

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

MEPACT 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, ördreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 4 mg mifamurtid*.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifunni í hettuglasinu 0,08 mifamurtid.

*algjörlega samtengd hliðstæða af efnisþætti úr *Mycobacterium sp.* frumuvegg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, ördreifa.

Hvítt til beinhvítt einsleitt þjappað duft eða duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

MEPACT er ætlað fyrir börn, unglinga og ungt fullorðið fólk til meðferðar á skurðtæku beinsarksmeini á háu stigi án meinvarpa eftir brotnám með skurðaðgerð sem virðist hafa náð brott öllu æxlinu. Það er notað eftir uppskurð í fjöllyfjakrabbameinsmeðferð. Öryggi og verkun hafa verið metin í rannsóknum á sjúklingum á aldrinum 2 til 30 ára þegar upphafleg sjúkdómsgreining var gerð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu af sjúkdómsgreiningu og meðferð á beinsarkmeini skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með mifamurtid.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af mifamurtid fyrir alla sjúklinga er 2 mg/m² á líkamsyfirborð. Það á að gefa sem viðbótarmeðferð eftir brotnám: tvisvar í viku með minnst 3 daga millibili í 12 vikur, síðan meðferð einu sinni í viku næstu 24 vikurnar, samtals 48 innrennsli á 36 vikum.

Sérstakir sjúklingahópar

Fullorðnir > 30 ára

Enginn þeirra sjúklinga sem fengu meðferð í beinsarkmeinsrannsókninni voru 65 ára eða eldri og í III. stigs í slembiröðuðu rannsókninni, voru aðeins sjúklingar upp að 30 ára aldri. Þess vegna eru ekki nægjanleg gögn til að mæla með notkun MEPACT handa sjúklingum > 30 ára að aldri.

Skert nýrna- eða lifrarstarfssemi

Engin klínískt mikilvæg áhrif eru af vægt til í meðallagi mikilli skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCL) $\geq$ 30 ml/mín.) eða lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) á lyfjahvörf mifamurtid. Skammtaáðlaganir eru því ekki nauðsynlegar hjá þessum sjúklingum. Þar sem breytileiki í lyfjahvörfum mifamurtid er samt meiri hjá einstaklingum með í meðallagi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2) og upplýsingar um öryggi hjá sjúklingum með í

meðallagi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi eru takmarkaðar, er mælt með að gæta varúðar þegar mifamurtid er gefið sjúklingum með í meðallagi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Þar sem engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um lyfjahvörf mifamurtid hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi, er mælt með að gæta varúðar þegar mifamurtid er gefið þessum sjúklingum. Mælt er með áframhaldandi vöktun á nýrna- og lifrarstarfsemi ef mifamurtid er notað eftir að krabbameinslyfjameðferð er lokið, þangað til að allri meðferðinni er lokið.

Börn < 2 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun mifamurtid hjá börnum á aldrinum 0 til 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

MEPACT er gefið sem innrennsli í æð í eina klukkustund.

Það **má ekki** gefa MEPACT sem hleðsluinndælingu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun, síun með því að nota síuna sem fylgir og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun með ciclosporini eða öðrum calcineurin hemlum (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun með stórum skömmtum af bólgueyðandi verkjalyfjum, (NSAID, COX-hemlar) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Andnauð

Íhuga skal að gefa sjúklingum, sem hafa sögu um astma eða aðra langvinna teppulungnasjúkdóma, fyrirbyggjandi meðferð með berkjuvíkkandi lyfjum. Tveir sjúklingar sem voru með astma fengu væga til meðalslæma andnauð sem talin var tengjast meðferðinni (sjá kafla 4.8). Ef alvarleg öndunarsvörun kemur fyrir, skal hætta að gefa mifamurtid og hefja meðferð sem við á.

Daufkyrningafæð

Gjöf mifamurtid tengdist iðulega tímabundinni daufkyrningafæð, venjulega í tengslum við krabbameinslyfjameðferð. Fylgjast ætti með hita sem stafar af daufkyrningafæð og meðhöndla á viðeigandi hátt. Hægt er að gefa mifamurtid meðan á daufkyrningafæð stendur en fylgjast skal vel með hita sem kemur eftir það og sem rekja má til meðferðarinnar. Hiti eða kuldahrollur sem er stöðugur í meira en 8 tíma eftir mifamurtid-gjöf ætti að meta sem hugsanlega sýklasótt.

Bólgusvar

Mifamurtid var í sjaldgæfum tilfellum tengt verulegu bólgusvari, þar á meðal gollurshússbólgu og brjósthimnubólgu. Það á að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um sjálfsónæmis- eða bólgusjúkdóma eða aðra bandvefssjúkdóma. Meðan á gjöf mifamurtid stendur, á að fylgjast með óeðlilegum einkennum, eins og einkennum liðabólgu eða liðhimnubólgu, sem bendir til ómeðhöndlaðs bólgusvars.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Fylgjast ætti vel með sjúklingum sem hafa þjást af bláæðasegamyndun, æðabólgu eða hvikulum hjarta- og æðasjúkdómum meðan á mifamurtid-gjöf stendur. Ef einkenni eru þrálát og fara versnandi, ætti að fresta eða hætta lyfjagjöf. Blæðing sást hjá dýrum við mjög stóra skammta. Þessa er ekki vænst í þeirri skammtastærð sem mælt er með, þó er mælt með því að fylgjast með storkupáttum eftir fyrsta skammtinn og aftur eftir nokkra lyfjaskammta.

Ofnæmissvörun

Einstaka sinnum hefur ofnæmissvörun verið tengd við mifamurtid-meðferðina, þar á meðal útbrot, mæði og of hár blóðþrýstingur af gráðu 4 (sjá kafla 4.8). Það getur verið erfitt að greina á milli ofnæmissvörunar og ýktrar bólgusvörunar en fylgjast á með einkennum ofnæmissvörunar.

Eiturvirkni í maga og görnum

Ógleði, uppköst og minnkandi matarlyst eru mjög algengar aukaverkanir af mifamurtid (sjá kafla 4.8). Eiturvirkni í maga og görnum getur aukist þegar mifamurtid er notað samtímis háskammta fjöllyfjakrabbameinsmeðferð og var tengt við aukna notkun á næringu í æð.

MEPACT inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Fáar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum mifamurtid við krabbameinslyfjameðferð. Þó að þessar rannsóknir séu ekki fullnægjandi, þá eru engar vísbendingar um milliverkanir mifamurtid við æxlishefjandi áhrif krabbameinslyfja og öfugt.

