

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

MEPACT 4 mg prášok na koncentrát na infúziu disperziu

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg mifamurtidu\*.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml suspenzie v injekčnej liekovke 0,08 mg mifamurtidu.

\*plne syntetický analóg zložky bunkovej steny *Mycobacterium sp.*

Pre úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúziu disperziu.

Biely až sivobiely homogénny koláč alebo prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

MEPACT je indikovaný u detí, dospievajúcich a mladých dospelých na liečbu resekovateľného nemetastatického osteosarkómu vysokého stupňa po úplnej makroskopickej chirurgickej resekcii. Používa sa v kombinácii s pooperačnou chemoterapiou využívajúcou viaceré lieky. Bezpečnosť a účinnosť sa hodnotili v štúdiách pacientov vo veku od 2 do 30 rokov pri počiatočnej diagnóze (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu mifamurtidom majú začať a riadiť odborní lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou osteosarkómu.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka mifamurtidu pre všetkých pacientov je 2 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela. Podávať sa má vo forme adjuvantnej terapie nasledujúcej po resekcii: dvakrát týždenne s odstupom najmenej 3 dní počas 12 týždňov, po ktorých nasleduje liečba jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov v celkovom množstve 48 infúzií v priebehu 36 týždňov.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Dospelí > 30 rokov*

Ani jeden z pacientov liečených v rámci štúdií týkajúcich sa osteosarkómu nemal 65 rokov alebo viac a do randomizovanej štúdie fázy III boli zapojení iba pacienti do 30 rokov. Preto neexistujú dostatočné údaje na odporúčanie použitia MEPACTU u pacientov vo veku nad 30 rokov.

##### *Poškodenie funkcie obličiek alebo pečene*

Neexistujú klinicky významné účinky mierne až stredne ťažkého poškodenia obličiek (klírens kreatinínu (CrCl)  $\geq$  30 ml/min) alebo pečene (Childova-Pughova trieda A alebo B) na farmakokinetiku mifamurtidu, a preto u týchto pacientov nie je potrebné dávku upravovať. Avšak, keďže variabilita vo farmakokinetike mifamurtidu je väčšia u pacientov so stredne ťažkým poškodením pečene (pozri

časť 5.2) a údaje o bezpečnosti u pacientov so stredne ťažkým poškodením pečene sú obmedzené, pri podávaní mifamurtidu týmto pacientom sa odporúča zvýšená opatrnosť.

Pretože neexistujú žiadne farmakokinetické údaje mifamurtidu u pacientov s ťažkým poškodením obličiek alebo pečene, odporúča sa opatrnosť pri podávaní mifamurtidu týmto pacientom. Odporúča sa neustále sledovať funkciu obličiek a pečene, ak sa mifamurtid používa po ukončení chemoterapie, až kým sa celá liečba neukončí.

*Pediatrická populácia vo veku < 2 roky*

Bezpečnosť a účinnosť mifamurtidu u detí vo veku od 0 do 2 rokov neboli stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

MEPACT sa podáva intravenóznou infúziou, ktorá trvá jednu hodinu.

MEPACT **sa nesmie** podať ako bolusová injekcia.

Ďalšie pokyny na rekonštitúciu, prefiltrovanie pomocou priloženého filtra a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné používanie s cyklosporínom alebo inými inhibítormi kalcineurínu (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie s vysokými dávkami nesteroidných antiflogistík (NSAID, inhibítory cyklooxygenázy) (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Ťažkosti s dýchaním

U pacientov s astmou alebo inou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc v anamnéze sa má zvážiť profylaktické podanie bronchodilatancií. U dvoch pacientov s už predtým existujúcou astmou sa v súvislosti s liečbou vyvinuli mierne až stredne závažné ťažkosti s dýchaním (pozri časť 4.8). Ak sa objaví závažná respiračná reakcia, podávanie mifamurtidu sa musí prerušiť a musí sa začať s vhodnou liečbou.

#### Neutropénia

Podávanie mifamurtidu sa často spájalo s prechodnou neutropéniou, obvykle pri užívaní spolu s chemoterapiou. Epizódy neutropenickej horúčky sa musia sledovať a vhodne liečiť. Mifamurtid možno podávať počas obdobia neutropénie, ale následná horúčka pripisovaná liečbe musí byť prísne sledovaná. Horúčka alebo zimnica pretrvávajúca dlhšie ako 8 hodín po podaní mifamurtidu sa musí zhodnotiť kvôli novej sepe.

