés a mifamurtid nagyon gyakori mellékhatása (lásd 4.8 pont). Az emésztőrendszeri toxicitás súlyosbodhat, ha a mifamurtidot nagy dózisu, több szerrel végzett kemoterápiával kombinációban alkalmazzák, és parenterális táplálás fokozott alkalmazásával társult.

A MEPACT nátriumot tartalmaz.

Ez a gyógyszer adagolási egységenként kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Korlátozott számban készültek olyan vizsgálatok, amelyek a mifamurtid és a kemoterápia kölcsönhatására irányultak. Bár e vizsgálatok eredményei nem meggyőzők, nincs arra bizonyíték, hogy a mifamurtid befolyásolná a kemoterápia tumorelles hatását, illetve fordítva.

A mifamurtid és a doxorubicin vagy más, lipofil gyógyszerek beadását eltérő időben kell végezni, amennyiben azokat ugyanazon kemoterápiás kezelés keretében alkalmazzák.

A mifamurtid T ciklosporinnal vagy más kalcineurin-gátló szerekkel párhuzamosan végzett alkalmazása ellenjavallt, mivel ez utóbbiak feltételezhetően hatást gyakorolnak a lép makrofágjaira és a mononukleáris fagociták funkciójára (lásd 4.3 pont).

In vitro körülmények között igazolták továbbá, hogy a nagy dózisu NSAID-k (ciklooxygenáz-gátló szerek) képesek gátolni a liposzomális mifamurtid makrofág-aktiváló hatását. A nagy dózisu NSAID-k használata ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Mivel a mifamurtid az immunrendszer stimulálása útján hat, a mifamurtid kezelés alatt a kortikoszteroidok tartós vagy rutinszerű alkalmazása kerülendő.

In vitro kölcsönhatási vizsgálatok azt mutatták, hogy a liposzomális és nem liposzomális mifamurtid nem gátolja a citokróm P450 metabolikus aktivitását humán májból származó mikroszomápoolokban. A liposzomális és nem liposzomális mifamurtid frissen izolált humán májsejtek elsődleges kultúráiban nem indukálja a citokróm P450 metabolikus aktivitását vagy transzkripcióját. Ezért nem várható, hogy a mifamurtid kölcsönhatásba lép olyan anyagok anyagszerével, amelyek a máj citokróm P450 enzimjeinek szubsztátjai.

Egy nagy, kontrollált, randomizált vizsgálatban a mifamurtid az ajánlott adagban és adagolási rendben, a vesére (ciszpaltin, ifoszfamid) vagy a májra (nagy dózisú metotrexát, ifoszfamid) ismert toxikus hatást gyakoroló egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazva nem súlyosbította a szerek toxicitását, és nem volt szükség a mifamurtid adagjának módosítására.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A mifamurtid terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukciós toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). A mifamurtid alkalmazása nem ajánlott terhesség idején, sem olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a mifamurtid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A mifamurtid anyatejbe való kiválasztódását állatokon nem vizsgálták. A szoptatás folytatására/abbaahagyására vagy a kezelés folytatására/abbaahagyására vonatkozó döntést annak figyelembevételével kell meghozni, hogy a szoptatás mennyire előnyös a csecsemő számára, illetve mennyire előnyös a mifamurtid kezelés az anya számára.

Termékenység

Külön termékenységi vizsgálatokat mifamurtiddal nem végeztek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MEPACT mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Beigazolódott, hogy a szédülés, a vertigo, a fáradtság és a homályos látás a mifamurtid kezelés nagyon gyakori vagy gyakori nemkívánatos hatása.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A monoterápiaként adott mifamurtidot 248, többnyire előrehaladott rosszindulatú elváltozásokban szenvedő betegen végzett egyágú, I és II. fázisú, klinikai vizsgálatok során értékelték. A leggyakoribb mellékhatások a hidegrázás, láz, fáradtság, émelygés, tachycardia és a fejfájás voltak. A nagyon gyakran jelentett, az alábbi összefoglaló táblázatban bemutatott mellékhatások nagy részéről úgy vélik, hogy összefügg a mifamurtid hatásmechanizmusával (lásd 1. táblázat). Ezen események többsége a jelentések szerint enyhe vagy közepes fokú volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat szervrendszer és gyakoriság szerint osztályozták. A gyakorisági csoportokat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatás (preferált kifejezés)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	gyakori	szepszis, cellulitis, nasopharyngitis, a branül helyén kialakuló fertőzés, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, pharyngitis, <i>Herpes simplex</i> fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	gyakori	daganatos fájdalom
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	anaemia
	gyakori	leukopenia, thrombocytopenia, granulocytopenia, lázas neutropenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori	étvágytalanság
	gyakori	desiccatio, hypokalaemia, étvágycsökkenés
Pszichiátriai kórképek	gyakori	zavart állapot, depresszió, álmatlanság, szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	fejfájás, szédülés
	gyakori	paraesthesia, hypaesthesia, tremor, aluszékonyság, levertség
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori	homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	vertigo, fülszengés, halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nagyon gyakori	tachycardia
	gyakori	cyanosis, palpitatio
	nem ismert	pericardialis effúzió
Érbetegségek és tünetek	nagyon gyakori	hypertonia, hypotonia
	gyakori	phlebitis, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nagyon gyakori	dyspnoea, tachypnoe, köhögés
	gyakori	mellkasi folyadékgyülem, súlyos dyspnoe, produktív köhögés, véres köpet, sípoló légzés, orrvérzés, terheléses dyspnoe, sinus pangás, orrdugulás, garat- és gégefájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	hányás, hasmenés, obstipatio, hasi fájdalom, émelygés
	gyakori	felhasi fájdalom, emésztési zavarok, hasi puffadás, alhasi fájdalom

Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatás (preferált kifejezés)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori	fájdalom a májban
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	hyperhidrosis
	gyakori	bőriütés, viszketés, bőrpír, hajhullás, bőrszárazság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	myalgia, arthralgia, hátfájás, végtagfájdalom
	gyakori	izomgörcsök, nyaki fájdalom, ágyéki fájdalom, csontfájdalom, vállfájás, mellkasfali fájdalom, csont- és izomrendszeri merevség
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	gyakori	haematuria, dysuria, pollakiuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	gyakori	dysmenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori	láz, hidegrázás, fáradtság, alacsony testhőmérséklet, fájdalom, rosszullét, gyengeség, mellkasi fájdalom
	gyakori	perifériás ödéma, ödéma, nyálkahártya-gyulladás, bőrpír az infúzió beadásának helyén, reakció az infúzió beadásának helyén, fájdalom a branül helyén, mellkasi panaszok, fázékonyosság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	gyakori	testtömegcsökkenés
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	gyakori	a beavatkozást követően fellépő fájdalom

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Vérszegénységet akkor jelentettek nagyon gyakran, amikor a mifarmurtidot kemoterápiás szerekkel kombinációban alkalmazták. Egy randomizált, kontrollos vizsgálatban a mieloid rosszindulatú elváltozások (akut mieloid leukémia/mielodiszpláziás szindróma) előfordulása a MEPACT-tal és kemoterápiával kezelt betegeknél, illetve a csak kemoterápiával kezelt betegeknél ugyanolyan mértékű (2,1%) volt.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

A mifamurtiddal végzett I és II. fázisú vizsgálatok során nagyon gyakori (21%) mellékhatásként jelentették az étvágytalanságot.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Más generalizált tünetekkel összhangban a leggyakoribb idegrendszeri tünet a fejfájás (50%) és a szédülés (17%) volt. A III. fázisú vizsgálatban egy betegnél 4. fokú görcsroham 2 epizódját észlelték a kemoterápiás és a mifamurtidos vizsgálati terápia során. A második epizód több napig tartó, többszörös *grand mal* görcsrohamokat foglalt magában. A mifamurtid kezelést folytatták a vizsgálat fennmaradó részén a görcsrohamok ismétlődése nélkül.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Bár a halláscsökkenést lehet az ototoxikus kemoterápiának, pl. ciszplantinnak tulajdonítani, nem tisztázott, hogy a több szerrel végzett kemoterápiával kombinációban alkalmazott MEPACT fokozhatja-e a halláscsökkenést.

A III. fázisú vizsgálatban (a vizsgálat leírását lásd az 5.1 pontban) a MEPACT-tal és kemoterápiával egyaránt kezelt betegeknél összességében nagyobb százalékban (12%, illetve 4%) figyeltek meg objektív és szubjektív halláscsökkenést, mint a csak kemoterápiával kezelt betegeknél (7%, illetve 1%). Minden beteg összesen 480 mg/m² adagban kapott ciszplatint az indukciós (neoadjuváns) és/vagy a fenntartó (adjuváns) kemoterápia során.

Szív- és érbetegségek

Enyhe/közepes mértékű tachycardia (50%), hypertóniát (26%) és hypotóniát (29%) nagyon gyakran jelentettek a mifamurtid nem kontrollós vizsgálatai során. A korai fázisú vizsgálatok során egy súlyos, szubakut trombózisos esetet jelentettek, de egy nagy randomizált kontrollós vizsgálatban a mifamurtid alkalmazásához nem társult súlyos cardialis esemény (lásd 4.4 pont).

Légzőrendszeri betegségek és tünetek

Légzőrendszeri betegségeket és tüneteket, köztük dyspnoét (21%), köhögést (18%) és tachypnoét (13%) nagyon gyakran jelentettek, és egy II. fázisú vizsgálatban a MEPACT-kezeléssel összefüggésben 2, eleve fennálló asztmában szenvedő betegnél enyhe/közepes mértékű respiratórikus distressz alakult ki.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A mifamurtid alkalmazásakor gyakran jelentkeztek emésztőrendszeri betegségek és tünetek, köztük a betegek körülbelül felénél émelygés (57%) és hányás (44%), valamint obstipatio (17%), hasmenés (13%) és hasi fájdalom (lásd 4.4 pont).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A nem kontrollós vizsgálatok során mifamurtiddal kezelt betegeknél nagyon gyakori (11%) volt a nagyfokú izzadás.

A csont- és izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

A mifamurtiddal kezelt betegeknél gyakran jelentkezett kismértékű fájdalom, közte myalgia (31%), hátfájás (15%), végtagfájdalom (12%) és arthralgia (10%).

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A betegek többsége tapasztal hidegrázást (89%), lázat (85%) és fáradtságot (53%). Ezek jellemzően enyhe vagy közepes mértékűek, átmeneti jellegűek, és tüneti kezelésre (pl. láz ellen paracetamol) általában jól reagáltak. Egyéb, jellemzően enyhe/közepes mértékű és nagyon gyakori generalizált tünet volt az alacsony testhőmérséklet (23%), a rosszullét (13%), a fájdalom (15%), a gyengeség (13%) és a mellkasi fájdalom (11%). Ezeknél a betegeknél – akik zömmel késői stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedtek – kevésbé gyakran ödémát, mellkasi panaszokat, az infúzió beadásának helyén vagy a branül behelyezésének helyén fellépő reakciókat és fázékonyságot jelentettek.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Egy oszteoszarkómában szenvedő betegnél, akinek kreatinin szintje magas volt a bevétele idején, a mifamurtid alkalmazásához társuló vér karbamid- és kreatininszint emelkedés jelentkezett.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Egy I. fázisú vizsgálatban a mifamurtid 6 mg/m²-es dózisszintű, első infundálása után jelentkező, súlyos, allergiás reakciót egyszer jelentettek. A beteg remegést, hidegrázást, lázat, émelygést, hányást, fékezhetetlen köhögést, légszomjat, cianotikus ajkat, szédülést, gyengeséget, hypotóniát, tachycardiát, hypertóniát és a vizsgálat felfüggesztését eredményező hypothermiát tapasztalt. A III. fázisú

vizsgálatban egy jelentés szolt hospitalizációt igénylő, 4. fokú allergiás reakcióról (hypertonia) (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az I. fázisú vizsgálatokban a legmagasabb tolerált dózis 4-6 mg/m² volt, nagy változatosságot mutató mellékhatásokkal. A magasabb dózisokhoz társuló és/vagy dóziskorlátozó jelek és tünetek nem voltak életveszélyesek, és láz, hidegrázás, fáradtság, émelygés, hányás, fejfájás, valamint alacsony és magas vérnyomás tartozott közéjük.