Það er mælt með því að skilja að gjafartíma mifamurtids og doxorubicins eða annarra fitusækinna lyfja, ef þau eru notuð í sömu meðferðaráætlun krabbameinslyfja.

Ekki má nota mifamurtid samhliða ciclosporini eða öðrum calcineurin hemlum vegna tilgátu um áhrif þeirra á virkni miltisgleypifruma og einkjarna átfruma (sjá kafla 4.3).

Það hefur einnig verið sýnt fram á *in vitro* að stór skammtur af bólgueyðandi verkjalyfjum (COX-hemlum) getur hindrað virkjandi áhrif lípósómabundins mifamurtids á gleypifrumurnar. Því á ekki að nota stóran skammt af bólgueyðandi verkjalyfjum (sjá kafla 4.3).

Vegna þess að mifamurtid virkar í gegnum örvun á ónæmiskerfinu, ætti að forðast langvinna eða reglubundna notkun á barksterum meðan á meðferð mifamurtid stendur.

Milliverkunarrannsóknir *in vitro* sýna að mifamurtid í lípósómum og sem ekki er í lípósómum hamlar ekki efnaskiptavirkni cytókróm P450 í blönduðum frymisögnum úr mannalífur. Mifamurtid í lípósómum og sem ekki er í lípósómum veldur ekki efnaskiptavirkni eða umritun cytókróm P450 í frumgerð ræktunnar á nýlega einangruðum lifrarþekjufrumum. Þess er því ekki vænst að mifamurtid milliverki við umbrot efna sem eru hvarfefni cytókróm P450 í lifur.

Í stórra slembiráðaðri rannsókn með samanburði, var mifamurtid notað í ráðlögðum skammti og tíðni með öðrum lyfjum sem eru þekkt fyrir að hafa eiturvekun á nýru (cisplatin, ifosfamid) eða lifur (methotrexat í stórum skömmtum, ifosfamid). Þessi eiturvirkni jókst ekki og engin þörf var á að breyta skammti mifamurtids.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun mifamurtid hjá þunguðum konum. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um eiturveðir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er mælt með notkun mifamurtid á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem nota ekki örugga getnaðarvörn.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort mifamurtid skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður mifamurtids í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grunvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með mifamurtid.

Frjósemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar með mifamurtid vegna frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

MEPACT hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl, svimi, þreyta og óskýr sjón hafa komið fram sem mjög algengar eða algengar aukaverkanir mifamurtid-meðferðarinnar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Mifamurtid var rannsakað eitt og sér hjá 248 sjúklingum með illkynja sjúkdóm á háu stigi í fyrri eins arms fasa I og fasa II klínísku rannsóknum. Algengustu aukaverkanirnar eru hrollur, hiti, þreyta, ógleði, hraðtaktur og höfuðverkur. Margar af þessum aukaverkunum sem algengast var að tilkynnt væri um, eins og sýnt er í eftirfarandi yfirlitstöflu, eru taldar tengjast verkunarmáta mifamurtids (sjá töflu 1). Tilkynnt var um að meirihluti þessara aukaverkana væru annaðhvort vægar eða miðlungsmiklar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar í samræmi við líffæraflokk og tíðni. Tíðniröðun er skilgreind í samræmi við eftirfarandi reglur: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvernar tíðniröðunar eru aukaverkanirnar taldar upp eftir dvinandi alvarleika.

Tafla 1. Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkun (kjörhugtök)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýklasótt, húðbeðsbólga, nefkoksbólga, sýking í æðaleggssvæði, sýking í efri hluta öndunarfæra, þvagfærasýking, kokbólga, áblásturssótt
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Algengar	Krabbameinsverkir
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, kyrningafæð, dauðkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Lystarleysi
	Algengar	Þurrkur, kalíumbrestur, minni matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Ringlun, geðdeyfð, svefnleysi, kvíði
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
	Algengar	Náladofi, minnkað snertiskyn, skjálfti, svefnþrungi, svefnhöfði
Augu	Algengar	Óskýr sjón
Eyru og vöfundarhús	Algengar	Svimi, eyrnasuða, heyrnarleysi
Hjarta	Mjög algengar	Hraðtaktur
	Algengar	Blámi, hjartarsláttarónot
	Tíðni ekki þekkt	Gollurshússvökvi
Æðar	Mjög algengar	Of hár blóðþrýstingur, lágþrýstingur
	Algengar	Bláæðabólga, roði, fólvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Mæði, hraðöndun, hósti
	Algengar	Vökvi í brjóstholi, aukin mæði, hósti með uppgangi, blóðhósti, hvæsandi öndun, blóðnasir, áreynslumæði, sínusstíflun, nefstífla, sársauki í koki og hálsi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Uppköst, niðurgangur, hægðatregða, magaverkur, ógleði
	Algengar	Verkur í ofanverðum kvið, meltingartruflun, þaninn kviður, verkur í neðanverðum kvið
Lifur og gall	Algengar	Lifrarverkur

Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkun (kjörhugtök)
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Ofsvitnun
	Algengar	Útbrot, kláði, hörundsroði, skalli, húðþurrkur
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaþrautir, liðverkur, bakverkur, verkur í útlimum
	Algengar	Vöðvakrampi, hálsverkur, verkur í nára, beinverkur, axlarverkur, verkur í brjósti, stífni í stoðkerfi
Nýru og þvagfæri	Algengar	Blóð í þvagi, þvaglátstregða, þvaglátatíðni
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Tíðaþrautir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti, hrollur, þreyta, lágur líkamshiti, verkur, lympa, þróttleysi, brjóstverkir
	Algengar	Útlímabjúgur, bjúgur, slímhúðarbólga, roði á stungustað, erting á stungustað, verkur í æðaleggssvæði, ópægindi í brjósti, kuldatilfinning
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdartap
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	Algengar	Verkur eftir aðgerð

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Blóð og eitlar

Blóðleysi hefur mjög oft verið tilkynnt þegar mifamurtid er notað með krabbameinslyfjum. Í slembiraðaðri rannsókn með samanburðarhópi var tíðni meinsemda í mergfrumum (bráðahvítblæði í mergfrumum/mergmisproskun) sú sama hjá sjúklingum sem fengu MEPACT ásamt krabbameinslyfjum og hjá þeim sem fengu aðeins krabbameinslyfjameðferð (2,1%).

Efnaskipti og næring

Mjög oft var greint frá lystarleysi (21%) í fasa I og fasa II rannsóknum á mifamurtid.