#### Zápalová odpoveď

Spájanie mifamurtidu s hlavnými príznakmi zápalovej odpovede, vrátane perikarditídy a pleuritídy, nebolo obvyklé. Mifamurtid sa musí používať opatrne u pacientov s autoimunitnými, zápalovými ochoreniami alebo inými kolagénovými ochoreniami v anamnéze. Počas podávania mifamurtidu musia byť u pacientov sledované nezvyčajné príznaky alebo prejavy, ako je artritída alebo synovitída, náznaky nekontrolovaných zápalových reakcií.

## Kardiovaskulárne poruchy

Pacienti s anamnézou venózne trombózy, vaskulitídy alebo nestabilných kardiovaskulárnych porúch musia byť počas podávania mifamurtidu prísne sledovaní. Ak prejavy pretrvávajú a zhoršujú sa, podávanie sa musí oddialiť alebo prerušiť. U zvierat sa pozorovalo krvácanie pri veľmi vysokých dávkach. Toto sa neočakáva pri odporúčanej dávke, no odporúča sa sledovať parametre zrážania krvi po prvej dávke a opätovne po niekoľkých dávkach.

## Alergické reakcie

S liečbou mifamurtidu sa spájajú občasné alergické reakcie zahŕňajúce vyrážky, dýchavičnosť a hypertenziu 4. stupňa (pozri časť 4.8). Môže byť ťažké odlíšiť alergické reakcie od prehnaných zápalových odpovedí, pacienti však musia byť sledovaní, pokiaľ ide o príznaky alergických reakcií.

## Gastrointestinálna toxicita

Nauzea, vracanie a nechutenstvo sú veľmi časté nežiaduce reakcie na mifamurtid (pozri časť 4.8). Gastrointestinálna toxicita sa môže zhoršovať, ak sa mifamurtid používal v kombinácii s vysokými dávkami viaczložkovej chemoterapie a bola spojená so zvýšeným podávaním parenterálnej výživy.

## MEPACT obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Uskutočnili sa obmedzené štúdie týkajúce sa interakcie mifamurtidu s chemoterapiou. Hoci tieto štúdie nepriniesli konečné dôkazy, neexistuje dôkaz o interakcii mifamurtidu s protinádorovými účinkami chemoterapie a naopak.

Odporúča sa oddeliť časy podávania mifamurtidu a doxorubicínu alebo iných lipofilných liekov, ak sa používajú v rovnakom chemoterapeutickom režime.

Používanie mifamurtidu súčasne s cyklosporínom alebo inými inhibítormi kalcineurínu je kontraindikované z dôvodu ich predpokladaného účinku na makrofágy v slezine a na aktivitu mononukleárných fagocytov (pozri časť 4.3).

Taktiež sa *in vitro* dokázalo, že vysoké dávky NSAID (inhibítorov cyklooxygenázy) môžu blokovať aktivujúci účinok lipozomálneho mifamurtidu na makrofágy. Z tohto dôvodu je používanie vysokých dávok NSAID kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby mifamurtidom sa musí pacient vyhnúť chronickému alebo pravidelnému užívaniu kortikosteroidov, pretože mifamurtid účinkuje prostredníctvom stimulácie imunitného systému.

Interakčné štúdie *in vitro* ukázali, že lipozomálny a nelipozomálny mifamurtid neinhibuje metabolickú aktivitu cytochrómu P450 v nahromadených pečňových mikrozómoch u ľudí. Lipozomálny a nelipozomálny mifamurtid neindukuje metabolickú aktivitu alebo transkripciu cytochrómu P450 v primárnych kultúrach čerstvo izolovaných ľudských hepatocytov. Preto sa neočakáva interakcia mifamurtidu s metabolizmom látok, ktoré sú substrátmi pečňového cytochrómu P450.

Vo veľkej kontrolovanej randomizovanej štúdii sa pri užívaní mifamurtidu v odporúčanej dávke a podľa odporúčaného časového harmonogramu s inými liekmi so známou renálnou (cisplatina, ifosfamid) alebo hepatálnou (vysoké dávky metotrexátu, ifosfamid) toxicitou nezhoršila táto toxicita a preto nebolo potrebné upraviť dávku mifamurtidu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Neexistujú žiadne údaje o používaní mifamurtidu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné, pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Mifamurtid sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa mifamurtid vylučuje do materského mlieka. Vylučovanie mifamurtidu do mlieka u zvierat sa neskúmalo. Rozhodnutie o pokračovaní/prerušení dojčenia alebo o pokračovaní/prerušení liečby sa má prijať so zohľadnením prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby mifamurtidom pre ženu.

### Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinku mifamurtidu na fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

MEPACT má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závraty, vertigo, únava a rozmazané videnie boli veľmi častými alebo častými nežiaducimi účinkami pri liečbe mifamurtidom.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Mifamurtid bol študovaný ako monoterapia u 248 pacientov s pokročilou formou nádorového ochorenia počas rannej fázy jednoramennej klinickej štúdie fázy I a II. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú zimnica, horúčka, únava, nevoľnosť, tachykardia a bolesti hlavy. Umnohých z veľmi často pozorovaných nežiaducich reakcií, ktoré sa uvádzajú v nasledujúcej súhrnnej tabuľke, sa predpokladá ich súvislosť s mechanizmom účinku mifamurtidu (pozri tabuľku 1). Väčšina týchto účinkov bola hlásená ako miernych alebo stredne závažných.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie**

| Trieda orgánových systémov                                                             | Kategória frekvencie | Nežiaduce reakcie (preferovaný termín)                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                                                               | časté                | sepsa, celulitída, nazofaryngitída, katéetrová infekcia, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, faryngitída, infekcia vírusom <i>Herpes simplex</i> |
| <b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b> | časté                | nádorová bolesť                                                                                                                                                         |
|                                                                                        | veľmi časté          | anémia                                                                                                                                                                  |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                 | <b>Kategória frekvencie</b> | <b>Nežiaduce reakcie (preferovaný termín)</b>                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>                        | časté                       | leukopénia, trombocytopénia, granulocytopénia, febrilná neutropénia                                                                                             |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                               | veľmi časté                 | nechutenstvo                                                                                                                                                    |
|                                                                   | časté                       | dehydratácia, hypokalémia, znížená chuť do jedla                                                                                                                |
| <b>Psychické poruchy</b>                                          | časté                       | stav zmätenosti, depresia, nespavosť, úzkosť                                                                                                                    |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                                  | veľmi časté                 | bolesť hlavy, závraty                                                                                                                                           |
|                                                                   | časté                       | parestézia, hypestézia, tremor, somnolencia, letargia                                                                                                           |
| <b>Poruchy oka</b>                                                | časté                       | rozmazané videnie                                                                                                                                               |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                                   | časté                       | vertigo, hučanie v ušiach, strata sluchu                                                                                                                        |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>                          | veľmi časté                 | tachykardia                                                                                                                                                     |
|                                                                   | časté                       | cyanóza, palpitácie                                                                                                                                             |
|                                                                   | neznáme                     | perikardiálna efúzia                                                                                                                                            |
| <b>Poruchy ciev</b>                                               | veľmi časté                 | hypertenzia, hypotenzia                                                                                                                                         |
|                                                                   | časté                       | flebitída, návaly, bledosť                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>            | veľmi časté                 | dyspnoe, tachypnoe, kašeľ                                                                                                                                       |
|                                                                   | časté                       | pleurálna efúzia, zhoršené dyspnoe, produktívny kašeľ, hemoptýza, sipot, epistaxa, námahové dyspnoe, upchatie sínusov, upchatie nosa, faryngolaryngeálna bolesť |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        | veľmi časté                 | vracanie, hnačka, zápcha, bolesť brucha, nauzea                                                                                                                 |
|                                                                   | časté                       | bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, abdominálna distenzia, bolesť v dolnej časti brucha                                                                    |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                            | časté                       | bolesť v oblasti pečene                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          | veľmi časté                 | hyperhidróza                                                                                                                                                    |
|                                                                   | časté                       | kožné vyrážky, pruritus, erytém, alopecia, suchá koža                                                                                                           |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> | veľmi časté                 | myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť končatín                                                                                                              |
|                                                                   | časté                       | svalové kŕče, bolesť krku, bolesť v oblasti slabín, bolesť kostí, bolesť ramena, bolesť hrudnej steny, stuhnutosť svalov a kostí                                |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          | časté                       | hematúria, dyzúria, polakizúria                                                                                                                                 |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   | časté                       | dysmenorea                                                                                                                                                      |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                 | <b>Kategória frekvencie</b> | <b>Nežiaduce reakcie (preferovaný termín)</b>                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> | veľmi časté                 | horúčka, zimnica, únava, hypotermia, bolesť, malátnosť, asténia, bolesť na hrudníku                                                                                            |
|                                                   | časté                       | periférny edém, edém, zápal sliznice, erytém v mieste podanie infúzie, reakcia v mieste podania infúzie, bolesť v oblasti katétra, diskomfort v oblasti hrudníka, pocit chladu |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>           | časté                       | zníženie hmotnosti                                                                                                                                                             |
| <b>Chirurgické a liečebné postupy</b>             | časté                       | bolesť po zákroku                                                                                                                                                              |