Egy egészséges, felnőtt önkéntes véletlenül 6,96 mg-os, egyszeri mifamurtid dózist kapott és reverzibilis, kezeléssel összefüggő orthostaticus hypotonia eseményt tapasztalt.

Túlادagolás esetén megfelelő támogató kezelés megkezdése ajánlott. A támogató kezelésnek intézményi iránymutatásokon és a megfigyelt klinikai tüneteken kell alapulniuk. Példa lehet erre paracetamol adása láz, hidegrázás és fejfájás esetén, valamint hányáscsillapítók (nem szteroidok) adása hányinger és hányás ellen.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, egyéb immunstimulánsok; ATC-kód: L03AX15

Hatásmechanizmus

A mifamurtid (muramil-tripeptid-foszfatidil-etanolamin, MTP-PE) a muramil-dipeptid (MDP), a *Mycobacterium* fajok sejtfalában természetesen előforduló, legkisebb immunstimuláló alkotóelem teljesen szintetikus származéka. A mifamurtid hasonló immunstimuláló tulajdonságokkal rendelkezik, mint a természetes MDP. A MEPACT egy liposzomális gyógyszerforma, amelyet kifejezetten arra fejlesztettek ki, hogy intravénás infúzióval beadva a makrofágokat *in vivo* célozza meg.

Az MTP-PE egy elsősorban a monocitákon, dendritikus sejteken és makrofágokon található receptornak, a NOD2-nek a specifikus liganduma. Az MTP-PE a monociták és makrofágok hatékony aktivátora. A humán makrofágok mifamurtid általi aktiválása citokinek – ezen belül tumornekrózis-faktor (TNF- α) –, interleukin-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8 és IL-12, valamint adhézións molekulák – ezen belül limfocitafunkció-asszociált antigén-1 (LFA-1) és az intercelluláris adhézións molekula-1 (ICAM-1) – termelődésével jár. Az *in vitro* kezelt humán monociták megölték az allogén és az autológ tumorsejteket (beleértve a melanóma-, illetve a petefészek-, vastagbél- és vesekarcinóma-sejteket), a normális sejtekkel szemben azonban nem mutattak toxicitást.

A mifamurtid *in vivo* alkalmazása patkányokon és egereken modellezett tüdőáttét, bőr- és májrák, valamint a fibroszarkóma esetében gátolta a daganat növekedését. A betegségmentes túlélés szignifikáns növekedését kutyák oszteoszarkómájának és hemangioszarkómájának mifamurtiddal végzett adjuváns terápiája mellett is igazolták. Egyelőre nem ismert, hogy a mifamurtid a monociták és makrofágok aktiválásával pontosan milyen mechanizmus útján vezet állatoknál és embereknél daganat elleni aktivitáshoz.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A liposzomális mifamurtid biztonságosságát több mint 700, különféle típusú és stádiumú daganatos betegségben szenvedő betegnél és 21 egészséges felnőttél értékelték (lásd 4.8 pont).

Egy randomizált, III. fázisú vizsgálatban, amelyben 678, újonnan diagnosztizált, reszekábilis, high-grade oszteoszarkómában szenvedő (1,4 és 30,6 éves kor közötti) beteg vett részt, a (doxorubicint/ciszpaltint és ifoszfamidat vagy anélkül adott metotrexátot alkalmazó) kemoterápia mifamurtiddal való kiegészítése jelentősen megnövelte a 6-éves átlagos túlélést, és a halál kockázatának 28%-os relatív csökkenését eredményezte ($p = 0,0313$, kockázati arány (*hazard ratio*, HR) = 0,72 [95%-os konfidencia-intervallum (KI) 0,53, 0,97]).

Gyermekek és serdülők

A betegség prevalenciája alapján gyermekeket és serdülőket vizsgáltak egy pivotális vizsgálatban. Azonban a < 18 éves és a ≥ 18 éves betegek esetében specifikus alcsoport elemzések nem állnak rendelkezésre a hatásosságra vonatkozóan.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A mifamurtid farmakokinetikáját egészséges felnőtt egyéneknek 4 mg-os intravénás infúziót, míg oszteoszarkómában szenvedő gyermek és felnőtt betegeknek 2 mg/m²-es intravénás infúziót követően írták le.

A mifamurtid 21 egészséges felnőttnek gyorsan (percek alatt), $2,05 \pm 0,40$ óra felezési idővel kiürült a szérumból, ami az összes (liposzomális és szabad) mifamurtid igen alacsony szérumkoncentrációját eredményezte. A görbe alatti terület (AUC) átlaga $17,0 \pm 4,86$ h x nM, a C_{max} (maximális koncentráció) pedig $15,7 \pm 3,72$ nM volt.

A teljes (liposzomális és szabad) szérum mifamurtid-koncentráció gyorsan, átlagosan $2,04 \pm 0,456$ óra felezési idővel csökkent 28, oszteoszarkómában szenvedő, 6-39 éves betegnél. A testfelszínre normalizált clearance és a felezési idő hasonló volt a teljes életkor-tartományban, és összhangban volt az egészséges felnőtteknél meghatározottal, alátámasztva az ajánlott 2 mg/m²-es ajánlott dózist.

Egy különálló, 14 betegen végzett vizsgálatban az összes és szabad mifamurtid átlagos szérumkoncentrációjának időbeli változását mutató görbék, amelyeket a mifamurtid első infúziója, majd 11 vagy 12 héttel később, az utolsó infúziót követően értékelték, szinte egymásra illeszthetők voltak, és a szabad mifamurtid AUC-átlagai az első és az utolsó infúzió után hasonlóan alakultak. Ezek az adatok jelzik, hogy sem összes, sem pedig a szabad mifamurtid nem halmozódott fel a kezelési idő alatt.

1 mg mifamurtidot tartalmazó, radioaktív izotóppal jelzett liposzómák injekciója után 6 órával a májban, a lépben, az orrgaratban, a pajzsmirigyben, és kisebb mértékben a tüdőben radioaktivitást mutattak ki. A liposzómákat a retikuloendoteliális rendszer sejtjei kebelezték be. 4 tüdőáttétes beteg közül kettőnél a radioaktivitás a tüdőáttétekhez kötődött.

