

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

MEPACT 4 mg trab għal konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett wieħed fih 4 mg ta' mifamurtide*.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' suspensjoni fil-kunjett ikun fih 0.08 mg ta' mifamurtide.

*analogu kompletament sintetiku ta' component tal-ħajt taċ-ċellula ta' Mycobacterium sp

Għal-lista sħiħa ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni.

Trab jew trab ċatt abjad għal abjad imdennes omoġenu.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

MEPACT huwa indikat għat-tfal, adoloxxenti u adulti żgħażaġh għat-trattament ta' osteosarkoma mhux metastatika ta' grad għoli u risettibbli wara risezzjoni kirurgika li tkun sħiħa u makroskopika. Huwa jintuża f'kombinazzjoni ma' kimoterapija b'medicini multipli wara l-operazzjoni. Is-sigurtà u l-effikaċja ġew evalwati fi studji ta' pazjenti ta' età bejn sentejn u 30 sena f'dijanjożi inizzjali (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'mifamurtide għandha tinbeda u tkun sorveljata minn tobba speċjalisti esperjenzati fid-dijanjożi u l-kura ta' osteosarkoma.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' mifamurtide għall-pazjenti kollha hija 2 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Għandha tiġi mogħtija bħala terapija addizzjonali wara r-risezzjoni: darbtejn fil-ġimgħa ta' l-anqas bi 3 ijiem bogħod minn xulxin għal 12 –il ġimgħa, segwita minn trattamenti ta' darba fil-ġimgħa għal 24 ġimgħa oħra għal total ta' 48 infużjoni għal 36 ġimgħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Adulti > 30 sena

Ħadd mill-pazjenti trattati fl-istudji ta' osteosarkoma kienu ta' 65 jew aktar u fl-istudju randomised tal-fażi III, pazjenti sa 30 sena biss kienu inkluzi. Għalhekk, ma hemmx biżżejjed dejta sabiex jiġi rakkomandat l-użu ta' MEPACT f'pazjenti ta' > 30 sena.

Indeboliment renali jew epatiku

M'hemm l-ebda effetti klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' mifamurtide f'indeboliment ħafif għal moderat tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina (CrCL) ≥ 30 mL/min) jew epatiku (Child-Pugh klassi A jew B); għalhekk, aġġustamenti fid-doża mhumiex meħtieġa għal dawn il-pazjenti. Madankollu, minħabba li l-varjabilità fil-farmakokinetika ta' mifamurtide hija akbar f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (ara Sezzjoni 5.2), u s-sigurtà f'pazjenti

b'indeboliment epatiku moderat hija limitata, huwa rakkomandat li għandu jkun hemm kawtela meta jingħata mifamurtide lill-pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Billi m'hemmx tagħrif farmakokinetiku ta' mifamurtide disponibbli f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku sever, huwa rakkomandat li għandu jkun hemm kawtela meta jingħata mifamurtide lil dawn il-pazjenti. Sorveljanza kontinwa tal-funzjoni tal-kliwi u l-fwied hija rakkomandata jekk mifamurtide jintuża wara t-kompliġa tal-kimoterapija sakemm it-terapija kollha hija kompluta.

Popolazzjoni pedjatrika < 2 snin

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' mifamurtide fit-tfal minn età 0 sa 2 snin ma ġewx determinati. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

MEPACT jiġi mogħti b'infużjoni fil-vina fuq perijodu ta' siegħa.

MEPACT **m'għandux** jingħata bħala injezzjoni bolus.

Għal aktar istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni, l-iffiltrar bl-użu ta' filtru pprovdut u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti, ara s-sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1

Użu konkurrenti ma' ciclosporin jew inibituri calcineurin ohrajn (ara sezzjoni 4.5).

Użu konkurrenti ma' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, inibituri taċ-ċikloossigenaġi) f'doża għolja (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sitwazzjoni perikoluża respiratorja

F'pazjenti bi storja ta' aźma jew xi mard pulmonari ostruttiv kroniku, l-għoti ta' bronchodilators fuq bażi profilattika għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni. Żewġ pazjenti b'aźma pre-eżistenti żviluppaw sitwazzjoni perikoluża respiratorja ħafifa għal moderata assoċjata mal-kura (ara sezzjoni 4.8). Jekk issehh reazzjoni respiratorja severa, l-għoti ta' mifamurtide għandu jitwaqqaf u tinbeda kura addattata.

Newtropsenja

L-għoti ta' mifamurtide kien kominement assoċjat ma' newtropsenja ta' qasir żmien, ġeneralment meta użat flimkien mal-kimoterapija. Episodji ta' deni newtropseniku għandhom ikunu sorveljati u mmaniġġati b'mod addattat. mifamurtide jista' jingħata waqt perijodi ta' newtropsenja, iżda deni sussegwenti attribwit għall-kura għandu jkun issorveljat mill-qrib. Deni u tertir ta' bard li jippersistu għal iktar minn 8 sigħat wara l-għoti ta' mifamurtide għandhom ikunu evalwati għal sepsis possibbli.

Reazzjoni infjammatorja

Assoċjazzjoni ta' mifamurtide ma' sinjali ta' rispons infjammatorju bi provi, inklużi perikarditis u pluritis ma kienux komuni. Huwa għandu jintuża bil-kawtela f'pazjenti bi storja ta' mard awtoimmuni, infjammatorju jew mard tal-kollagen ieħor. Waqt l-għoti ta' mifamurtide, il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati għal sinjali u sintomi mhux tas-soltu, bħal ma huma artrite jew sinovite, sugġesstivi ta' reazzjonijiet infjammatorji mhux ikkontrollati.

Disturbi kardjovaskulari

Pazjenti bi storja ta' trombozi venuża, vaskulite jew disturbi kardjovaskulari mhux stabbli għandhom ikunu sorveljati mill-qrib waqt l-ghoti ta' mifamurtide. Jekk is-sintomi jippersistu jew ikunu sejrin għall-agħar, l-ghoti għandu jkun ittardjat jew imwaqqaf. Emorragija kienet osservata f'annimali f'doži għoljin hafna. Dawn mhumiex mistennjin fid-doża rakkomandata, madankollu sorveljanza tal-parametri tat-tagħqid tad-demm wara l-ewwel doża u darb' oħra wara diversi doži hija rakkomandata.

Reazzjonijiet allergiċi

Xi kultant reazzjonijiet allergiċi ġew assoċjati ma' kura b' mifamurtide, inklużi raxx, qtugħ ta' nifs u ipertensjoni grad 4 (ara sezzjoni 4.8). Jista' jkun diffiċli li tagħraf reazzjonijiet allergiċi minn reazzjoni infjammatorji esagerati, iżda l-pazjenti għandhom ikunu sorveljati għal sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi.

Tossiċità gastrointestinali

Dardir, rimettar u telf ta' aptit huma reazzjonijiet avversi verament komuni għal mifamurtide (ara sezzjoni 4.8). Tossiċità gastrointestinali tista' tkun imharrxa meta mifamurtide jintuża f'kombinazzjoni ma' kimoterapija f'doża għolja, b'medicini multipli u kienet assoċjata b' zieda fl-użu ta' nutriment parenterali.

MEPACT fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Saru studji limitati tal-interazzjoni ta' mifamurtide mal-kimoterapija. Għalkemm dawn l-istudji mhumiex konklussivi, ma hemm l-ebda evidenza ta' interferenza ta' mifamurtide mal-effetti kontra t-tumur tal-kimoterapija jew viċi versa.