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Anémia bola veľmi často pozorovaná pri užívaní mifamurtidu súčasne s chemoterapeutikami. V randomizovanej kontrolovanej skúške bola incidencia myeloidných nádorov (akútna myeloidná leukémia/myelodysplastický syndróm) rovnaká u pacientov užívajúcich mifamurtid spolu s chemoterapiou, ako u pacientov podstupujúcich len chemoterapiu (približne 2,5 %).

##### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Veľmi často bola pozorovaná anorexia (21 %) počas skúšok fázy I a II s mifamurtidom.

##### *Poruchy nervového systému*

V súlade s inými všeobecnými prejavmi, veľmi častými poruchami nervového systému boli bolesti hlavy (50 %) a závraty (17 %). U jedného pacienta vo fáze III klinickej štúdie chemoterapie s mifamurtidom boli zaznamenané 2 epizódy 4. stupňa. Druhá epizóda vyvolala rozsiahly záchvat grand mal v priebehu niekoľkých dní. Liečba mifamurtidom pokračovala po zvyšok štúdie bez obnovenia záchvatu.

##### *Poruchy ucha a labyrintu*

Hoci stratu sluchu možno pripísať ototoxickému účinku chemoterapie, napr. cisplatiny, nie je jasné, či MEPACT v spojení s viaczlúčkovou chemoterapiou môže zvýšiť možnosť straty sluchu.

Vyššie percento objektívnej a subjektívnej straty sluchu sa pozorovalo celkovo u pacientov, ktorí dostávali MEPACT a podstupovali chemoterapiu (12 %, resp. 7 %), v štúdiu fázy III (pozri časť 5.1, kde sa nachádza opis štúdie) v porovnaní s pacientami, ktorí podstupovali iba chemoterapiu (7 % a 1 %). Všetci pacienti dostali celkovú dávku cisplatiny 480 mg/m<sup>2</sup>, ako súčasť ich indukčného (neoadjuvantného) a/alebo udržiavacieho (adjuvantného) režimu chemoterapie.

##### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Mierna až stredne závažná tachykardia (50 %), hypertenzia (26 %) a hypotenzia (29 %) boli veľmi často pozorované v rámci nekontrolovaných štúdií s mifamurtidom. V raných štúdiách bol hlásený jeden závažný prípad subakútnej trombózy, ale žiadne závažné kardiálne príhody neboli spojené s liekom mifamurtidu vo veľkej randomizovanej kontrolovanej štúdii (pozri časť 4.4).

##### *Poruchy dýchacej sústavy*

Respiračné poruchy zahŕňajúce dyspnoe (21 %), kašeľ (18 %) a tachypnoe (13 %) boli pozorované veľmi často a u 2 pacientov s už existujúcou astmou sa rozvinuli mierne až stredne závažné ťažkosti s dýchaním v súvislosti s liečbou mifamurtidom v štúdiu fázy II.

##### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Gastrointestinálne poruchy boli často spojené s podávaním mifamurtidu a zahŕňali nauzeu (57 %) a vracanie (44 %) u približne polovice pacientov, zápchu (17 %), hnačku (13 %) a bolesti brucha (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

V nekontrolovaných štúdiách sa hyperhidróza (11 %) veľmi často vyskytovala u pacientov, ktorí dostávali mifamurtid.

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Bolesť nízkej intenzity bola veľmi častá u pacientov užívajúcich mifamurtid a zahŕňala myalgiu (31 %), bolesť chrbta (15 %), bolesť končatín (12 %) a artralgiu (10 %).

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Väčšina pacientov pociťuje zimnicu (89 %), horúčku (85 %) a únavu (53 %). Tieto sú zvyčajne mierne až stredne závažné, v podstate prechodné a obvykle odpovedajú na paliatívnu liečbu (napr. paracetamol na horúčku). Ostatné celkové prejavy, ktoré boli zvyčajne mierne až stredne závažné a vyskytujúce sa veľmi často, zahŕňali hypotermiu (23 %), malátnosť (13 %), bolesť (15 %), asténiu (13 %) a bolesť na hrudníku (11 %). Edém, diskomfort v hrudníku, reakcie v mieste podania infúzie alebo v oblasti katétra a pocit chladu boli pozorované u týchto pacientov menej často, väčšinou pri nádorovom ochorení v pokročilom štádiu.