Taugakerfi

Meðal annarra einkenna voru mjög algengu taugasjúkdómarnir höfuðverkur (50%) og sundl (17%). Einn sjúklingur í fasa III rannsókn fékk tvö tilvik af flogaköstum af gráðu 4 á meðan hann var á rannsóknarmeðferð með krabbameinslyfjameðferð og mifamurtidi. Seinna tilvikið fól í sér endurtekin alflög sem vörðu í daga. Mifamurtid meðferð var haldið áfram út rannsóknartímann án þess að fá flogakast aftur.

Eyru og völundarhús

Þó að hægt sé að rekja heyrnarleysi til eituráhrifa á eyru vegna krabbameinslyfjameðferðar eins og með cisplatini, þá er óljóst hvort MEPACT sem hluti af fjölylfjakrabbameinsmeðferð geti aukið heyrnarleysi.

Hærri prósentu af hlutlægu og huglægu heyrnarleysi fannst almennt í sjúklingum sem fengu MEPACT og krabbameinslyfjameðferð (12% og 4% talið í sömu röð) í III. stigs rannsókninni (sjá

kafla 5.1 fyrir lýsingu á rannsókninni) borið saman við þá sjúklinga sem fengu aðeins krabbameinslyfjameðferð (7% og 1%). Allir sjúklingar fengu 480 mg/m² heildarskammt af cisplatini sem hluta af upphafsmeðferð og/eða viðhaldslyfjameðferð.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Vægur til miðlungsmikill hraðtaktur (50%), of hár blóðþrýstingur (26%) og lághrýstingur (29%) komu mjög oft fram í rannsóknum án viðmiðunarhóps á mifamurtid. Eitt alvarlegt atvik á blóðtappamyndun kom í ljós í fyrri rannsóknum en engir alvarlegir hjartakvillar voru tengdir við mifamurtid í stórra rannsókn með viðmiðunarhópi (sjá kafla 4.4).

Öndunarfæri

Öndunarfærasjúkdómar, þar á meðal mæði (21%), hósti (18%) og hraðöndun (13%) komu mjög oft fyrir, og hjá 2 astmasjúklingum greindist væg til í meðallagi slæm andnað í tengslum við MEPACT-meðferðina í II. stigs rannsókninni.

Meltingarfæri

Meltingarfærasjúkdómar voru oft tengdir við gjöf á mifamurtid, þar á meðal ógleði (57%) og uppköst (44%) í um það bil helmingi sjúklinga, hægðatregða (17%), niðurgangur (13%) svo og kviðverkur (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Ofsvitnun (11%) var mjög algeng hjá sjúklingum sem fengu mifamurtid í rannsóknum án viðmiðunarhóps.

Stoðkerfi og bandvefur

Vægur verkur var mjög algengur hjá sjúklingum sem fengu mifamurtid, þar á meðal vöðvaþrautir (31%), bakverkur (15%), verkur í útlimum (12%) og liðverkur (10%).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Meirihluti sjúklinga fékk kuldahroll (89%), hita (85%) og þreytu (53%). Þessi einkenni eru venjulega væg eða miðlungsmikil, skammvinn og bregðast venjulega við líknandi meðferð (t.d. paracetamol við hita). Önnur einkenni voru venjulega væg til miðlungsmikil og mjög algeng, þar á meðal lágur líkamshiti (23%), lympa (13%), verkur (15%), þröttleysi (13%) og brjóstverkir (11%). Bjúgur, óþægindi í brjósti, viðbrögð á stungustað eða við æðalegg og „kuldatilfinning“ voru ekki eins algengar hjá þessum sjúklingum, sem voru aðallega með illkynja sjúkdóma á lokastigi.

Rannsóknaniðurstöður

Í fasa II rannsókn fékk sjúklingur með beinsarkmein og hátt kreatínín gildi við upphaf rannsóknar aukningu á þvagefni í blóði og blóðkreatíníni sem var tengt við notkun á mifamurtid.

Ónæmiskerfi

Í fasa I rannsókn var einu sinni tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð eftir fyrsta innrennsli af mifamurtid í skammtinum 6 mg/m². Sjúklingurinn fékk skjálfta, hroll, hita, ógleði, uppköst, stjórnlausan hósta, andnað, bláar varir, sundl, máttleysi, lághrýsting, hraðtakt, hækkaðan blóðþrýsting og kuldahroll, sem varð til þess að hann hætti í rannsókninni. Í fasa III rannsókninni barst einnig ein tilkynning um ofnæmisviðbrögð af gráðu 4 (hækkaður blóðþrýstingur) sem leiddi til innlagnar á sjúkrahús (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtun

Hámarks þolanlegi skammtur í I. stigs rannsóknunum var 4-6 mg/m² með miklum fjölbreytileika á aukaverkunum. Einkenni sem tengd voru of stórum skömmtum og/eða leiddi til takmörkunar á skammti voru ekki lífshættuleg, og þar á meðal hiti, kuldahrollur, þreyta, ógleði, uppköst, höfuðverkur og of lágur eða hár blóðþrýstingur.

Heilbrigður, fullorðinn sjálfboðaliði fékk fyrir slysni stakan 6,96 mg mifamurtid skammt, sem leiddi til afturkræfs meðferðartengds réttstöðulágþrýstings.

Það er mælt með því að hefja viðeigandi stuðningsmeðferð ef ofskömmtun á sér stað. Stuðningsaðgerðir ættu að vera byggðar á viðmiðunarreglum stofnana og eftir klínískum einkennum. Þar á meðal er paracetamol við hita, kuldahrolli og höfuðverk og lyf gegn uppsölum (önnur en sterar) við ógleði og uppsölum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf (immunostimulants), Önnur ónæmisörvandi lyf, ATC-flokkur: L03AX15

Verkunarháttur

Mifamurtid (muramyl tripeptíð phosphatidyl ethanolamín, MTP-PE) er að fullu samtengd afleiða af muramyl dipeptíði (MDP), smæstu ónæmisörvunarefnisþáttum frumuveggjanna úr náttúrulegu umhverfi frá *Mycobacterium sp.* Það hefur svipuð ónæmisörvunaráhrif og náttúrulegt MDP. MEPACT er lípósómasamsetning sem er sérstaklega hönnuð til að beinast *in vivo* að gleypifrumum með innrennsli í æð.

MTP-PE er sérstakur bindill NOD2, viðtaka sem finnst aðallega í einkjörnungum, greinóttum frumum og gleypifrumum. MTP-PE er kröftugur hvati einkjörnunga og gleypifruma. Virkjun mifamurtid á gleypifrumum í mönnum veldur framleiðslu á frumuboðum, þar á meðal TNF- α (tumor necrosis factor), interleukin-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-12 og viðloðunarsameindum, þar á meðal LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) og ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1). Einkjörnungar manna sem hafa verið meðhöndlaðir *in vitro* drápu ósamgena og samgena æxlisfrumur (þar á meðal sortuæxli, eggjastokks-, ristil- og nýrnakrabbamein) en höfðu engin eiturhrif á venjulegar frumur.