Huwa rakkomandat li tissepara l-hiniet tal-ghoti ta' mifamurtide u doxorubicin jew prodotti mediċinali lipofiliċi oħrajn jekk jintużaw fl-istess reġimen ta' kimoterapija.

L-użu ta' mifamurtide flimkien ma' ciclosporin u inibituri ta' calcineurin oħrajn huwa kontraindikati minhabba l-effett ipotezzat tagħhom fuq il-makrofaġi tal-milsa u l-funzjoni fagoċitika mononukleari (ara sezzjoni 4.3).

Ukoll, intwera in vitro li NSAIDs (inibituri taċ-ċikloossigenaži) f'doża għolja jistgħu jimblokkaw l-effett li jattiva l-makrofaġi ta' mifamurtide lipożomali. Għaldaqstant l-użu ta' NSAIDs f'doża għolja huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba li mifamurtide jaħdem permezz ta' stimolazzjoni tas-sistema immuni, l-użu kroniku jew ta' rutina ta' kortikosteroidi għandu jiġi evitat waqt il-kura b' mifamurtide.

Studji ta' interazzjoni in vitro urew li mifamurtide lipożomali u mhux-lipożomali ma jimpedixx l-attività metabolika ta' ċitokroma P450 f'mikrosomi tal-fwied uman ippuljati. Mifamurtide lipożomali u mhux-lipożomali ma jinduċux l-attività metabolika jew it-traskrizzjoni ta' P450 f'kulturii primarji ta' epatoċiti umana li għadhom kif ġew iżolati. Mifamurtide għaldaqstant mhuwiex mistenni li jkollu effett reċiproku mal-metabolizmu ta' sustanzi li huma sottostrati taċ-ċitokroma epatika P450.

Fi studju kbir ikkontrollat randomised, mifamurtide użat fid-doża u l-iskeda rakkomandata ma' prodotti mediċinali oħrajn li għandhom tossiċitajiet renali (cisplatin, ifosfamide) jew epatiċi

(methotrexate, ifosfamide f' doża għolja) ma jharrxux dawn it-tossiċitajiet u ma kien hemm l-ebda hteġa biex tiġi aġġustata d-doża ta' mifamurtide.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm l-ebda dejta mill-użu ta' mifamurtide f'nisa tqal. Studji tal-annimali mhumiex suffiċjenti b'rispett ta' tossiċità riproduttività (ara sezzjoni 5.3). Mifamurtide mhux irrikmandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal u li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni effettiva.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk mifamurtide huwiex eliminat fil-ħalib uman. L-eliminazzjoni ta' mifamurtide fil-ħalib ma gietx studjata fl-annimali. Deċiżjoni fuq jekk tkompli/ma tkomplix it-treddigh jew tkompli/ma tkomplix it-terapija għandha ssir billi jittiehed f'kunsidrazzjoni l-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' terapija mifamurtide għall-mara.

Fertilità

Ma sarux studji dedikati tal-fertilità b'mifamurtide (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

MEPACT għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament, mejt, gheja u vista m'ajpra dehru bħala effetti mhux mixtieqa komuni ħafna jew komuni tal-kura b'mifamurtide.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Mifamurtide kien studjat bħala sustanza waħedha f'248 pazjent b'malinnitajiet fil-biċċa l-kbira avvanzati waqt studji single arm f'fażi bikrija. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti huma tkexxix, deni, gheja, dardir, takikardija u uġiġħ ta' ras. Ħafna mir-reazzjonijiet avversi komuni ħafna irrapportati kif jidher fit-tabella ta' sommarju segwenti jinħasbu li huma relatati mal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' mifamurtide (ara tabella 1). Il-maġġoranza ta' dawn l-effetti kienu rapportati bħala jew ħfief jew moderati.

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skond is-sistema tal-klassi tal-organi u frekwenza. Gruppi ta' frekwenza huma definiti skond il-konvenzjoni segwenti: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-Frekwenza	Reazzjoni avversa (terminoloġija preferita)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Sepsis, ċellulite, nażofaringite, infezzjoni fis-sit tal-kateter, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju tan-naħa ta' fuq, infezzjoni tal-passaġġi tal-awrina, faringite, infezzjoni b' <i>Herpes simplex</i>

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-Frekwenza	Reazzjoni avversa (terminoloġija preferita)
Neoplażmi beninji, malinji u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni	Ugħigh tal-kanċer
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni Ħafna	Anemija
	Komuni	Lewkopenija, tromboċitopenija, granulocitopenija, newtopenija bid-deni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Anoressja
	Komuni	Deidratazzjoni, ipokalemija, tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Stat ta' konfużjoni, depressjoni, insomnija u anzjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras, sturdament
	Komuni	Paraesthesia, hypoaesthesia, roġħda, ħedla tan-nġhas, letargija
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Vista mċajjpra
Disturbi fil-widnejn u tas-sistema labirintika	Komuni	Vertigo, Tinnitus, Telf tas-smiġħ
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna	Takikardija
	Komuni	Ċjanozi, palpitazzjonijiet
	Mhux magħruf	Effużjoni perikardjali
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Ipertensjoni, ipotensjoni
	Komuni	Flebite, fwawar, bjuda
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Dispnea, takipnea, soġħla
	Komuni	Ħruġ ta' likwidu mill-plewra, dispnea mħarrxa, soġħla produttiva, haemoptysis, tharħir, epistassi, exertional dyspnoea, kongestjoni fis-sinus, kongestjoni fl-imnieher, ugħigh faringolarinġejali
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Rimettar, dijarea, stitikezza, ugħigh addominali, dardir
	Komuni	Ugħigh addominali tan-naħa ta' fuq, dispepsja, nefħa addominali, ugħigh addominali tan-naħa t'isfel
Disturbi epatobiljari	Komuni	Ugħigh epatiku
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Iperidrosi
	Komuni	Raxx, prurite, eritema, alopija, ġilda xotta
Disturbi muskoloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Mijaġġja, artaġġja, ugħigh fid-dahar, ugħigh fl-estremi
	Komuni	Spažmi tal-muskolu, ugħigh fl-ġhonq, groin pain, ugħigh fl-ġhadam, ugħigh fl-ispalla, ugħigh fil-ħajt tas-sider, eġħbusija muskoloskelettrika
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema awrinarja	Komuni	Ematurja, diżurja, pollakijurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Diżmenorreja
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	deni, tertir ta' bard, għeja kbira, ipotermja, ugħigh, malaise, astenja, ugħigh fis-sider

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-Frekwenza	Reazzjoni avversa (terminoloġija preferita)
	Komuni	Edima periferali, edima, infjammazzjoni tal-mukosa, eritema fis-sit tal-infuzjoni, reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni, uġiġh fis-sit tal-kateter, uġiġh fis-sider, thoss il-bard
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż
Proċeduri kirurġiċi u mediċi	Komuni	Uġiġh post-proċedurali

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

L-anemija kienet komunement hafna irrapportata meta mifamurtide jintuża flimkien ma' mediċini kimoterapewtiċi. Fi studju randomised ikkontrollat, l-inċidenza ta' malinnità majelojde (lewkemija majelojde akuta/sindrome majelodisplastiku) kien l-istess f'pazjenti li qed jirċievu MEPACT flimkien ma' kimoterapija bħal f'pazjenti li qed jirċievu kimoterapija biss (2.1%).

Disturbi tal-metabolizmu u nutrizzjonali

Anoressja (21%) kienet rappurtata komunement hafna fi provi ta' mifamurtide.