A liposzomális MTP-PE metabolizmusát embernél még nem vizsgálták.

Mifamurtid tartalmú, radioaktív izotóppal jelzett liposzómák injekciója után a radioaktív izotóppal jelzett anyag átlagos felezési ideje kétfázisú volt, kb. 15 perces α fázissal és kb. 18 órás terminális felezési idővel.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A mifamurtid egyszeri 4 mg-os dózisának farmakokinetikáját 1 órás intravénás infúziót követően értékelték enyhe ($n = 9$) vagy közepesen súlyos ($n = 8$) vesekárosodásban szenvedő, felnőtt önkénteseknél, valamint kor-, nem- és testtömeg szerint párosított normál vesefunkciójú, egészséges felnőtteknél ($n = 16$). Az enyhe ($50 \text{ ml/perc} \leq \text{kreatinin clearance [CrCl]} \leq 80 \text{ ml/perc}$) vagy a közepesen súlyos ($30 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 50 \text{ ml/perc}$) vesekárosodásnak nem volt hatása a teljes MTP-PE clearance-re, ha azt normál vesefunkciójú ($\text{CrCl} > 80 \text{ ml/perc}$), egészséges felnőtteknél megfigyelttel hasonlították össze. Továbbá a szabad (liposzómához nem kötött) MTP-PE szisztémás expozíciója, AUC nullától a végtelenig (AUC_{inf}) enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben hasonló volt az egészséges, normál vesefunkciójú, felnőtt egyénekénél megfigyelthez.

Májkárosodás

A mifamurtid egyszeri 4 mg-os dózisának farmakokinetikáját 1 órás intravénás infúziót követően értékelték enyhe (Child-Pugh A stádium, $n = 9$) vagy közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium, $n = 8$) májkárosodásban szenvedő, felnőtt önkénteseknél, valamint kor-, nem- és testtömeg szerint párosított normál májfunkciójú, egészséges felnőtteknél ($n = 19$). Az enyhe májkárosodásnak nem volt hatása a teljes MTP-PE szisztémás expozícióra (AUC_{inf}). A közepesen súlyos májkárosodás a teljes MTP-PE AUC_{inf} kismértékű emelkedését eredményezte, a legkisebb négyzetek geometriai átlagának aránya (%-ban kifejezve) a párosított normál májfunkciójú csoporthoz viszonyítva 119% (90% konfidencia intervallum [CI]: 94,1%-151%) volt. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedők csoportjában a farmakokinetikai variabilitás nagyobb volt (a szisztémás expozíció [AUC_{inf}] variációs koefficiense 50% volt az egyéb májfunkciós csoportok < 30%-ával szemben)

A teljes és szabad MTP-PE átlagos felezési ideje enyhe májkárosodásban sorrendben 2,02 és 1,99 óra volt, és összevethető a normál májfunkciójú egyénekével (sorrendben 2,15 és 2,26 óra). A teljes és szabad MTP-PE átlagos felezési ideje közepesen súlyos májkárosodásban sorrendben 3,21 és 3,15 óra volt. Továbbá a szabad (liposzómához nem kötött) MTP-PE plazma AUC_{inf} geometriai átlaga 47%-kal magasabb volt enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban, mint a párosított normál májfunkciójú csoportok megfelelő értékei. Ezen változásokat nem tulajdonították klinikailag jelentősnek, mivel a mifamurtid maximális tolerálható dózisa ($4\text{-}6 \text{ mg/m}^2$) az ajánlott dózis (2 mg/m^2) 2-3-szorosa.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Érzékeny fajknál (nyúl és kutya) a liposzómális mifamurtid legnagyobb, mellékhatást nem okozó napi adagja $0,1 \text{ mg/kg}$ volt, ami $1,2 \text{ mg/m}^2$, illetve 2 mg/m^2 dózisnak felel meg. Állatok esetében a mifamurtid mellékhatást nem okozó szintje durván 2 mg/m^2 ajánlott humán dózisnak felel meg.

Egy kutyán végzett, napi legfeljebb $0,5 \text{ mg/kg}$ (10 mg/m^2) adagban adott intravénás mifamurtid injekciókat alkalmazó, hat hónapos vizsgálat adatai azt mutatják, hogy a nyilvánvaló toxicitás tekintetében a humán klinikai dózisra nézve 8–19-szeres a kumulatív expozíciós biztonsági határ. E magas napi és kumulatív adagokhoz társult, komolyabb toxikus hatások többnyire szélsőséges farmakológia hatások voltak: láz, kifejezett gyulladásos válasz jelei, amelyek ízületi- és tüdőgyulladás, bronchopneumonia, szívburokgyulladás, valamint a máj és a csontvelő gyulladásos nekrozisa formájában mutatkoztak. Az alábbi eseményeket is megfigyelték: vérzés és az alvadási idő meghosszabbodása, infarktus, a kis artériák falának morfológiai változásai, ödéma és vértolulás a központi idegrendszerben, a szívet érintő kisebb hatások és enyhén alacsony nátriumszint. A mifamurtid patkánynál és nyúlnál nem volt mutagén, és nem okozott teratogén hatást. Az embrióra toxikus hatást csak az anyára is toxikus szinten észleltek.

Az általános toxicitási vizsgálatok során nem született olyan eredmény, amely a férfi vagy női szaporítószervekre gyakorolt káros hatásra utalt volna. A reprodukív funkcióra, perinatális toxicitásra és karcinogén hatásra irányuló, célzott vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-foszfokolin (POPC)
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-foszfo-L-szerin mononátrium sója (OOPS)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A por bontatlan injekciós üvegében

3 év

Elkészített szuszpenzió

A kémiai és fizikai stabilitás legfeljebb 25°C hőmérsékleten 6 órán keresztül igazolt.

Mikrobiológiai szempontból azonnali felhasználás javasolt.

Amennyiben nem használják fel azonnal, az elkészített, leszűrt és hígított oldat tárolásának az elkészített termék felhasználását megelőző időtartama és körülményei nem haladhatják meg a 6 órát, legfeljebb 25°C hőmérsékleten.

Az oldat nem tárolható hűtőszekrényben és nem fagyasztható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó! Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában!