In vivo gjöf á mifamurtid leiddi til hömlunar á æxlisvexti í músa- og rottalíkani af lungnameinvarpi, húð- og lifrarkrabbameini og trefjasarkmeini. Mikilvæg aukning á lifun án sjúkdóms kom einnig í ljós í meðferð á beinsarkmeini og æðaæxlissarkmeini í hundi með mifamurtid sem viðbótarmeðferð. Ekki er vitað að svo stöddu með hvaða hætti nákvæmlega virkjun mifamurtid á einkjörnungum og gleypifrumum leiðir til æxlisdrepandi virkni í dýrum og mönnum.

Verkun og öryggi

Öryggi lípósóma mifamurtid hefur verið metin í meira en 700 sjúklingum með ýmiss konar krabbamein á hinum ýmsu stigum og í 21 heilbrigðum fullorðnum þátttakendum (sjá kafla 4.8).

Í slembiraðaðri III. stigs rannsókn á 678 sjúklingum (frá 1,4 ára aldri til 30,6 ára) með nýlega greint skurðtækt beinsarkmein á háu stigi leiddi viðbótarmeðferð með mifamurtid ásamt krabbameinslyfjameðferð (með annaðhvort doxorubicini, cisplatini og methotrexati með eða án ifosamidi) til marktækrar hækkunar á heildarlifun eftir 6 ár og lækkunar á dánartíðni um 28% ($p = 0,0313$, hættuhlutfall (HR) = 0,72 [95% öryggisbil (CI): 0,53; 0,97]).

Börn

Börn og ungt fullorðið fólk tóku þátt í lykilrannsókninni vegna þess hve algengur sjúkdómurinn er. Samt sem áður eru ekki til neinar sérstakar greiningar á verkun fyrir þann undirhóp sjúklinga sem er á aldrinum < 18 ára og ≥ 18 ára.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörfum mifamurtids hefur verið lýst hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum eftir 4 mg innrennsli í bláæð og hjá börnum og fullorðnum sjúklingum með beinsarkmein eftir 2 mg/m² innrennsli í bláæð.

Hjá 21 heilbrigðum fullorðnum þátttakanda, var mifamurtid hreinsað hratt úr sermi (mínútur) með helmingunartímann $2,05 \pm 0,40$ klst., sem leiddi til mjög lágrar sermispéttni af heildar (lípósóma og óbundið) mifamurtidi. Meðaltal flatarmáls undir blóðpéttniferli (AUC) var $17,0 \pm 4,86$ klst. x nM og C_{max} (hámarksþéttni) var $15,7 \pm 3,72$ nM.

Hjá 28 sjúklingum á aldrinum 6 til 39 ára með beinsarkmein lækkaði heildar (lípósóma og óbundið) mifamurtid þéttni hratt með meðalhelmingunartímann $2,04 \pm 0,456$ klst. Kreatínín úthreinsun aðlöguð fyrir líkamsyfirborð (BSA-normalized clearance) og helmingunartími voru svipuð innan aldursbilsins og í samræmi við það sem ákvarðað var hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, sem styður 2 mg/m² ráðlagða skammta.

Í sérrannsókn með 14 sjúklinga var meðal þéttingartími blóðvatns af heildar og óbundnu mifamurtidi, sem var metið eftir fyrstu inngjöfina af mifamurtid og eftir síðustu inngjöfina 11 eða 12 vikum síðar, voru nánast sömu og meðal AUC-gildi óbundins mifamurtids eftir fyrstu og síðustu inngjöf var svipað. Þessi gögn sýna að uppsöfnun verður hvorki á heildar né óbundnu mifamurtidi meðan á meðferðartímabilinu stóð.

Eftir 6 tíma frá inngjöf á geislamerktum lípósómum, sem innihalda 1 mg mifamurtid, fannst geislavirkni í lifur, milta, nefkoki, skjaldkirtli og í minna magni, í lungunum. Lípósómin voru tekin upp (e. phagocytosed) af frumum átfrumukerfisins. Í 2 af hverjum 4 sjúklingum með lungnameinvarp, var geislavirkni tengd við lungnameinvarp.

Umbrot lípósóma MTP-PE hefur ekki verið rannsakað hjá mönnum.

Eftir inndælingu geislamerkttra lípósóma sem innihéldu mifamurtid, var meðalhelmingunartími geislamerkts efnis tveggja kafla með með α -stig í um það bil 15 mínútur og lokastigs helmingunartíma í um það bil 18 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf eftir stakan 4 mg skammt af mifamurtid, í kjölfar einnar klukkustundar innrennslis í bláæð, voru metin hjá fullorðnum sjálfboðaliðum með væga ($n = 9$) eða í meðallagi mikla ($n = 8$) skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($n = 16$), þar sem parað var eftir aldri, kyni og þyngd. Engin áhrif voru af vægri ($50 \text{ ml/mín.} \leq \text{kreatínínúthreinsun [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/mín.}$) eða í meðallagi mikilli ($30 \text{ ml/mín.} \leq \text{CLcr} \leq 50 \text{ ml/mín.}$) skerðingu nýrnastarfsemi á úthreinsun heildar MTP-PE, samanborið við það sem kom fram hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/mín.}$). Auk þess var altæk útsetning AUC frá núlli til óendanleika (AUC_{inf} fyrir óbundnu (ekki í lípósómum)) MTP-PE, hjá þeim sem voru með vægt eða í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi, svipuð því sem kom fram hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf eftir stakan 4 mg skammt af mifamurtid, í kjölfar einnar klukkustundar innrennslis í bláæð, voru metin hjá fullorðum sjálfboðaliðum með væga (Child-Pugh flokkur A; $n = 9$) eða í meðallagi mikla (Child-Pugh flokkur B; $n = 8$) skerðingu á lifrarstarfsemi og hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi ($n = 19$), þar sem parað var eftir aldri, kyni og þyngd. Væg skerðing á lifrarstarfsemi hafði engin áhrif á altæka útsetningu (AUC_{inf}) fyrir heildar MTP-PE. Í meðallagi mikil skerðing á lifrarstarfsemi olli lítilli aukningu á AUC_{inf} heildar MTP-PE, þar sem hlutfall margfeldismeðaltals minnstu fervika (geometric least square mean ratio) (gefið upp í %), samanborið við paraðan hóp með eðlilega lifrarstarfsemi, var 119% (90% öryggisbil [CI]: 94,1%-151%). Breytileiki lyfjahlvarfa var meiri hjá hópnum með í meðallagi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (frávikshlutfall altækrar útsetningar [AUC_{inf}] var 50% samanborið við < 30% hjá hópnum með lifrarstarfsemi á öðru stigi (other hepatic function groups)).