Disturbi fis-sistema nervuża

Konsistenti ma' sintomi ġenerilizzati oħrajn, disturbi tas-sistema nervuża komuni hafna kienu uġiġh ta' ras (50%) u sturdament (17%). Pazjent wieħed fl-istudju ta' fażi III esperjenzaw żewġ episodji ta' aċċessjoni ta' grad 4 waqt terapija ta' studju b'kimoterapija u mifamurtide. It-tieni episodju involva aċċessjonijiet grand mal multipli matul il-kors ta' ġranet. Trattamento b'mifamurtide tkompla għall-bqija tal-istudju mingħajr rikorrenza ta' aċċessjoni.

Disturbi fil-widnejn u tas-sistema labirintika

Għalkemm telf ta' smiġh jista' jkun attribwit għal kimoterapija ototossika, bħal cisplatin, mhuwiex ċar jekk MEPACT flimkien ma' kimoterapija b'mediċini-multipli tista' żżid it-telf ta' smiġh. Ġie osservat perċentawli oġhla ta' telf tas-smiġh oġġettiv u sogġettiv f'pazjenti li rċew MEPACT u kimoterapija (12% u 4%, rispettivament) fil-fażi III ta' l-istudju (ara s-sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-istudju) meta mqabbel ma' daww il-pazjenti li rċew kimoterapija biss (7% u 1%). Il-pazjenti kollha rċew doża totali ta' cisplatin ta' 480 mg/m² bħala parti mill-induzzjoni (neoaddizzjonali) tagħhom u/jew sistema ta' kimoterapija (addizzjonali) ta' żamma.

Disturbi fil-qalb u vaskulari

Takikardja hafifa-moderata (50%), ipertensjoni (26%) u ipotensjoni (29%) kienu komunement hafna irrapportati fi studji mhux kontrollati ta' mifamurtide. Inċident wieħed serju ta' trombożi sottoakuta kien irrapportat fi studji bikrin, iżda l-ebda grajjiet kardijaċi serji ma kienu assoċjati ma' mifamurtide fi studju ikkontrollat randomised kbir (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi respiratorji

Disturbi respiratorji, inklużi dispnea (21%), sogħla (18%) u takipnea (13%) kienu rrapportati komunement hafna, u 2 pazjenti b'ażma pre-eżistenti żviluppaw sitwazzjoni perikoluża respiratorja hafifa għal moderata assoċjata ma' kura MEPACT fi studju fażi II.

Disturbi gastrointestinali

Disturbi gastrointestinali kienu assoċjati frekwentement ma' għoti ta' mifamurtide, inklużi dardir (57%) u rimettar (44%) f'madwar nofs il-pazjenti, stitikezza (17%), dijarea (13%) u uġiġh addominali (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi tal-ġilda u ta' taħt il-ġilda

Hiperidrosis (11%) kienet komuni hafna f'pazjenti li rċew mifamurtide fi studji mhux kontrollati.

Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Ugħigh ta' grad baxx kien komuni hafna f'pazjenti li qed jirċievu mifamurtide, inkluża mijalgja (31%), ugħigh addominali (15%), ugħigh fl-estremità (12%) u artralġja (10%).

Disturbi generali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Il-maġġoranza ta' pazjenti esperjenzaw tertir ta' bard (89%), deni (85%) u għeja kbira (53%). Dawn huma tipikament hfiyf għal moderati, li qed jgħaddu fin-natura u generalment jirrispondu għall-kura li tnaqqas l-ugħigh (ngħidu aħna, paracetamol għad-deni). Sintomi ġenerilizzati oħrajn li huma tipikament hfiyf għal moderati u komuni hafna inkludew ipotermja (23%), malaise (13%), ugħigh (15%), astenja (13%) u ugħigh fis-sider (11%). Edima, dwejjjaq fis-sider, reazzjonijiet tas-sit lokali tal-infużjoni jew tal-kateter u 'sensazzjoni ta' bard' kienu inqas frekwentement irrapportati f'dawn il-pazjenti, l-iktar b'mard malinn ta' stadju avvanzat.

Investigazzjonijiet

Pazjent b'osteosarkoma fi studju ta' fażi II li kellhu livell tal-kreatinina għolja fir-reġistrazzjoni wera zieda fil-urea fid-demem u ta' kreatinina fid-demem li kienet assoċjata b'użu ta' mifamurtide.

Disturbi fis-sistema immuni

F'studju ta' fażi I, kien hemm rapport wiehed ta' reazzjoni allergika severa li sehhiet wara l-ewwel infużjoni ta' mifamurtide f'doża ta' livell 6 mg/m². Il-pazjent esperjenza roġħda, tertir, deni, dardir, rimettar, sogħla inkontrollabbli, qtugħ ta' nifs, xufftejn cyanotic, sturdament, dgħjufija, pressjoni baxxa, takikardja, pressjoni għolja u ipotermja li jwasslu għal twaqqif tal-istudju. Kien hemm ukoll rapport wiehed ta' reazzjoni allergika (pressjoni għolja) grad 4 fl-istudju ta' fażi III b'bzonn ta' kura fl-isptar (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla** f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Id-doża massima ttolerata fi-studji fażi I kienet 4-6 mg/m² b'varjabbiltà għolja ta' reazzjonijiet avversi. Sinjali u sintomi li kienu assoċjati ma' dozi iktar għoljin u/jew kienu li jillimitaw id-doża ma kienux ta' theddid għall-ħajja, u inkludew deni, tertir ta' bard, għeja kbira, dardir, rimettar, ugħigh ta' ras u ipo- jew ipertensjoni.

Voluntier adult b'saħħtu aċċidentalment irċieva doża waħda ta' 6.96 mg mifamurtide u esperjenza ipotensjoni ortostatika riversibbli marbuta mal-kura.

Fil-każ ta' tehid eċċessiv, huwa rakkomandat li tinbeda kura supportiva addattata. Miżuri supportivi għandhom jiġi bbażati fuq gwidi istituzzjonali u s-sintomi kliniċi li ġew osservati. Eżempji jinkludu paracetamol għad-deni, keshiet u ugħiegh ta' ras u anti-emetiċi (ħliief steroidi) għad-dardir u remettar.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, Immunostimulanti oħrajn, kodiċi ATC: L03AX15

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine, MTP-PE) huwa derivattiv kompletament sintetiku ta' muramyl dipeptide (MDP), l-iktar komponent stimulatorju immuni żgħir li jsehh naturalment ta' ċelluli tal-hitin minn Mycobacterium sp. Huwa għandu effetti immunostimulatorji simili bħal MDP naturali. MEPACT huwa formulazzjoni lipożomali speċifikament iddisinnjata għal targeting lill-makrofagi in vivo permezz ta' infużjoni fil-vina.

MTP-PE huwa lingant speċifiku ta' NOD2, riċettur misjub primarjament f' monoċiti, ċelloli dentritiċi u makrofagi. MTP-PE huwa attivatur qawwi ta' monoċiti u makrofagi. L-attivazzjoni ta' makrofagi umani b'mifamurtide huwa assoċjat mal-produzzjoni ta' ċitokini, inklużi l-fattur nekrozi tat-tumuri (TNF- α), interleukin-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8, u IL-12 u molekoli ta' adeżjoni, inklużi aniġeni-1 assoċjati mal-funzjoni tal-limfoċiti (LFA-1) u adeżjoni interċellulari tal-molekola-1 (ICAM-1). Monoċiti umani trattati *in vitro* qatlu ċelloli alloġeneji u awtologwi (inklużi melanoma, ovarji, tal-kolon u karċinoma renali), iżda ma kellhomx tossiċità lejn ċelloli normali.