A gyógyszerre vonatkozó feloldás utáni tárolási előírásokat lásd a 6.3. pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 mg mifamurtidot tartalmazó, 50 ml-es, I. típusú injekciós üveg szürke butil gumidugóval, alumínium kupakkal és lepattintható műanyag védőlappal.

Minden doboz 1 injekciós üveget és a MEPACT szűréséhez 1 egyszer használatos, nem pirogén, steril szűrőt tartalmaz, PVC-típusú buboréksomagolásban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A MEPACT-ot beadás előtt el kell készíteni, a mellékelt szűrő segítségével le kell szűrni, és aseptikus technikával tovább kell hígítani.

Minden injekciós üveg tartalmát 50 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell elkészíteni. Elkészítést követően az injekciós üvegben lévő szuszpenzió milliliterenként 0,08 mg mifamurtidot tartalmaz. Az elkészített szuszpenzióból a mellékelt szűrőn átszűrve ki kell mérni a számított adagnak megfelelő térfogatot, és az alább ismertetett részletet útmutatásnak megfelelően újabb 50 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal tovább kell hígítani.

Az elkészített, leszűrt és hígított infúziós szuszpenzió egy homogén, fehér/törtfehér, áttetsző liposzomás szuszpenzió, amely látható részecskéktől, habtól és lipid csomóktól mentes.

Utasítás a MEPACT elkészítéséhez intravénás infúzióhoz

A csomagban található anyagok:

- MEPACT por koncentrátumhoz diszperziós infúzióhoz (injekciós üveg),
- szűrő MEPACT-hoz.

Szükséges, de a csomagban meg nem található anyagok:

- 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldat, 100 ml-es zsák,
- 1 egyszer használatos, 60 vagy 100 ml-es steril, Luer-záras fecskendő,
- 2 közepes (18) méretű, steril, injekciós tű.

A liposzóma-szuszpénzió elkészítését lamináris áramlású fülkében, steril kesztyűben, aszeptikus technikával ajánlott végezni.

Az elkészítés, a mellékelt szűrővel végzett szűrés és hígítás előtt hagyni kell, hogy a liofilizált por kb. 20 °C – 25 °C közötti hőmérsékletet érjen el. Ehhez kb. 30 percre van szükség.

1. Az injekciós üveg kupakját le kell venni, és a dugót alkoholos törléssel meg kell tisztítani.
2. A szűrőt ki kell venni a buboréksomagolásból, és le kell venni a kupakot a szűrő száráról. A szűrő szárát határozott mozdulattal addig kell nyomni az injekciós üveg gumidugójába, amíg beleilleszkedik. A szűrő Luer-csatlakozású kupakját eközben nem kell levenni.
3. Ki kell csomagolni a 100 ml-es, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó zsákot, az injekciós tűt és a fecskendőt (ezek nem találhatók a csomagban).
4. A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó zsákot alkoholos kendővel le kell törölni azon a helyen, ahol a tűt be kell majd szúrni.
5. A tűt és a fecskendőt használva 50 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót ki kell szívni a zsákból.
6. Levéve a tűt fecskendőről, a fecskendőt a szűrőhöz kell illeszteni a szűrő Luer-csatlakozójának fedelét felnyitva (1. ábra).



1. ábra

7. A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót a fecskendő dugattyújának határozott, lassú nyomásával az injekciós üvegbe kell juttatni. **A szűrőt és a fecskendőt nem szabad leválasztani az injekciós üvegről.**
8. Az injekciós üveget 1 percig zavartalanul kell állni hagyni annak biztosítására, hogy a száraz anyag alaposan átnedvesedjék.
9. **Az injekciós üveget 1 percig erőteljesen kell rázni, miközben a szűrő és a fecskendő továbbra is az üveghez csatlakozik.** Ezidő alatt spontán kialakulnak a liposzómák (2. ábra).



2. ábra

10. A kívánt adag kiszívható ki az injekciós üvegből, azt szájjal lefelé fordítva, és a fecskendő dugattyúját lassan visszafelé húzva (3. ábra). Az elkészített szuszpenzió milliliterenként 0,08 mg mifamurtidot tartalmaz. Az adagmennyiségekhez kimérendő szuszpenzió térfogata az alábbiak szerint számítandó ki:

$$\text{Kimérendő térfogat} = [12,5 \times \text{számított adag (mg)}] \text{ ml}$$

A könnyebbség kedvéért az összefüggés a következő megfelelőségi táblázatból leolvasható:

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



3. ábra

11. A fecskendőt ezután le kell venni a szűrőről, és a szuszpenziót tartalmazó fecskendőre új tűt kell felhelyezni. A zsákon a beszúrás helyét alkoholos kendővel le kell törölni, és a fecskendőben lévő szuszpenziót a maradék 50 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó eredeti zsákba kell injekciózni (4. ábra).



4. ábra

12. Az oldatot a zsák kíméletes forgatásával össze kell keverni.
13. Az elkészített, leszűrt és hígított liposzóma-szuszenziót tartalmazó zsák címkéjére fel kell írni a betegazonosítót, az időt és a dátumot.
14. A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitás szobahőmérsékleten (körülbelül 20 °C – 25 °C között) 6 órán keresztül igazolt.
15. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználást megelőző tárolás időtartama és körülményei a felhasználó felelősségi körébe tartoznak, és e tárolás rendes esetben, szobahőmérsékleten nem haladhatja meg a 6 órát.
16. A termék liposzómas jellege miatt a beadás során beépített szűrős infúziós készlet használata nem javasolt.
17. A liposzóma-szuszenziót intravénás infúzióval kell beadni, kb. 1 óra alatt.

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/502/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. március 6.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. február 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjo 7b, Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola del Vallès
Spanyolország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYE

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

MEPACT 4 mg por koncentrátumhoz diszperziós infúzióhoz.
mifamurtid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg mifamurtid injekciós üvegenként. Elkészítést követően az injekciós üvegben lévő szuszpenzió milliliterenként 0,08 mg mifamurtidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-foszfokolin (POPC),
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-foszfo-L-szerin mononátrium sója (OOPS).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por koncentrátumhoz diszperziós infúzióhoz.