Við væga skerðingu á lifrarstarfsemi var meðalhelmingunartími heildar MTP-PE 2,02 klst. og óbundins MTP-PE 1,99 klst., sem var sambærilegt við helmingunartíma hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (heildar MTP-PE 2,15 klst. og óbundins MTP PE 2,26 klst.). Við í meðallagi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi var meðalhelmingunartími heildar MTP PE 3,21 klst. og óbundins MTP-PE 3,15 klst. Jafnframt var margfeldismeðaltal (geometric mean) AUC_{inf} óbundins MTP-PE (ekki í lípósómunum) í plasma, hjá þeim sem voru með væga eða í meðallagi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi, 47% hærra en samsvarandi gildi hjá þöruðum hópnum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þessar breytingar voru ekki taldar hafa klíniska þýðingu, þar sem stærsti þolanlegi skammtur (4-6 mg/m²) af mifamurtid er 2-3 sinnum stærri en ráðlagður skammtur (2 mg/m²).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í viðkvæmum dýrategundum (kanína og hundur) var hámarks daglegur skammtur af lípósóma mifamurtid sem ekki olli aukaverkunum 0,1 mg/kg, sem samsvarar 1,2 og 2 mg/m², talið upp í sömu röð. Ekkert stig aukaverkana fyrir mifamurtid í dýrum samsvarar 2 mg/m² sem er ráðlagður skammtur fyrir menn.

Gögn frá sex mánaða rannsókn á hundum með daglegu innrennsli af mifamurtid í bláæð, allt að 0.5 mg/kg (10 mg/m²), með 8- til 19-falda uppsafnaða útsetningu gáfu öryggismörk fyrir eiturrhif fyrir áætlaðan klínískan skammt í mönnum. Helstu eiturrhif, sem tengd eru við hámarks daglegan og uppsafnaðan skammt af mifamurtid, voru aðallega ýkt lyfjafræðileg áhrif: hiti, teikn um greinilegt bólgusvar sem kom fram sem liðslímubólga, berkjulungnabólga, gollurshúsbólga og drep með bólgu í lifur og beinmerg. Einnig sáust eftirfarandi: blæðing og lenging á storkutíma, drep, breytingar í vegg lítilla slagæða, bjúgur og blóðsókni til miðtaugakerfisins, smávægileg hjartaáhrif og of lágt natríum í blóði. Mifamurtid var ekki stökkbreytandi og var ekki vansköpunarvaldandi í rottum og kaninum. Eiturrhif á fósturvísa voru aðeins sem eiturrhif á móður.

Það var engin niðurstaða frá almennum eiturvirknirannsóknum sem gefa til kynna skaðleg áhrif á æxlunarfæri karla eða kvenna. Sérstakar rannsóknir sem fjalla um æxlunarmátt, burðarmálfæðisvirkni og krabbameinsvaldandi mátt hafa ekki verið framkvæmdar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glyseró-3-fosfókólín (POPC)

1,2-Dioleoyl-sn-glyseró-3-fosfo-L-serín monónatríumsalt (OOPS)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

3 ár

Blönduð dreifa

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika í 6 tíma við allt að 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði er mælt með tafarlausri notkun.

Ef það er ekki notað þegar í stað mega geymslutími og aðstæður á blönduðu, síuðu og þynntu upplausninni fyrir notkun á blandaða lyfinu ekki vera lengri en 6 klst. við 25 °C.

Ekki kæla eða frysta lausnina.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

50 ml hettuglas úr gleri af gerð I með gráum bútýl gúmmítappa, álinnsigli og plast smelluloki, inniheldur 4 mg af mifamurtid.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas og 1 einnota, pýrógena-lausa, sæfða síu fyrir MEPACT í PVC þynnu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

MEPACT verður að blanda, síað með því að nota síuna sem fylgir og þynna út fyrir gjöf með því að nota smitgátartækni.

Hvert hettuglas á að blanda með 50 ml af natríumklóríð, 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifunni í hettuglasinu 0,08 mg af mifamurtidi. Magnið af blandaðri dreifunni sem svarar til útreiknaðs skammts er dregið út í gegnum síuna sem fylgir og þynnt út með viðbótar 50 ml af natríumklóríð, 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, samkvæmt ítarlegu leiðbeiningunum hér að neðan.

Blandaða, síaða og þynnta dreifan fyrir innrennslið er einsleit, hvít til beinhvít, ógegnsæ lípósómadreifa, laus við sjáanlegar agnir, froðu og fitukekki.

Leiðbeiningar fyrir undirbúning á MEPACT fyrir innrennsli í bláæð

Efni sem fylgir hverjum pakka:

- MEPACT stofn fyrir innrennslisþykkni, ördreifa (hettuglas)
- Síá fyrir MEPACT

Efni sem þarf að nota en fylgir ekki með:

- 9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) stungulyf, lausn, 100 ml poki
- 1 einnota 60 eða 100 ml dauðhreinsuð sprauta með luer lock

- 2 miðlungsstórar (18) dauðhreinsaðar nálar til innspýtingar

Það er mælt með því að blöndun á lípósómaupplausninni sé framkvæmd í lagstreymisskáp og með dauðhreinsuðum hönskum og með því að nota smitgátartæknina.

Það á að leyfa frostþurrkaða duftinu að ná um það bil 20 °C – 25 °C hita fyrir blöndun, síun með meðfylgjandi síu og þynningu. Þetta ætti að taka um það bil 30 mínútur.

1. Fjarlægja skal lokið á hettuglasinu og hreinsa tappann með því að nota sprittklút.
2. Taka skal síuna úr þynnupakkningunni og fjarlægja lokið af síubroddinum. Síðan skal stinga broddinum í gegnum skilrúm hettuglassins þangað til hann er á réttum stað. Ekki skal fjarlægja tengilok síunnar núna.
3. 100 ml natríumklóríð, 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn í innrennslispoka, nál og sprautu skal taka úr pakkningunum (fylgir ekki með pakkanum).
4. Strjúka á sprittklút yfir svæðið á 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslispokanum þar sem stinga á nálinni, í gegn.
5. Með því að nota nálina og sprautuna ætti að taka úr pokanum 50 ml af natríumklóríð, 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
6. Eftir að hafa fjarlægt nálina frá sprautunni, ætti sprautan að vera fest við síuna með því að opna tengilok síunnar (mynd 1).