#### *Laboratórne a funkčné vyšetrenia:*

U pacienta s osteosarkómom vo fáze II štúdie, ktorý mal vysokú hladinu kreatinínu bola v súvislosti s užívaním mifamurtidu zvýšená hladina močoviny a kreatinínu v krvi.

#### *Poruchy imunitného systému*

Vo fáze I štúdie bola zaznamenaná správa o výskyte ťažkej alergickej reakcie po aplikácii prvej infúzie mifamurtidu v dávke 6 mg/m<sup>2</sup>. U pacienta sa vyskytol tras, zimnica, horúčka, nevoľnosť, vracanie, neovládateľný kašeľ, dýchavičnosť, cyanotické pery, závraty, slabosť, hypotenzia, tachykardia, hypertenzia a hypotermia, čo viedlo k prerušeniu liečby. V štúdií fázy II sa jedenkrát hlásila aj alergická reakcia 4. stupňa (hypertenzia) vyžadujúca hospitalizáciu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Maximálna tolerovaná dávka v štúdiách fázy I bola 4 - 6 mg/m<sup>2</sup> s vysokou variabilitou nežiaducich reakcií. Príznaky a prejavy, ktoré sa spájali s vyššími dávkami a/alebo limitovali dávku, neohrozovali život a zahŕňali horúčku, zimnicu, únavu, nauzeu, vracanie, bolesť hlavy a hypo- alebo hypertenziu.

U zdravého dospelého dobrovoľníka, ktorý omylom dostal jednu dávku 6,96 mg mifamurtidu sa zaznamenala reverzibilná udalosť ortostatickej hypotenzie súvisiaca s liečbou.

V prípade predávkovania sa odporúča nasadenie vhodnej podpornej liečby. Podporné opatrenia musia vychádzať z inštitucionálnych usmernení a pozorovaných klinických prejavov. Príklady zahŕňajú paracetamol na horúčku, zimnicu a bolesť hlavy a antiemetiká (iné ako steroidy) na nauzeu a vracanie.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, Iné imunostimulanciá, ATC kód: L03AX15

#### Mechanizmus účinku

Mifamurtid (muramyltripeptid-fosfatidyletanolamín, MTP-PE) je plne syntetický derivát muramyllopeptidu (MDP), najmenšej prirodzene sa vyskytujúcej imúnnej stimulačnej zložky bunkových stien baktérie *Mycobacterium* sp. Má podobné imunostimulačné účinky ako prírodný MDP. MEPACT je lipozomálna zmes navrhnutá špeciálne so zameraním sa na makrofágy *in vivo* po podaní intravenóznou infúziou.

MTP-PE je špecifickým ligandom NOD2, receptora, ktorý sa primárne nachádza na monocytoch, dendritických bunkách a na makrofágoch. MTP-PE je silný aktivátor monocytov a makrofágov. Aktivácia ľudských makrofágov mifamurtidom sa spája s produkciou cytokínov vrátane tumor nekrotizujúceho faktora (TNF- $\alpha$ ), interleukínu-1 (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 a IL-12, a adhezívnych molekúl vrátane antigénu-1 súvisiaceho s funkciou lymfocytov (LFA-1) a intercelulárnej adhezívnej molekuly-1 (ICAM-1). Ľudské monocyty pri liečbe *in vitro* zabíjali alogénne a autológne nádorové bunky (vrátane melanómu, ovariálneho karcinómu, karcinómu hrubého čreva a obličiek), ale nevykazovali toxicitu pre normálne bunky.

Podávanie mifamurtidu *in vivo* viedlo k inhibícii rastu nádoru u myšacích a potkaních modeloch v prípade pľúcnej metastázy, rakoviny kože a pečene a fibrosarkómu. Významné zlepšenie prežitia bez choroby sa preukázalo aj pri liečbe osteosarkómu a hemangiosarkómu u psov pri použití mifamurtidu ako adjuvantnej terapie. Presný mechanizmus, ktorým aktivácia monocytov a makrofágov mifamurtidom vedie k protinádorovej aktivite u zvierat a ľudí, nie je doteraz známy.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť lipozomálneho mifamurtidu sa posudzovala u viac ako 700 pacientov s rôznymi druhmi a štádiami rakoviny a u 21 zdravých dospelých subjektov (pozri časť 4.8).