A csomag tartalma 1 injekciós üveg a porhoz, 1 steril szűrő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Elkészítés, a mellékelt szűrővel végzett szűrés és további hígítás után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, AMELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó! Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/502/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

MEPACT 4 mg por koncentrátumhoz diszperziós infúzióhoz.
mifamurtid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg mifamurtid injekciós üvegenként. Elkészítés után az injekciós üvegben lévő szuszpenzió milliliterenként 0,08 mg mifamurtidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-foszfokolin (POPC),
1,2-di-oleoil-sn-glicero-3-foszfo-L-szerin mononátrium sója (OOPS).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por koncentrátumhoz diszperziós infúzióhoz.
4 mg mifamurtid

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót!
Elkészítés, a mellékelt szűrővel végzett szűrés és további hígítás után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, AMELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó! Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Esteve Pharmaceuticals S.A.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/502/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

MEPACT 4 mg por koncentrátumhoz diszperziós infúzióhoz mifamurtid

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót. A benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MEPACT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MEPACT alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a MEPACT-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell tárolni a MEPACT-ot?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a MEPACT és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A MEPACT hatóanyaga a mifamurtid, amely bizonyos baktériumok sejtfalának egyik alkotóeleméhez hasonló anyag. Serkenti az Ön immunrendszerét, hogy segítsen szervezetének elpusztítani a daganatos sejteket.

A MEPACT-ot az oszteoszarkóma (csontrák) kezelésére alkalmazzák gyermekeken, serdülőknél és fiatal felnőtteken (2-30 éves kor között). A daganat műtéti eltávolítását követően, kemoterápiával együtt alkalmazzák, hogy elpusztítsák a visszamaradt daganatsejteket és csökkentsék a rák kiújulásának kockázatát.

2. Tudnivalók a MEPACT alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a MEPACT-ot:

- ha allergiás a mifamurtidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha ciklosporint vagy egyéb kalcineurin inhibitorot tartalmazó gyógyszereket, vagy nagy adagban nem szteroid gyulladáscsökkentő szereket (NSAID-eket) szed (lásd „A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek” című későbbi szakaszt).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A MEPACT alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha korábban voltak szív- vagy érproblémái voltak, például vérrög (trombózis), vérzés vagy érgyulladás (vaszkulitisz), a MEPACT-tal végzett kezelés ideje alatt fokozottan figyelemmel kell kísérni az Ön állapotát. Ha hosszan tartó vagy súlyosbodó tünetei vannak, forduljon orvosához, mivel lehet, hogy a MEPACT kezelést el kell halasztani vagy meg kell szakítani.
- ha asztmája vagy más légzési problémája volt. A MEPACT alkalmazása előtt beszélje meg orvosával, hogy szedjen-e az asztmájára gyógyszert a MEPACT alkalmazása alatt.
- ha volt már gyulladásos vagy autoimmun betegsége, vagy kortikoszteroidokkal, illetve más, immunrendszerét esetleg befolyásoló gyógyszerekkel kezelik.
- ha bármilyen gyógyszerre allergiás reakciói, például kiütés, légszomj és magas vérnyomás, vannak. Ha tünetei rosszabbodnak, forduljon kezelőorvosához, mert ezeket okozhatta a MEPACT.

- ha gyomorpanaszai, például émelygés, hányás és étvágytalanság, vannak. Ha a problémái fokozódnak, forduljon kezelőorvosához, mert ezeket okozhatta a kemoterápiával együttadott MEPACT.
- ha hidegrázás, borzongás lép fel, vagy lázat érez. Mérje meg testhőmérsékletét, mert lázas lehet. Az alacsony fehérvérsejtszámmal járó láz (neutropénia) súlyos fertőzés jele lehet.

Az Önnél a gyógyszer szedésekor esetleg előforduló mellékhatásokkal kapcsolatos figyelmeztetésekről és óvintézkedésekről szóló részletes információ a 4. pontban kerül ismertetésre.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb gyermeknek, mivel nem áll rendelkezésre információ arról, hogy milyen biztonságosan és milyen jól hat a gyógyszer ebben a betegcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a MEPACT

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Ez a vény nélkül kapható készítményekre is vonatkozik. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi hatóanyagok bármelyikét tartalmazó gyógyszereket szed:

- ciklosporin, takrolimus – amelyet szervátültetést követően a beültetett szerv kilökődésének megelőzésére alkalmaznak – vagy az immunrendszer működését csökkentő (immunszuppresszív) egyéb, pl. a pikkelysömör (egy bőrbetegség) kezelésére alkalmazott szerek.
- nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-k), mint acetilszalicilsav, ibuprofén vagy diklofenák – ezeket fejfájás, láz és fájdalom kezelésére alkalmazzák. A MEPACT Önnél nem alkalmazható, ha nagy adagban szed nem szteroid gyulladáscsökkentő szert (NSAID-ket).
- kortikoszteroidok, amelyeket gyulladások, allergia vagy asztma kezelésére használnak. A kortikoszteroidok rendszeres használata kerülendő a MEPACT alkalmazásakor, mivel ez befolyásolja, hogy a gyógyszerek miként hatnak.

Ha a MEPACT-ot ugyanazon kemoterápiás kezelés keretében doxorubicinnel vagy más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, ajánlatos ezeket eltérő időpontokban beadni.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A MEPACT-ot terhes nőknél nem vizsgálták. A MEPACT ezért nem alkalmazható terhesség idején, sem olyan fogamzóképes korú nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátló módszert.

Amennyiben Ön MEPACT-kezelés alatt áll, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Nem ismert, hogy a MEPACT kiválasztódik-e az anyatejbe. Ha szoptat, beszélje meg ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MEPACT-kezelés néhány nagyon gyakori és gyakori mellékhatása (pl. szédülés, forgó jellegű szédülés (vertigo), fáradtság és homályos látás) befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A MEPACT nátriumot tartalmaz.

Ez a gyógyszer adagolási egységeként kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a MEPACT-ot?

Adag és a kezelés időtartama

A MEPACT-ot kizárólag szakorvos felügyelete alatt fogják Önnél alkalmazni.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A MEPACT ajánlott adagja 2 mg mifamurtid/testfelület m². Az első 12 héten hetente kétszer (legalább háromnapos időközönként), majd 24 további hétig hetente egyszer fogják beadni Önnek.