Mynd 1

7. 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausninni er bætt út í hettuglasið með hægum og ákveðnum þrýstingi ofan á sprautustimpilinn. **Það má ekki fjarlægja síuna og sprautuna frá hettuglasinu.**
8. Það ætti að leyfa hettuglasinu að standa óhreyfðu í 1 mínútu til að tryggja nægjanlega upplausn á þurru efninu.
9. **Síðan skal hrista hettuglasið vandlega í 1 mínútu með síuna og sprautuna festa við hettuglasið.** Lípósóm myndast sjálfkrafa meðan á þessu stendur (mynd 2).



Mynd 2

10. Hægt er að taka þann skammt sem óskað er eftir úr hettuglasinu með því að hvolfa því og draga sprautustimpilinn hægt aftur (mynd 3). Hver ml af blandaðri dreifu inniheldur 0,08 mg mifamurtid. Það magn af dreifu sem á að taka sem skammtamagn er reiknað á eftirfarandi hátt:

Magn sem á að taka = $[12,5 \times \text{útreiknaður skammtur (mg)}]$ ml

Eftirfarandi tafla fylgir með til hagræðingar:

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



Mynd 3

11. Síðan skal fjarlægja sprautuna frá síunni og koma nýrri nál fyrir á sprautunni sem inniheldur dreifuna. Svæðið fyrir inngjöfina ætti að vera hreinsað með grisju vættri úr alkóhóli og upplausninni í sprautunni komið fyrir í upphaflega pokanum sem inniheldur það sem eftir er af 50 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn (mynd 4).



Mynd 4

12. Pokanum skal snúa varlega til að blanda upplausnina.
13. Auðkenni sjúklingsins, tími og dagsetning skal skráð á merkimiða á pokanum sem inniheldur blönduðu, síuðu og þynntu lípósómadreifuna.
14. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 6 tíma við stofuhita (milli um það bil 20 °C – 25 °C).
15. Frá örverufræðilegu sjónarmiði er ráðlagt að nota lyfið þegar í stað. Ef það er ekki notað þegar í stað, er geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda. Geymslutími skyldi ekki vera lengri en 6 klst. við stofuhita.
16. Byggt á lípósómaeiginleikum lyfsins er ekki mælt með notkun innrennslisbúnaðar með slöngu með síu fyrir gjöf.
17. Lípósómadreifan er gefin í bláæð á um það bil 1 klukkustund.

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/502/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. mars 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. febrúar 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

MEPACT 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, ördreifa
mifamurtid

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg mifamurtid. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifunni í hettuglasinu 0,08 mg mifamurtid.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glýseró-3-fosfókólín (POPC),
1,2-Dioleoyl-sn-glýseró-3-fosfó-L-serín mónónatríumsalt (OOPS)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, ördreifa
Pakning með 1 hettuglasi með dufti, 1 dauðhreinsuð sía

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun, síun með meðfylgjandi síu og frekari þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/502/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS

MEPACT 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, ördreifa
mifamurtid

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg mifamurtid. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifunni í
hettuglasinu 0,08 mg mifamurtid.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glýseró-3-fosfókólín (POPC),
1,2-Dioleoyl-sn-glýseró-3-fosfó-L-serín mónónatríumsalt (OOPS)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, ördreifa
4 mg mifamurtid

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun, síun með meðfylgjandi síu og frekari þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Esteve Pharmaceuticals S.A.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/502/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

MEPACT 4 mg stofn fyrir innrennslispykkni, ördreifa mifamurtid

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um MEPACT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota MEPACT
3. Hvernig nota á MEPACT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MEPACT
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um MEPACT og við hverju það er notað

MEPACT inniheldur virka efnið mifamurtid, svipað efnisþætti frumuveggs ákveðinnar bakteríu. Það örvar ónæmiskerfi þitt í að hjálpa líkama þínum til að drepa æxlisfrumur.

MEPACT er notað til að meðhöndla beinsarkmein (beinkrabbamein) í börnum, unglingum og ungu fullorðnu fólki (á aldrinum frá 2 til 30 ára). Það er notað, eftir að þú hefur verið skorinn upp til að fjarlægja æxli, og ásamt lyfjameðferðinni er það ætlað til að drepa þær krabbameinsfrumur sem eftir eru til að draga úr líkunum að krabbameinið komi aftur.

2. Áður en byrjað er að nota MEPACT

Ekki má nota MEPACT:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mifamurtid eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur lyf sem innihalda ciclosporin eða aðra kalsíneurínhemla eða mikið magn af bólgueyðandi verkjalyfjum (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða“ hér fyrir neðan).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni áður en MEPACT er notað.

- ef þú hefur eða hefur haft einkenni frá hjarta- eða æðum, eins og blóðkökk (segamyndun), blæðingu eða bólgu í æðum (æðabólgu), það ætti að fylgjast vel með þér meðan þú færð MEPACT-meðferð. Ef þú hefur langvarandi eða versnandi einkenni, ættir þú að hafa samband við lækinn þinn, þar sem möguleiki er á því að fresta þurfi eða hætta MEPACT meðferð.
- ef þú hefur haft astma eða aðra öndunarferasjúkdóma. Áður en þú notar MEPACT ættirðu að ræða um það við lækinn þinn hvort að þú eigir að taka lyf vegna astma samhliða notkun MEPACT.
- ef þú hefur haft bólgu eða sjálfsonæmissjúkdóm eða hefur tekið inn barkstera eða önnur lyf sem geta haft áhrif á ónæmiskerfi þitt.
- ef þú færð ofnæmisviðbrögð vegna einhvers lyfs eins og útbrot, mæði og hækkaðan blóðþrýsting. Ef einkennin versna ættir þú að hafa samband við lækinn, því MEPACT gæti hafa valdið þeim.

- ef þú færð magavandamál svo sem ógleði, uppköst og lystarleysi. Ef vandamálið eykst ættir þú að hafa samband við lækinn, því MEPACT gæti hafa valdið því þegar lyfið er notað samhliða krabbameinsmeðferð.
- ef þú færð hroll eða skjálfta eða hitatilfinningu. Þú ættir að mæla þig því þú gætir verið með hita. Hiti samfara fækkun á hvítum blóðkornum (daufkyrningafæð) getur verið vísbending um alvarlega sýkingu.

Ítarlegar upplýsingar um varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við aukaverkanir sem gætu komið á meðan þú ert að taka lyfið er að finna í kafla 4.