Amministrazzjoni *in vivo* ta' b'mifamurtide rriżultat f'inibizzjoni ta' tkabbir ta' tumor fil-ġuridin u l-far użati bħala mudelli ta' metastazi tal-pulmun, tal-ġilda u tal-fwied u fibrosarkoma. Is-sopravivenza miżjuda u sinifikanti mingħajr il-mard ġie muri wkoll fit-trattament ta' osteosarkoma fil-klieb u ħemaġjosarkoma b'b'mifamurtide bħala terapija addizzjonali. Għadu mhux magħruf il-mekkaniżmu eżatt li bih l-attivazzjoni tal-b'mifamurtide f' monoċiti u makrofagi jwassal għal attività kontra t-tumuri f'annimali u umani.

Sigurtà u effikaċja klinika

Is-sigurtà ta' mifamurtide lipożomali ġiet assessjata f'iktar minn 700 pazjenti b'tipi u stadji diversi ta' kanċer u f'21 individwi adulti f'saħħithom (ara sezzjoni 4.8).

Fi studju randomised tal-fażi III ta' 678 pazjent (ta' bejn 1.4 xhur u 30.6 sena) grad għoli u risettibbli ta' osetosarkoma li għadu kemm jiġi dijanjostikat, iż-żjieda ta' l-aġġuvant b'mifamurtide mal-kimoterapija (jew doxorubicin ċisplatin u methotrexate flimkien ma' jew mingħajr ifosfamide), naqqas b'mod sinifikanti s-sopravivenza globali ta' 6 snin u rriżulta fi tnaqqis relattiv tar-riskju tal-mewt b'28% ($p = 0.72$ [95% intervall ta' kunfidenza (CI): 0.53, 0.97]).

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tal-prevalenza tal-marda, tfal u żgħażaġh ġew studjati fil-prova kruċjali. Madankollu, m'hemm l-ebda analiżi għall-effikaċja tas-sottogrupp speċifika disponibbli għal pazjenti li jkollhom < 18-il sena u ≥ 18 -il sena.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' mifamurtide ġew karatterizzati f'individwi adulti u b'saħħithom wara infużjoni fil-vini ta' 4 mg u f'pazjenti pedjatriċi u adulti b'osteosarkoma wara infużjoni fil-vini ta' 2 mg/m².

F'21 persuna adulta u b'saħħitha mifamurtide ġiet imneħħija malajr mis-serum (minuti) b'*half-life* ta' 2.05 ± 0.40 siegħat, b'riżultat ta' konċentrazzjoni baxxa ħafna ta' mifamurtide totali (lipożomali u libera) fis-serum. Iż-żona taħt il-kurva medja (AUC) kienet ta' 17.0 ± 4.86 h x nM u C_{max} (konċentrazzjoni massima) kien 15.7 ± 3.72 nM.

F'28 pazjent b'osteosarkoma ta' bejn 6 u 39 sena il-konċentrazzjonijiet ta' mifamurtide totali (liposomali u ħielsa) fis-serum naqsu malajr b'*half-life* medja ta' 2.04 ± 0.456 siegħat. It-tneħħija

ta' BSA-normalizzati u l-half-life kienu simili madwar l-firxa tal-età u konsistenti ma' dak determinat f'individwi adulti u b'saħħithom, tappoġġja d-doża rakkomandata ta' 2 mg/m².

Fi studju separat f' 14 –il pazjent, il-kurvaturi medji ta' serum f'koncentrazzjoni-żmien ta' mifamurtide totali u libera li kienu evalwati wara l-ewwel infużjoni ta' b'mifamurtide u wara l-aħħar infużjoni 11 jew 12 –il ġimgħa wara, kienu kważi superimpożibbli u l-medja ta' valuri AUC tal-mifamurtide wara l-ewwel u l-aħħar infużjoni kienu simili. Dawn id-dejta indikaw li la mifamurtide totali u lanqas ħieles ma akkumulaw waqt il-perijodu ta' kura.

Fis-6 siegħa wara injezzjoni ta' liposomi radju-ittikkettjati li fihom 1 mg mifamurtide, instabet radjuattivita fil-fwied, milsa, nażofaringi, tirojde, u, inqas sa ċertu punt, fil-pulmun. Il-liposomi kienu phagocytosed minn ċelluli tas-sistema retikuloendoteljali. Fi 2 minn 4 pazjenti b'metastasi fil-pulmun, ir-radjuattivita kienet assoċjata ma' metastasi fil-pulmun.

Il-metaboliżmu ta' MTP-PE liposomal ma ġiex studjat fil-bnedmin.

Wara injezzjoni ta' liposomi radju-ittikkettjat u li fihom mifamurtide, il-medja tal-half-life ta' materjal radju-ittikkettjat kienet biphasic b'fazi α ta' madwar 15-il minuta u half-life terminali ta' madwar 18-il siegħa.

Popolazzjoni speċjali

Indeboliment renali

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 4 mifamurtide wara infużjoni ta' siegħa ġol-vina ġew evalwati f'voluntiera adulti b'indeboliment ħafif (n = 9) jew moderat (n = 8) tal-kliwi u f'adulti b'saħħithom b'funzjoni renali normali (n = 16) mqabbla f'età, is-sess, u piż. Ma kien hemm ebda effett ta' insuffiċjenza renali ħafifa ($50 \text{ mL/min} \leq \text{tneħħija tal-kreatinina [CLcr]} \leq 80 \text{ mL/min}$) jew moderata ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$) fuq it-tneħħija tal-MTP-PE totali, meta mqabbel ma' dak osservat f'suġġetti adulti b'saħħithom b'funzjoni renali normali ($\text{CLcr} > 80 \text{ mL/min}$). Barra minn hekk, l-esponimenti sistemici ta' AUC minn żero sal-infinità (AUC_{inf}) ta' MTP-PE ħieles (mhux liposome assoċjat) fl-insuffiċjenza renali ħafifa jew moderata kienu jixbhu lil daww osservati f'individwi adulti b'saħħithom b'funzjoni renali normali.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 4 mg mifamurtide wara infużjoni ta' siegħa ġol-vina ġew evalwati f'voluntiera adulti b'indeboliment ħafif (Child Pugh klassi A; n = 9) jew moderat (Child-Pugh Klassi B; n = 8) tal-fwied u f'adulti b'saħħithom b'funzjoni epatika normali (n = 19) mqabbla f'età, is-sess, u piż. Ma kien hemm ebda effett ta' indeboliment tal-fwied ħafif fuq l-espożizzjoni sistemika (AUC_{inf}) tal-MTP-PE totali. Indeboliment tal-fwied moderat wasslet għal żieda żgħira fil AUC_{inf} tal-MTP-PE totali, bil-proporzjon medju ġeometriku inqas kwadrat (espress bħala %) għal indeboliment tal-fwied moderat b'referenza għall-grupp mqabbel tal-funzjoni normali tal-fwied jkun 119% (90% intervall tal-kunfidenza [CI]: 94.1%-151%). Varjabilità farmakokinetika kienet oghla fil-grupp b'indeboliment moderat tal-fwied (ko-effiċjenti tal-varjazzjoni fl-esponiment sistemiku [AUC_{inf}] kienet ta' 50% kontra < 30% fil-gruppi l-oħra tal-funzjoni tal-fwied).