MEPACT-kezelésének ütemezését kemoterápiájához lehet igazítani. A beütemezett MEPACT-kezelést nem szükséges megszakítani, ha kemoterápiáját elhalasztják; a 36 hetes (9 hónapos) MEPACT-kezelést megszakítás nélkül kell folytatni.

Hogyan alkalmazzák a MEPACT-ot?

Alkalmazás előtt a fagyasztva szárított port folyékony szuszpenzióvá kell feloldani, a mellékelt szűrőn át kell szűrni és tovább kell hígítani. Ezután a MEPACT-ot vénába kötött (intravénás) infúzióval közvetlenül adják be Önnek, körülbelül egy 1 alatt. Ezt orvosa vagy egy nővér fogja végezni, aki ez idő alatt folyamatosan nyomon követi az Ön állapotát. Nem kell kórházban feküdni ahhoz, hogy a MEPACT-ot megkaphassa. A MEPACT-ot járó betegként is kaphatja.

Ha az előírtnál több MEPACT-ot adtak be Önnek

Súlyosabb mellékhatásokat tapasztalhat, így lázat, hidegrázást, fáradtságot, émelygést, hányást, fejfájást és magas vagy alacsony vérnyomást. Ilyen túlادagolás esetén forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi kórházhoz.

Ha idő előtt abbahagyja a MEPACT alkalmazását

Nem szabad abbahagynia a MEPACT kezelést a kezelési ciklus befejezése előtt anélkül, hogy előbb kezelőorvosával megbeszélne. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a MEPACT is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A betegek többsége tapasztal hidegrázást, lázat és fáradtságot, főként a MEPACT első alkalmazásakor. Ezek általában enyhe/közepes mértékűek és átmenetiek, amelyeket orvosa rendszerint kezelni tud, láz esetén pl. paracetamolt ad.

A MEPACT kezelés gyakran okozhat gyomorpanaszokat, mint például a hányinger, hányás és étvágytalanság, ha kemoterápiával együtt alkalmazzák.

Forduljon **azonnal** kezelőorvosához:

- ha a MEPACT adagjának beadása után több mint 8 órával is láza van vagy rázza a hideg, mert ez fertőzés jele lehet, vagy
- ha kiütéseket észlel vagy bármilyen légzési problémája van (zihál) vagy,
- ha bármilyen gyomorpanasza van.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- láz, remegés/borzongás, gyengeség, fáradtság vagy általános rossz közérzet,
- émelygés és/vagy hányás, hasmenés vagy székrekedés,
- fejfájás vagy szédülés,
- szapora szívverés,
- magas vérnyomás vagy alacsony vérnyomás,
- étvágytalanság,
- verejtékezés,
- fájdalom, beleértve az általános fájdalmat, izom- és/vagy ízületi fájdalmat, valamint a hátban, mellkasban, hasban, karban vagy lábban jelentkező fájdalmat,
- köhögés, légzési nehézségek vagy felgyorsult légzés,
- alacsony testhőmérséklet,
- alacsony vörösvértestszám.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- a szövetek, így a bőr vagy íny kék elszíneződése, amelyet a túl kevés oxigén okoz,
- a szívverés gyakoriságának vagy erejének észlelhető növekedése,
- karok és lábak duzzanata vagy egyéb duzzanat,
- mellkasi panaszok,
- gyomorpanaszok, csökkent étvágy vagy súlycsökkenés,
- bőrpír, duzzanat, fertőzés vagy más helyi reakció az injekció beadása vagy a branül helyén,
- kiütés vagy vörösség, a bőr gyulladása, viszketés, bőrszárazság, sápadtság vagy átmeneti kipirulás,
- a bőr, inak, izmok vagy hasonló támasztószövetek gyulladása,
- visszérgyulladás,
- felhasi vagy mellkasfali fájdalom; hasi felfúvódás vagy fájdalom, emésztési zavarok vagy fájdalom a májban,
- egyéb fájdalom, így a nyak, váll, lágyék, a csontok vagy a torok fájdalma, műtét utáni fájdalom
- izomgörcsök vagy –feszesség,
- fázékonyság,
- fáradtság érzése, bágyadság vagy álmoság,
- égő, szűrő/bizsergő érzet, az érzékelés csökkent érzékenysége vagy inger nélküli érzékelés,
- nem akaratlagos remegés,
- kiszáradás,
- alacsony káliumszint a vérben,
- nyálkahártya-gyulladás,
- orr, torok vagy orrmelléküreg-dugulás vagy gyulladás,
- felső légúti fertőzések (pl. megfázás) vagy húgyúti fertőzések (pl. hólyagfertőzés),
- generalizált (az egész szervezetet érintő, általános) fertőzés,
- *Herpes simplex* (vírus) fertőzés,
- köpetürítéssel járó köhögés, zihálás vagy terhelésre jelentkező, illetve fokozott légszomj,
- véres köpet vagy orrvérzés,
- folyadék a tüdő körül,
- véres vizelet, nehéz vagy fájdalmas vizelés vagy gyakori vizelés,
- alvási nehézségek, depresszió, szorongás vagy zavartság,
- szédülés,
- fülcsengés,
- homályos látás,
- hajhullás,
- nehéz, fájdalmas menstruáció,
- halláscsökkenés,
- alacsony fehérvérsejtszám, lázzal vagy anélkül, alacsony vérlemezkesszám.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- rendellenes folyadékgyülem kialakulása a szív körül (pericardialis effúzió)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a MEPACT-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üveg

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó! Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában!

Elkészített szuszpenzió:

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal való elkészítés után szobahőmérsékleten (kb. 20°C – 25°C) tárolandó legfeljebb 6 órán belül felhasználható.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a romlás látható jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a MEPACT?

- A készítmény hatóanyaga mifamurtid. 4 mg mifamurtid injekciós üvegenként. Elkészítés után a szuszpenzió milliliterenként 0,08 mg mifamurtidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-foszfokolin (POPC) és 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-foszfo-L-szerin mononátrium sója (OOPS). Lásd 2. pont “A MEPACT nátriumot tartalmaz”.

Milyen a MEPACT külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A MEPACT fehér vagy törtfehér színű, homogén korong vagy por koncentrátumhoz diszperziós infúzióhoz.