Börn

Ekki er mælt með því að gefa lyfið börnum yngri en 2 ára þar sem upplýsingar um öryggi og verkun lyfsins hjá þessum aldurshóp liggja ekki fyrir.

Notkun annarra lyfja samhliða MEPACT

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta gildir einnig um lyf sem fengin eru án lyfseðils. Það er sérstaklega mikilvægt að segja læknum þínum frá því ef þú ert að taka lyf sem innihalda eitthvað af eftirfarandi virku efnum:

- ciclosporin, tacrolimus, notað eftir líffæraflutning til að koma í veg fyrir höfnun á ígrædda líffærinu, eða ónæmisbælandi lyf sem notuð eru t.d. til að lækna sóríasis (húðsjúkdóm).
- bólgueyðandi verkjalyf önnur en stera eins og asetýlsalisýlsýra, ibuprofen eða diclofenac, sem notuð eru við höfuðverk, hita eða verkjum. Þú mátt ekki nota MEPACT með stórum skammti af bólgueyðandi verkjalyfjum.
- barkstera, notaðir til að meðhöndla bólgur, ofnæmi eða astma. Forðast ætti reglulega notkun barkstera samtímis MEPACT því það gæti haft áhrif á verkunarhátt lyfsins.

Það er mælt með því að skilja að gjafartíma MEPACT og doxorubicin eða annarra lyfja, ef þau eru notuð í sömu lyfjameðferð.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

MEPACT hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum. Því ætti ekki að nota MEPACT meðan á meðgöngu stendur né hjá konum á barneignaraldri án þess að nota virkar getnaðarvarnir.

Þú ættir að nota virkar getnaðarvarnir ef þú notar MEPACT.

Það er ekki vitað hvort að MEPACT fari í móðurmjólkina. Ef þú ert með barn á brjósti, þá ættir þú að ræða við lækinn þinn.

Akstur og notkun véla

Sumar mjög algengar og algengar aukaverkanir MEPACT-meðferðarinnar (eins og sundl, svimi, þreyta og óskýr sjón) geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

MEPACT inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á MEPACT

Skammtur og tímalengd meðferðar

MEPACT er aðeins gefið undir eftirliti sérfræðilæknis.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur af MEPACT er 2 mg mifamurtid/m² líkamsyfirborðs. Það verður gefið þér tvisvar í viku (með að minnsta kosti þriggja daga millibili) fyrstu 12 vikurnar, síðan einu sinni í viku næstu 24 vikurnar.

Áætlunin fyrir MEPACT-meðferðina þína er hægt að aðlaga að lyfjameðferðaráætlun þinni. Það er ekki nauðsynlegt að grípa fram í áætlun þína á MEPACT, ef lyfjameðferðinni þinni er frestað. Þú átt að ljúka 36 vikum (9 mánuðum) af meðferðinni með MEPACT án rofs.

Hvernig nota á MEPACT

Frostþurrkaða duftið hefur verið blandað sem vökvadreifu, síað með því að nota síuna sem fylgir með og þynnt út fyrir notkun. MEPACT er síðan gefið beint í æð (í bláæð) sem tekur rúmlega 1 klukkustund. Þetta er gert af læknum þínum eða hjúkrunarfræðingi, sem einnig mun fylgjast með þér þann tíma. Þú þarft ekki að leggjast inn á sjúkrahús til að fá MEPACT. Það er líka hægt að gefa það göngudeildarsjúklingum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þú gætir upplifað ákafari aukaverkanir, þar á meðal hita, kuldahroll, þreytu, ógleði, uppköst, höfuðverk og of háan blóðþrýsting eða of lágan blóðþrýsting. Ef ofskömmun á sér stað, hafðu samband við lækni eða næsta sjúkrahús.

Ef hætt er að nota MEPACT

Þú skalt ekki hætta meðferð með MEPACT áður en henni lýkur án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur MEPACT valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Stór hluti sjúklinga upplifir kuldahroll, hita og þreytu, sérstaklega við fyrstu gjöf MEPACT. Þessar aukaverkanir eru venjulega mildar eða hóflegar og skammvinnar og getur lækinn þinn venjulega meðhöndlað þær, t.d. með paracetamol við hita.

MEPACT meðferð getur oft valdið magavandamálum, svo sem ógleði, uppköstum og minnkaðri matarlyst, þegar notað er samhliða krabbameinsmeðferð.

Hafðu samband við lækinn þinn **þegar í stað**:

- ef þú hefur viðvarandi hita eða kuldahroll meira en 8 tíma eftir skammt af MEPACT, vegna þess að þetta geta verið einkenni um smit, eða
- ef þú upplifir útbrot eða átt í erfiðleikum með öndun (másar), eða
- ef þú finnur fyrir magavandamálum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hiti, skjálfti/nötur, veikleiki, þreyta eða almenn óþægindi
- ógleði og/eða uppköst, niðurgangur eða hægðatregða
- höfuðverkur eða sundl
- hraður hjartsláttur
- hár eða lágur blóðþrýstingur
- engin matarlyst
- sviti
- verkur, þar á meðal almennur verkur, verkur í vöðvum og/eða liðum og bakverkur, brjóstverkur, verkur í kviðarholi, handlegg eða fæti
- hósti, öndunarerfiðleikar eða hröð öndun
- lágur líkamshiti
- fækkun rauðra blóðkorna

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blár litur á vef eins og hörundi eða tannholdi vegna of lítills súrefnis
- merkjanleg aukning í tíðni eða mátt hjartsláttar
- bólga á handleggjum eða fótum eða önnur bólga
- óþægindi í brjósti
- ólga í maga, minni matarlyst eða þyngdartap
- roði á stungustað eða umhverfis æðalegg, bólga, smit eða önnur staðbundin svörun
- útbrot eða roði, bólgur hörundsins, kláði, húðþurrkur, skammvinnur roði eða fülleitt útlit
- bólgur hörunds, sina, vöðva og annarra vefja sem halda uppi líkamsbyggingunni
- æðabólga
- verkur í ofanverðum maga eða verkur í bringu; verkur í neðanverðum kvið eða uppþemba; meltingartruflanir eða verkur í lifur
- annar verkur, þar á meðal verkur í hálsi, öxlum, nára, beinum og kverkum; sársauki eftir aðgerð
- vöðvakrampi eða -stífleiki
- kuldatilfinning
- þreytutilfinning, svefnhöfgi eða syfja
- bruni, stingandi-/svíðandi tilfinning, minnkandi næmi á skynjun eða skynjun án áreitiss
- ósjálfráðar skjálftahreyfingar
- þurrkur
- lág þéttni kalíums í blóði
- slímhúðarbólga
- bólga eða sársauki í nefi, kverkum eða koki
- sýkingar í efri hluta öndunarfæra (eins og kvef) eða þvagfærum (eins og þvagblöðrusýking)
- víðtæk sýking
- áblásturssótt (vírus-) sýking
- ákafur hósti, mäs eða áreynslumæði eða aukin mæði
- blóðspýting eða blóðnasir
- vökvi í lungum
- blóð í þvagi, erfið þvaglát með verkjum eða tíð þvaglát
- svefnerfiðleikar, geðdeyfð, kvíði eða rugl
- sundl
- eyrnahljómur
- óskýr sjón
- hárlos
- erfiðar, sársaukafullar tíðir
- heyrnarleysi
- fá hvít blóðkorn með eða án hita, fáar blóðflögur