Il-medja tal-half-lives tal-MTP-PE totali u ħieles fl-indeboliment tal-fwied ħafif kienu 2.02 sigħat u 1.99 sigħat, rispettivament, u kienu komparabbli ma' daww f'suġġetti b'funzjoni epatika normali (2.15 sigħat u 2.26 sigħat, rispettivament). Il-medja tal-half-lives tal-MTP-PE totali u ħieles f'indeboliment tal-fwied moderat kienu 3.21 sigħat u 3.15 sigħat, rispettivament. Barra minn hekk, il-medja ġeometrika tal-plażma AUC_{inf} ta' MTP-PE ħieles (mhux liposome assoċjat) f'indeboliment tal-fwied ħafif u moderat kienu 47% oghla mill-valuri korrispondenti fil-gruppi mqabbla b'funzjoni normali tal-fwied. Dawn il-bidliet ma tqisux li għandhom relevanza klinika billi d-doża massima tollerata (4-6 mg/m²) ta' mifamurtide hija 2-3 darbiet id-doża rakkomandata (2 mg/m²)

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi speċi sensitivi (fenek u kelb) id-doża ta' kuljum l-iktar għolja ta' mifamurtide lipożomali li ma kkaġunatx effetti avversi kienet 0.1 mg/kg, li tikkorrespondi għal 1.2 u 2 mg/m², rispettivament. Il-livell ta' l-ebda effett avvers għal mifamurtide fl-annimali ikkorresponda bejn wieħed u iehor għad-doża rakkomandata ta' 2 mg/m² għall-bnedmin.

Dejta minn studju ta' sitt xhur dwar injezzjonijiet fil-vina sa 0.5 mg/kg (10 mg/m²) mifamurtide jipprovdni 8- sa 19 –il darba margini ta' sigurtà ta' l-espożizzjoni kumulattiva għat-tossicità overta għad-doża klinika intiża fil-bnedmin. Effetti maġġuri tossiċi assoċjati ma' dawn id-dożi għolja u kumulattivi ta' kuljum ta' mifamurtide kienu fil-maġġoranza effetti farmakoloġiċi esagerati: deni, sinjali ta' reazzjoni infjammatorja qawwija manifestata bħala sinovite, bronkopneumonja, perikardite u nekrosi infjammatorja tal-fwied u l-mudullun. Il-ġrajjet segwenti kienu osservati wkoll: emorraġija u titwil tal-hinijiet ta' koagulazzjoni, infarti, bidliet morfoloġiċi fil-ħajt ta' arterji żgħar, edima u kongestjoni tas-sistema nervuża ċentrali, effetti kardjaċi minuri, u ffit iponatremija. mifamurtide ma kienx mutageniku u ma kkaġunax effetti teratoġeniċi fil-firien u l-fniek. Effetti ebrju-tossiċi kienu osservati biss f'livelli materni tossiċi.

Ma kien hemm l-ebda riżultati ta' tossicità ġenerali li ssuġġerew effetti ta' ħsara fuq organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa. Ma sarux studji speċifiċi li jindirizzaw il-funzjoni riproduttiva, tossicità perinatale u potenzjal karċinoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC)

1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine monosodium salt (OOPS)

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett ta' trab mhux miftuħa

3 snin

Suspensjoni rikostitwita

Stabbiltà kimika u fiżika giet murija għal 6 sigħat sa 25 °C.

Minn punto di vista mikrobijoloġiku, l-użu immedjat huwa rakkommandat.

Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu għall-użu tas-soluzzjoni rikostitwita, ffiltrata u mħallta ma għanhiex tkun itwal minn 6 sigħat f'25 °C. Tagħmlux fil-frigġ jew tiffriża s-soluzzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tippoteġi mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna tal-prodott mediċinali wara r-rikostituzzjoni, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 50 mL ta' ħġieġ ta' tip I b'tapp griż tal-lasktu butyl, siġill tal-aluminju u tapp flip-off, li fih 4 mg ta' mifamurtide.

Kull kartuna fiha 1 kunjett u 1 filtru sterili ta' użu ta' darba, non-piroġeniku għal MEPACT mogħti f'folja tal-PVC-grade.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

MEPACT għandu jiġi rikostitwit, iffiltrat bl-użu ta' filtru pprovdut u mħallat ukoll bl-użu ta' teknika aseptika, qabel l-ġhoti.

Kull kunjett għandu jkun rikostitwit b' 50 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' suspensjoni fil-kunjett fih 0.08 mg mifamurtide. Il-volum ta' sospensjoni rikostitwita li tikkorrispondi mad-doża kalkolata hija estratta mill-filtru pprovdut u mħallat ukoll ma' 50 mL soluzzjoni ta' sodju kloriku 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni skond l-istruzzjonijiet dettaljati muriġa hawn taħt.

Is-suspensjoni għall-infużjoni rikostitwita, iffiltrata u dilwita hija suspensjoni lipożomali opaka, ta' kulur abjad sa abjad jagħti fil-griż, omoġena, mingħajr frak viżibbli u mingħajr ragħwa u ċapep tal-lipidi.

Istruzzjonijiet għal preparazzjoni ta' MEPACT għal infużjoni fil-vina

Materjali pprovduti f'kull pakkett:

- MEPACT trab għal konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni (kunjett).
- Filtru għal MEPACT

Materjali meħtieġa iżda mhux ipprovduti:

- Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), borża ta' 100 mL
- Doża waħda 60 jew 100 mL f'siringa sterili b'għeluq tat-tip luer
- 2 labriet tal-injezzjoni sterili geġġ (18) ta' daqs medju

Huwa rakkomandat lit-tiswir tas-suspensjoni lipożomali għandha ssir f'laminar flow cabinet bl-użu ta' ingwanti sterili bl-użu ta' teknika aseptika.

It-trab lifolizzat għandu jiġi permess li jilhaq temperatura bejn madwar 20 °C – 25 °C qabel ir-rikostituzzjoni, iffiltrar bl-użu ta' filter ipprovdut u taħlit. Dan għandu jieħu madwar 30 minuta.

1. L-għatu tat-tarf tal-kunjett għandu jitneħħa u t-tapp imnaddaf permezz tal-użu ta' pad bl-alkoħol.
2. Il-filtru għandu jitneħħa mill-blister pack, u l-għatu tat-tarf jitneħħa mill-ponta tal-filtru. Il-ponta għandha mbgħad tidaħħal fis-septum tal-kunjett b'mod sod sakemm toqgħod f'potha. L-għatu tat-tarf tal-konnekter luer tal-filtru m'għandux jitneħħa f'dan il-hin.
3. Il-borża ta' 100 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), labra u siringa għandhom jitneħħew mill-pakkett (mhux ipprovduti fil-pakkett).
4. Is-sit tal-borża tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) fejn tkun sejra tiddaħħal il-labra għandu jintmesaħ b'pad bl-alkoħol.
5. Permezz tal-użu tal-labra u s-siringa, 50 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għandhom jingibdu mill-borża.
6. Wara li titneħħa il-labra mis-siringa, is-siringa għandha tiwaħħal mal-filtru billi jinfetaħ l-għatu tat-tarf tal-konnekter luer tal-filtru (stampa 1).