A MEPACT-ot dobozba csomagolják, amely az alábbiakat tartalmazza:

- Egy 50 ml-es injekciós üveg, szürke butil dugóval, alumínium kupakkal és lepattintható műanyag védőlappal.
- Egy steril szűrő a MEPACT-hoz, buboréksomagolásban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spanyolország

Gyártó:

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjo 7b, Parc Tecnològic del Vallès

08290 Cerdanyola del Vallès

Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Esteve Pharmaceuticals BV/SRL

België /Belgique/Belgien

adgadegroote@external.esteve.com

Lietuva

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

България

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Тел: +34 93 446 60 00

Luxembourg/Luxemburg

Esteve Pharmaceuticals BV/SRL

België /Belgique/Belgien

adgadegroote@external.esteve.com

Česká republika

Akacia Group, s.r.o.

Tel: +420 220 610 491

Danmark

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tlf: +34 93 446 60 00

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Deutschland

Tel.: +49 30 338427-100

Eesti

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Ελλάδα

SPECIALTY THERAPEUTICS IKE

Τηλ.: +30 2130233913

España

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

France

Esteve Pharmaceuticals S.A.S

Tél: +33 1 42 31 07 10

Hrvatska

Makpharm d.o.o.

Tel: +385 1 4678 688

Ireland

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Ísland

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Sími: +34 93 446 60 00

Italia

Esteve Pharmaceuticals SRL

Tel: +39 345 9214959

Magyarország

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Malta

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Nederland

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Norge

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tlf: +34 93 446 60 00

Österreich

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Deutschland

Tel.: +49 30 338427-100

Polska

IMED Poland Sp. z o. o.

Tel: (+48) 22 663 43 10

Portugal

Esteve Pharmaceuticals – Laboratório Farmacêutico Lda.

Tel: +351 91 422 4766

România

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Slovenija

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Slovenská republika

Medis Pharma Slovakia s.r.o

Tel: +421 2 32 39 3403

Suomi/Finland

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Puh/Tel: +34 93 446 60 00

Κύπρος
SPECIALTY THERAPEUTICS IKE
Τηλ.: +30 2130233913

Sverige
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Latvija
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Útmutatás a MEPACT elkészítéséhez intravénás infúzióhoz

A csomagban található anyagok

- 1 MEPACT injekciós üveg (mifamurtid)
- 1 szűrő MEPACT-hoz

Szükséges, de a csomagban nem található anyagok

- 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, 100 ml-es zsák
- 1 egyszer használatos, 60 vagy 100 ml-es steril, Luer-záras fecskendő
- 2 közepes (18) méretű, steril, injekciós tű

A liposzóma-szuszpenzió elkészítését lamináris áramlású fülkében, steril kesztyűben, aszeptikus technikával ajánlott végezni.

Az elkészítés, a mellékelt szűrővel végzett szűrés és hígítás előtt hagyni kell, hogy a liofilizált por kb. 20 °C – 25 °C közötti hőmérsékletet érjen el. Ehhez kb. 30 percre van szükség.

1. Az injekciós üveg kupakját le kell venni, és a dugót alkoholos törléssel meg kell tisztítani.
2. A szűrőt ki kell venni a buboréksomagolásból, és le kell venni a kupakot a szűrő száráról. A szűrő szárát határozott mozdulattal addig kell nyomni az injekciós üveg gumidugójába, amíg beleilleszkedik. A szűrő Luer-csatlakozású kupakját eközben nem kell levenni.
3. Ki kell csomagolni a 100 ml-es, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó zsákot, az injekciós tűt és a fecskendőt (ezek nem találhatók a csomagban).
4. A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó zsákot alkoholos kendővel le kell törölni azon a helyen, ahol a tűt be kell majd szúrni.
5. A tűt és a fecskendőt használva 50 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell kiszíni a zsákból.
6. Levéve a tűt a fecskendőről, a fecskendőt a szűrőhöz kell illeszteni a szűrő Luer-csatlakozójának fedelét felnyitva (1. ábra).



1. ábra

7. A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót a fecskendő dugattyújának határozott, lassú nyomásával az injekciós üvegbe kell juttatni. **A szűrőt és a fecskendőt nem szabad leválasztani az injekciós üvegről.**
8. Az injekciós üveget 1 percig zavartalanul kell állni hagyni annak biztosítására, hogy a száraz anyag alaposan átnedvesedjék.
9. **Az injekciós üveget 1 percig erőteljesen kell rázni, miközben a szűrő és a fecskendő továbbra is az üveghez csatlakozik.** Ezidő alatt spontán kialakulnak a liposzómák (2. ábra).



2. ábra

10. A kívánt adag kiszívható az injekciós üvegből, azt szájjal lefelé fordítva, és a fecskendő dugattyúját lassan visszahúzva (3. ábra). Az elkészített szuszpenzió milliliterenként 0,08 mg mifamurtidot tartalmaz. Az adagmennyiségekhez kimérendő szuszpenzió térfogata az alábbiak szerint számítandó ki:

$$\text{Kimérendő térfogat} = [12,5 \times \text{számított adag (mg)}] \text{ ml}$$

A könnyebbség kedvéért az összefüggés a következő megfelelőségi táblázatból leolvasható:

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



3. ábra

11. A fecskendőt ezután le kell venni a szűrőről, és a szuszpenziót tartalmazó fecskendőre új tűt kell felhelyezni. A zsákon a beszúrás helyét alkoholos kendővel le kell törölni, és a fecskendőben lévő szuszpenziót a maradék 50 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó eredeti zsákba kell injekciózni (4. ábra).



4. ábra

12. Az oldatot a zsák kíméletes forgatásával össze kell keverni.
13. Az elkészített, leszűrt és hígított liposzóma-szuszenziót tartalmazó zsák címkéjére fel kell írni a betegazonosítót, az időt és a dátumot.
14. A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitás szobahőmérsékleten (kb. 20 °C – 25 °C) tárolva 6 órán keresztül igazolt.
15. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználást megelőző tárolás időtartama és körülményei a felhasználó felelősségi körébe tartoznak, és e tárolás rendes esetben, szobahőmérsékleten nem haladhatja meg a 6 órát.

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.