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- óeðlileg vökvæðun umhverfis hjartað (gollurshússvökvi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á MEPACT

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasmiðanum og á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Óopnað hettuglas

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blönduð dreifa

Begar dreifunni hefur verið blandað í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn, geymdu við stofuhita (um það bil 20 °C – 25 °C) og notaðu innan 6 klst.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við sýnilegar skemmdir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

MEPACT inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mifamurtid. Eitt hettuglas inniheldur 4 mg mifamurtid. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifunni 0,08 mg af mifamurtid.

Önnur innihaldsefni eru 1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glýseró-3-fosfókólín (POPC),

1,2-Dioleoyl-sn-glýseró-3-fosfó-L-serín mónónatríumsalt (OOPS). Sjá kafla 2 MEPACT inniheldur natríum

Lýsing á útliti MEPACT og pakkningastærðir

MEPACT er hvítt til beinhvítt einsleitt þjappað duft eða stofn fyrir innrennislisþykkni, ördreifa.

MEPACT fæst í öskju sem inniheldur

- Eitt 50 ml hettuglas með gráum nútýltappa, álinnsigli og plast smelluloki.
- Ein dauðhreinsuð sía fyrir MEPACT fylgir í þynnu.

Markaðsleyfishafi:

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spann

Framleiðandi:

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjo 7b, Parc Tecnològic del Vallès

08290 Cerdanyola del Vallès

Spann

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Esteve Pharmaceuticals BV/SRL

België /Belgique/Belgien

adgdegroote@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

adgdegroote@external.esteve.com

Česká republika

Akacia Group, s.r.o.

Tel: +420 220 610 491

Magyarország

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Danmark

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Malta

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

Κύπρος

SPECIALTY THERAPEUTICS IKE
Τηλ.: +30 2130233913

Latvija

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

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar fyrir undirbúning á MEPACT fyrir innrennsli í bláæð

Efni sem fylgir hverjum pakka -

- 1 hettuglas af MEPACT (mifamurtid)
- 1 sía fyrir MEPACT

Efni sem þarf að nota en fylgir ekki með -

- 9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) stungulyf, lausn, 100 ml poki
- 1 einnota 60 eða 100 ml dauðhreinsuð sprauta með luer lock
- 2 miðlungsstórar (18) dauðhreinsaðar nálar til innspýtingar

Mælt er með því að blöndun á lípósómaupplausninni sé framkvæmd í lagstreymisskáp og með dauðhreinsuðum hönskum og með því að nota smitgátartæknina.

Leyfa skal frostþurrkaða duftinu að ná um það bil 20 °C – 25 °C hita fyrir blöndun, síun með meðfylgjandi síu og þynningu. Þetta ætti að taka um það bil 30 mínútur.

1. Fjarlægja skal lokið á hettuglasinu og hreinsa tappann með því að nota sprittklút.
2. Taka skal síuna úr þynnupakkningunni og fjarlægja lokið af síubroddinum. Síðan skal stinga broddinum í gegnum skilrúm hettuglassins þangað til hann er á réttum stað. Ekki skal fjarlægja tengilok síunnar að svo stöddu.
3. 100 ml natríumklóríð, 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn í innrennslispoka, nál og sprautu skal taka út úr pakkningunum (fylgir ekki með pakkanum).
4. Strjúka skal sprittklút yfir svæðið á 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð-innrennslispokanum, þar sem stinga á nálinni í gegn.
5. Með því að nota nálina og sprautuna ætti að taka úr pokanum 50 ml af natríumklóríð, 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
6. Eftir að hafa fjarlægt nálina frá sprautunni, ætti sprautan að vera fest við síuna með því að opna tengilok síunnar (mynd 1).



Mynd 1

7. 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausninni er bætt út í hettuglasið með hægum og ákveðnum þrýstingi ofan á sprautustimpilinn. **Það má ekki fjarlægja síuna og sprautuna frá hettuglasinu.**
8. Það ætti að leyfa hettuglasinu að standa óhreyfðu í 1 mínútu til að tryggja nægjanlega upplausn á þurru efniinu.
9. **Síðan skal hrista hettuglasið vandlega í 1 mínútu með síuna og sprautuna festa við hettuglasið.** Lípósóm myndast sjálfkrafa meðan á þessu stendur (mynd 2).



Mynd 2

10. Hægt er að taka þann skammt sem óskað er eftir úr hettuglasinu með því að hvolfa því og draga sprautustimpilinn hægt aftur (mynd 3). Hver ml af blandaðri upplausn inniheldur 0,08 mg mífamurtid. Það magn af upplausn sem á að taka sem skammtamagn er reiknað á eftirfarandi hátt:

Magn sem á að taka = $[12,5 \times \text{útreiknaður skammtur (mg)}]$ ml

Eftirfarandi tafla fylgir með til hagræðingar:

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



Mynd 3

11. Síðan skal fjarlægja sprautuna frá síunni og koma nýrri nál fyrir á sprautunni sem inniheldur dreifuna. Svæðið fyrir inngjöfina ætti að vera hreinsað með grisju vættri úr alkóhóli og upplausninni í sprautunni komið fyrir í upphaflega pokanum sem inniheldur það sem eftir er af 50 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn (mynd 4).



Mynd 4

12. Pokanum skal snúa varlega til að blanda upplausnina.
13. Auðkenni sjúklingsins, tími og dagsetning skal skráð á merkimiða á pokanum sem inniheldur blönduðu, síuðu og þynntu lípósómadreifuna.
14. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 6 tíma við stofuhita (milli um það bil 20 °C – 25 °C).
15. Frá örverufræðilegu sjónarmiði er ráðlagt að nota lyfið þegar í stað. Ef það er ekki notað þegar í stað, er geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda. Geymslutími skyldi ekki vera lengri en 6 klst. við stofuhita.

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.