Stampa 1

7. Is-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), tiddaħħal fil-kunjett permezz ta' tniżżil bil-mod u sod tal-plaġer tas-siringa. **Il-filtru u s-siringa ma għandhomx jitnehhew mill-kunjett.**
8. Il-kunjett għandu jiġi miżmum wieqaf għal 1 minuta sabiex tiġi assicurata idrazzjoni sħiħa tas-sustanza niexfa.
9. **Il-kunjett għandha tiġi mhawwda tajjeb hafna għal minuta filwaqt li l-filtru u s-siringa jinżammu mwahhla.** Fl-istess hin il-lipożomi jiffurmaw spontanjament (stampa 2).



Stampa 2

10. Id-doża mixtieqa tista' tingħibed mill-kunjett billi taqleb il-kunjett u tiġbed lura bil-mod fuq il-plaġer tas-siringa (stampa 3). Kull mL ta' suspensjoni rikostitwita fiha 0.08 mg mifamurtide. Il-volum tas-suspensjoni li jrid jiġibed għall-kwantitajiet tad-doża huwa kkalkulat kif ġej:

Volum li trid tiġbed = $[12.5 \times \text{doża kkalkulata (mg)}]$ mL

Għal konvenjenza, it-tabella ta' konkordanza segwenti hija pprovduta:

Doża	Volum
1.0 mg	12.5 mL
2.0 mg	25 mL
3.0 mg	37.5 mL
4.0 mg	50 mL



Stampa 3

11. Is-siringa għandha mbagħad titneħħa mill-filtru u labra ġdida tipogġa fuq is-siringa mimlija bis-suspensjoni. Is-sit tal-borża ta' injezzjoni għandha tiġi mimsuħa b'pad bl-alkoħol u s-suspensjoni fis-siringa għandha tiġi injettata fil-borża oriġinali li fiha l- 50 mL ta' sodium chloride li jibqa' 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (stampa 4).



Stampa 4

12. Il-borża għandha tiġi mcaqalqa bil-mod biex titħallat is-soluzzjoni.
13. L-identifikazzjoni tal-pazjent, il-hin u d-data għandhom jitpoġġew fuq it-tikketta ta' fuq il-borża li jkun fiha s-suspensjoni lipożomali rikonstitwita u dilwita.
14. Stabbiltà ta' użu kimika u fiżika għat murija għal 6 sigħat f'temperatura ambjentali (bejn madwar 20 °C – 25 °C).
15. Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien ta' hażna u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 6 sigħat fit-temperatura tal-kamra.
16. Abbażi tan-natura lipożomali tal-prodott, l-użu ta' sett tal-infużjoni b'filtru in-line waqt l-għoti mhuwiex rakkomandat.
17. Is-suspensjoni lipożomali tidahhal intravenużament fuq madwar siegħa.

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/502/001

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 6 Marzu 2009

Data tal-aħħar tiġdid: 20 Frar 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-PAKKETT TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

MEPACT 4 mg trab għal konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni
mifamurtide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett fih 4 mg ta' mifamurtide. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' suspensjoni fil-kunjett fih 0.08 mg ta' mifamurtide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC),
1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine monosodju melh (OOPS)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni
Pakkett ta' kunjett ta' trab, 1 filtru sterili ta'

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu fil-vina wara rikostituzzjoni, iffiltrar bl-użu ta' filtru pprovdut u mħallat ukoll.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tippoteġi mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/502/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

MEPACT 4 mg trab għal konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni
mifamurtide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett fiha 4 mg ta' mifamurtide. Wara rikostituzzjoni, kull mL ta' suspensjoni fil-kunjett fiha 0.08 mg ta' mifamurtide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC),
1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine monosodju melh (OOPS)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni
4 mg mifamurtide

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu fil-vina wara rikostituzzjoni, ffiltrar bl-użu ta' filtru pprovdut u taħlit ukoll.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tippoteġi mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Esteve Pharmaceuticals S.A.

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/502/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

MEPACT 4 mg trab għal konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni mifamurtide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum MEPACT u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tuża MEPACT
3. Kif għandek tuża MEPACT
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen MEPACT
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum MEPACT u għalxiex jintuża

MEPACT fih is-sustanza attiva mifamurtide, simili għall-komponent tal-hajt taċ-ċellula ta' ċerti batterji. Huwa jstimola s-sistema immuni tiegħek biex tgħin lill-ġismek joqtol ċelluli tat-tumur.

MEPACT huwa użat biex jittratta ostjosarkoma (kanċer ta' l-għadam) fi tfal, adoloxxenti u adulti żgħażaġh (bejn 2 u 30 sena). Huwa użat wara kirurgija sabiex jitneħħa tumor u flimkien ma' kimoterapija sabiex jinqatlu ċelloli kanċerogeni sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' kanċer milli jerga' jtifacča.

2. X'għandek tkun taf qabel tuża MEPACT

Tużax MEPACT

- jekk inti allergiku/a għal mifamurtide għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tiehu medicini li fihom ciclosporin jew inibituri oħra ta' calcineurin jew dozi għoljin ta' medicini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) (ara "Użu ta' medicini oħrajn" hawn taht).

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża MEPACT:

- jekk għandek jew kellek problemi tal-qalb jew arterji u vini jew emboli (trombozi), tnixxija ta' demm (emoragġija) jew infjammazzjoni tal-vini (vasculitis). Inti għandek tkun sorveljat iktar mill-qrib meta tingħata kura MEPACT. Jekk għandek sintomi li jdumu jew sejr in għall-aġar, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek, peress li l-għoti ta' MEPACT jista' jehtieg li jkun ittardjat jew imwaqqaf.
- jekk għandek storja ta' aźma jew disturbi oħrajn tat-tehid tan-nifs. Qabel tuża MEPACT, għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek jekk għandekx tiehu medicina għall-aźma tiegħek meta tuża MEPACT.
- jekk għandek storja ta' mard infjammatorju jew awtoimmuni jew jekk kont ikkurat bil-kortikosterojdi jew medicini oħrajn li jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.
- jekk għandek xi reazzjonijiet allergiċi għal xi medicini bħal raxx, qtugħ ta' nifs u pressjoni għolja tad-demm. Jekk is-sintomi jaggravaw, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek, għax dawn setgħu kienu kkawżati minn MEPACT.

- jekk għandek problemi fl-istonku bħal dardir, rimettar u nuqqas ta' aptit. Jekk il-problemi tiegħek jiżiedu, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek, għax dawn setgħu kienu kkawżati b'MEPACT meta użat ma' kimoterapija.
- jekk tiżviluppa bard jew tregħid, jew tħossok shun. Għandek tiehu temperatura tiegħek għaliex jista' jkollok id-deni. Deni b'għadd ta' ċelluli bojod tad-dem baxxi (newtopenija) jista' jkun sinjal ta' infezzjoni serja.

Informazzjoni dettaljata dwar it-twissijiet u prekawzjonijiet relatati ma' effetti sekondarji li jistgħu jsejtnu waqt li qed tiehu l-medicina hija pprezentata fit-taqsima 4.

Tfal

M'għandekx tagħti din il-medicina lit-tfal taħt l-età ta' sentejn minhabba li informazzjoni dwar kemm hi sikur u kif din il-medicina taħdem tajjeb mhix disponibbli għal dan il-grupp ta' età.

Medicini ohra u MEPACT

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra. Dawn jinkludu medicini li jistgħu jinkisbu mingħajr riċetta. Huwa importanti b'mod speċjali li tinforma lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu medicini li fihom xi waħda mis-sustanzi attivi li ġejjin:

- ciclosporin, tacrolimus, użati wara trapjant sabiex jiġi evitat ir-riġettar ta' organi trapjantati, jew immunosuppressanti ohrajn użati e.g. għat-trattament tal-psorijażi (marda tal-ġilda).
- medicini anti-infjammatorji mhux sterojdali (NSAIDs), bħal acetylsalicylic acid, ibuprofen, jew diclofenac, użati għat-trattament ta' uġiegh ta' ras, deni jew uġiegh. Ma għandekx tuża MEPACT b'dożi għoljin ta' NSAIDs.
- kortikosteroidi, użati għat-trattament ta' infjammazzjonijiet, allergiji jew azzma. Użu regolari ta' kortikosteroidi għandu jiġi evitat meta jintuża MEPACT għaliex dan jista' jaffettwa l-mod kif taħdem il-medicina.

Huwa rakkomandat li tissepara l-hinijiet tal-għoti ta' MEPACT u doxorubicin jew medicini ohrajn jekk jintużaw fl-istess reġimen ta' kura bil-kimoterapija.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

MEPACT ma giex ittestjat f'nisa tqal. Għaldaqstant, MEPACT m'għandux jintuża waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhumix qed jużaw kontraċezzjoni effettiva.

Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva jekk qed tiġi trattat b'MEPACT.

Mhuwix magħruf jekk MEPACT jgħaddix fil-ħalib tal-bniedem. Jekk qed tredda' għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ftit effetti sekondarji komuni hafna u komuni tat-trattament MEPACT (bħal sturdament, mejt, ghejja u vizjoni mċajpra) jistgħu jaffettwaw il-kapaċità ta' sewqan u użu ta' magni.

MEPACT fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożagg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża MEPACT

Doża u tul tal-kura

MEPACT se jingħata biss taħt is-supervizjoni ta' tabib speċjalista. Dejjem għandek tuża din il-medicina eżattament kif qallek it-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' MEPACT hija ta' 2 mg mifamurtide/m² erja tas-superfiċje korporali. Din tinghatalek darbtejn fil-gimgha (mill-inqas 3 ijiem bogħod minn xulxin) għall-ewwel 12-il gimgha, wara darba fil-gimgha għal 24 gimgha oħra.

L-iskeda ta' trattamenti MEPACT jistgħu jiġu aġġustati sabiex jiffittjaw fl-iskeda tal-kimoterapija. Ma huwiex meħtieġ li tiġi interrotta l-iskeda ta' MEPACT jekk il-kimoterapija tiġi ttardjata; għandek tkompli 36 gimgha (9 xhur) ta' trattament b'MEPACT mingħajr interruzzjoni.

Kif jinghata MEPACT

It-trab imnixxef bil-ksieħ għandu jiġi rikostitwit f' suspensjoni likwida, ffiltrata bl-użu ta' filtru pprovdut u mhallta wkoll qabel l-użu. MEPACT imbagħad jinghata direttament fil-vina tiegħek (intravenuż) fuq madwar siegħa. Dan isir mit-tabib tiegħek jew infermiera, li se jissorveljak ukoll matul dak il-hin. Ma għandekx bżonn tiġi ospitalizzat biex tirċievi MEPACT. Jista' jiġi amministrat bħala outpatient.

Jekk tuża MEPACT aktar milli suppost

Jekk tesperjenza effetti sekondarji iktar severi, inklużi deni, tertir tal-bard, għeja kbira, dardir, rimettar, uġiġh ta' ras u pressjoni għolja jew baxxa tad-demmm. Fil-każ ta' teħid eċċessiv bħal dan, ikkuntattja t-tabib tiegħek jew l-eqreb spjar.

Jekk tieqaf tuża MEPACT

Ma għandekx twaqqaf il-kura b'MEPACT qabel tispicċa l-kors ta' kura mingħajr ma l-ewwel tiddiskuti mat-tabib tiegħek. Jekk għandek xi mistoqsijiet oħrajn dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, MEPACT jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Il-maġġoranza tal-pazjenti jesperjenzaw tertir ta' bard, deni u għeja kbira speċjalment matul l-ewwel amministrazzjoni ta' MEPACT. Dawn huma tipikament minn ħfaf għal moderati u tranżjenti u normalment jistgħu jiġu trattati mit-tabib tiegħek, eż. b'paracetamol għad-deni. Il-kura b'MEPACT tista' ħafna drabi tikkawża problemi fl-istonku, bħal dardir, rimettar u tnaqqis fl-aptit meta użat ma' kimoterapija.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek **immedjatament**:

- jekk ikollok deni jew tertir ta' bard li jkomplu għal iktar minn 8 sigħat wara d-doża tiegħek ta' MEPACT, għaliex dan jista' jkun sinjal ta' infezzjoni jew
- jekk tesperjenza raxx jew xi problemi tan-nifs (tharhir) jew
- jekk ikollok xi problemi fl-istonku.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- deni, tertir, dgħjufija, għeja jew skonfort generali
- dardir u/jew rimettar, dijarea jew stitikezza
- uġiġh ta' ras jew sturdament
- taħbit imgħagġel tal-qalb
- pressjoni tad-demmm għolja jew pressjoni tad-demmm baxxa
- l-ebda aptit għall-ikel
- ħruġ ta' għaraq
- uġiġh, inkluż uġiġh generali, uġiġh fil-muskoli u/jew ġogi tiegħek u uġiġh fid-dahar, sider, zaqq, driegħ jew riġel
- sogħla, problemi bit-teħid tan-nifs jew teħid tan-nifs imgħagġel
- temperatura baxxa tal-ġisem
- numru baxx ta' ċelloli tad-demmm ħomor

Effetti sekundarji komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- kulur blu tat-tessuti bħal ma huma l-gilda jew il-ħniek ikkaġunati minn ftit wisq ossiġnu
- żieda perçettibbli fil-frekwenza jew fil-forza tat-tahbita tal-qalb
- nefħa fid-dirghajn jew riġlejn jew nefħa oħra
- skonfort fis-sider
- stonku imqalleb, tnaqqis fl-aptit jew telf ta' piż
- ħmura fis-sit tal-injezzjoni jew sit tal-kateter, nefħa, infezzjoni jew reazzjoni lokali oħra
- raxx jew ħmura, infjammazzjoni tal-gilda, ħakk, gilda xotta, dehra pallida jew ħamra ta' qasir żmien
- infjammazzjoni tal-gilda, gheruq, muskoli jew tessuti simili li jissapportjaw l-istruttura tal-ġisem
- infjammazzjoni ta' vina
- uġiġħ fin-naħa ta' fuq addominali jew tal-qafas tas-sider; nefħa addominali jew uġiġħ; indigestjoni jew uġiġħ fil-fwied tiegħek
- uġiġħ ieħor, inkluzi uġiġħ tal-ghonq, spalla, groin, għadam jew ġerżuma; uġiġħ wara operazzjoni
- spażmi jew ebusija tal-muskoli
- thossok kiesaħ
- sensazzjoni ta' għeja, hedla jew hedla tan-nġhas
- ħruq, sensazzjoni ta' tingiż/textix, tnaqqis fis-sensittività tas-sensazzjoni jew thoss sensazzjoni mingħajr stimolu
- moviment ta' treġhid involontarju
- deidratazzjoni
- konċentrazzjoni baxxa ta' potassium fid-demm
- infjammazzjoni tal-mukoża
- kongestjoni jew infjammazzjoni tal-imnieher, ġerżuma, jew sinus
- infezzjonijiet tal-passaġġi respiratorji tan-naħa ta' fuq (bħal ma huwa riħ) jew tal-passaġġi awrinari (bħal infezzjoni fil-bużieqa tal-awrina)
- infezzjoni ġeneralizzata
- infezzjoni b'Herpes simplex (virus)
- sogħla bil-bili, tharhir jew qtugħ ta' nifs waqt ix-xogħol jew imħarrax
- tobżoq id-demm jew tinfaraġ
- fluwidu fil-cavity tal-pulmun
- demm fl-awrina, diffikultà jew uġiġħ waqt l-ghemil tal-awrina jew għemil spiss tal-awrina
- diffikultà dfl-irqad, depressjoni, ansjetà jew konfużjoni
- sturdament
- ċempil fil-widnejn
- vista mċajjpra
- telf ta' xagħar
- mestrwazzjoni diffiċli, bl-uġiġħ
- telf tas-smieġħ
- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm bid-deni jew mingħajr deni, numru baxx ta' plejtlits

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

- żieda mhux normali ta' fluwidu madwar il-qalb (effużjoni perikardjali)

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji li mhum ixx elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen MEPACT

Żomm din il-mediċina fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjett mhux miftuħ

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tiproteġi mid-dawl.

Suspensjoni rikonstitwita

La darba rikonstitwita f' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), aħżen f' temperatura tal-kamra (madwar 20°C - 25°C) u uża fi żmien 6 sigħat.

Tużax din il-mediċina jekk tara xi sinjali viżibbli ta' deterjorament.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih MEPACT

- Is-sustanza attiva hija mifamurtide. Kull kunjett fih 4 mg ta' mifamurtide. Wara rikostituzzjoni, kull mL ta' suspensjoni fiha 0.08 mg ta' mifamurtide.
- Is-sustanzi l-oħra huma 1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC) u 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine monosodium salt (OOPS) Ara sezzjoni 2 "MEPACT fih is-sodium".

Kif jidher MEPACT u l-kontenuti tal-pakkett

MEPACT huwa Trab jew trab ċatt abjad għal abjad imdennes omoġenu għal konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni.

MEPACT huwa fornuta f' kartuna li fiha

- Kunjett wiehed ta' 50 mL b'tapp griż tal-butyl, sigill tal-aluminju u għatu tat-tarf flip-off tal-plastik.
- Filtru wiehed sterili għal MEPACT disponibbli f' folja.

Detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spanja

Manifattur:

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjo 7b, Parc Tecnològic del Vallès

08290 Cerdanyola del Vallès

Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Esteve Pharmaceuticals BV/SRL

België /Belgique/Belgien

Lietuva

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

България

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

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

Luxembourg/Luxemburg

Esteve Pharmaceuticals BV/SRL
België /Belgique/Belgien
adgadegroote@external.esteve.com

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

-
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa:

Istruzzjonijiet għal preparazzjoni ta' MEPACT għal infużjoni fil-vina

Materjali pprovduti f'kull pakkett -

- 1 kunjett ta' MEPACT (mifamurtide)
- 1 filtru għal MEPACT

Materjali meħtieġa iżda mhux pprovduti -

- Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), borża ta' 100 mL
- Użu wiehied 60 jew 100 mL siringa sterili b'għeluq luer
- 2 labriet tal-injezzjoni sterili geġġ (18) ta' daqs medju

Huwa rakkomandat lit-tiswir tas-suspensjoni lipożomali għandha ssir f' laminar flow cabinet bl-użu ta' ingwanti sterili bl-użu ta' teknika aseptika.

It-trab lifilizzat għandu jithalla jilhaq temperatura ta' bejn 20 °C – 25 °C qabel ir-rikostituzzjoni, iffiltrar bl-użu ta' filter ipprovdut u tahlit. Dan għandu jieħu madwar 30 minuta.

1. L-għatu tat-tarf tal-kunjett għandu jitneħħa u t-tapp innaddaf permezz tal-użu ta' pad bl-alkoħol.
2. Il-filtru għandu jitneħħa mill-blister pack, u l-għatu tat-tarf jitneħħa mill-ponta tal-filtru. Il-ponta għandha mbgħad tidahhal fis-septum tal-kunjett b'mod sod sakemm toqgħod f'potha. L-għatu tat-tarf tal-konnekter luer tal-filtru m'għandux jitneħħa f'dan il-hin.
3. Il-borża ta' 100 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), labra u siringa għandhom jitneħħew mill-pakkett (mhux ipprovduti fil-pakkett).
4. Is-sit tal-borża tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) fejn tkun sejra tiddahhal il-labra għandu jintmesaħ b'pad bl-alkoħol.
5. Permezz tal-użu tal-labra u s-siringa, 50 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għandhom jingibdu mill-borża.
6. Wara li titneħħa il-labra mis-siringa, is-siringa għandha tiwahhal mal-filtru billi jinfetah l-għatu tat-tarf tal-konnekter luer tal-filtru (stampa 1).



Stampa 1

7. Is-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), tiddahhal fil-kunjett permezz ta' tniżżil bil-mod u sod tal-plaġer tas-siringa. **Il-filtru u s-siringa ma għandhomx jitnehhew mill-kunjett.**
8. Il-kunjett għandha tinżamm wieqfa bla ma tittharrek għal 1 minuta sabiex tiġi assicurata idratazzjoni sħiġa tas-sustanza niexfa.
9. **Il-kunjett għandha mbagħad tiġi mhawwda tajjeb hafna għal 1 minuta filwaqt li l-filtru u s-siringa jinżammu mwahhla.** Il-kunjett għandu imbagħad għandu jiġi mcaqlaq bis-sahha għal minuta waqt li żżomm il-filtru u s-siringa mwahhlin (stampa 2).



Stampa 2

10. Id-doża mixtieqa tista' tingibed mill-kunjett billi taqleb il-kunjett u tiġbed lura bil-mod fuq il-plaġer tas-siringa (stampa 3). Kull mL ta' suspensjoni rikonstitwita fiha 0.08 mg mifamurtide. Il-volum tas-suspensjoni li jrid jingibed għall-kwantitajiet tad-doża huwa kkalkulat kif ġej:

$$\text{Volum lit rid tiġbed} = [12.5 \times \text{doża kkalkulata (mg)}] \text{ mL}$$

Għal konvenjenza, it-tabella ta' konkordanza segwenti hija pprovduta:

<u>Doża</u>	<u>Volum</u>
1.0 mg	12.5 mL
2.0 mg	25 mL
3.0 mg	37.5 mL
4.0 mg	50 mL



Stampa 3

11. Is-siringa għandha mbagħad titneħħa mill-filtru u labra ġdida titpoġġa fuq is-siringa mimlija bis-suspensjoni. Il-post tal-borża ta' injezzjoni għandha tiġi mimsuha b'pad bl-alkoħol u s-sosenzjoni fis-siringa għandha tiġi injettata fil-borża originali li fiha l- 50 mL ta' sodju kloriku li jibqa' 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (stampa 4).



Stampa 4

12. Il-borża għandha tiġi mcaqalqa bil-mod biex tithallat is-soluzzjoni.
13. L-identifikazzjoni tal-pazjent, il-hin u d-data għandhom jitpoġġew fuq it-tikketta ta' fuq il-borża li jkun fiha s-suspensjoni lipożomali rikonstitwita u dilwita.
14. Stabbilità ta' użu kimika u fiżika għat murija għal 6 sigħat f' temperatura ambjentali (bejn madwar 20 °C – 25 °C).
15. Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien ta' hażna u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 6 sigħat fit-temperatura tal-kamra.

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.