V randomizovanej štúdii fázy III, do ktorej bolo zapojených 678 pacientov (vo veku od 1,4 do 30,6 rokov), s novo diagnostikovaným resekovateľným osteosarkómom vysokého stupňa, prídanie adjuvantného mifamurtidu k chemoterapii (buď doxorubicínom alebo cisplatinou a metotrexátom s ifosfamidom alebo bez ifosfamidu) výrazne zvýšilo celkové 6-ročné prežívanie a viedlo k relatívnemu zníženiu rizika úmrtia o 28 % ( $p = 0,0313$ , miera nebezpečenstva (HR) = 0,72 [95 % interval spoľahlivosti (IS): 0,53; 0,97]).

#### Pediatrická populácia

Na základe výskytu ochorenia sa deti a mladí dospelí skúmali v pivotnom skúšaní. Nie sú však dostupné žiadne špecifické analýzy podskupín týkajúce sa účinnosti pre pacientov vo veku < 18 rokov a  $\geq 18$  rokov.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti mifamurtidu boli stanovené u zdravých dospelých jedincov po podaní 4 mg intravenóznou infúziou a u pediatrických a dospelých pacientov s osteosarkómom po podaní 2 mg/m<sup>2</sup> intravenóznou infúziou.

Po intravenóznom podaní v prípade 21 zdravých dospelých subjektov bol mifamurtid rýchlo, s polčasom  $2,05 \pm 0,40$  hodín, odstránený zo séra (minúty), čo malo za následok veľmi nízku sérovú koncentráciu celkového (lipozomálneho a voľného) mifamurtidu. Priemerná plocha pod krivkou (AUC) bola  $17,0 \pm 4,86$  h x nM a C<sub>max</sub> (maximálna koncentrácia) bola  $15,7 \pm 3,72$  nM.

U 28 pacientov s osteosarkómom vo veku od 6 do 39 rokov sa sérové koncentrácie celkového (lipozomálneho a voľného) mifarmutidu rapidne znižovali s priemerným polčasom  $2,04 \pm 0,456$  hodín. Normalizovaný BSA-klírens a polčas eliminácie boli v danom vekovom rozmedzí podobné a v súlade so stanoveniami u zdravých dospelých jedincov, podporujúc odporúčanú dávku  $2 \text{ mg/m}^2$ .

V samostatnej štúdii so zapojením 14 pacientov sa krivky závislosti priemernej sérovej koncentrácie od času pre celkový a voľný mifamurtid, ktoré sa hodnotili po prvej infúzii mifamurtidu a po poslednej infúzii o 11 alebo 12 týždňov neskôr, takmer prekryvali a priemerné hodnoty AUC pre voľný mifamurtid po prvej a poslednej infúzii boli podobné. Tieto údaje naznačujú, že počas liečebného obdobia nedochádzalo k hromadeniu celkového ani voľného mifamurtidu.

Po 6 hodinách od injekcie rádioaktívne značených lipozómov s obsahom 1 mg mifamurtidu sa zistila rádioaktivita v pečeni, slezine, nosohltane, štítnej žľaze a v menšom rozsahu v pľúcach. Lipozómy boli fagocytované bunkami retikuloendotelového systému. U 2 zo 4 pacientov s metastázami v pľúcach súvisela rádioaktivita s pľúcnymi metastázami.

Metabolizmus lipozomálneho MTP-PE nebol u ľudí študovaný.

Po injekcii rádioaktívne značených lipozómov obsahujúcej mifamurtid, bol priemerný polčas rádioaktívne značeného materiálu bifázický s fázou  $\alpha$  trvajúcou okolo 15 minút a konečným polčasom trvajúcim približne 18 hodín.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Poškodenie obličiek*

Farmakokinetika jednej 4 mg dávky mifamurtidu po 1 hodinovej intravenózne infúzii bola hodnotená u dospelých dobrovoľníkov s miernym ( $n = 9$ ) alebo stredne ťažkým ( $n = 8$ ) poškodením obličiek a u zdravých dospelých jedincov porovnateľného veku, pohlavia a hmotnosti s normálnou funkciou obličiek ( $n = 16$ ). Nebol zaznamenaný žiadny vplyv miernej ( $50 \text{ ml/min} \leq \text{klírens kreatinínu [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/min}$ ) alebo stredne ťažkej ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ ) obličkovej nedostatočnosti na klírens celkového MTP-PE v porovnaní so zdravými dospelými jedincami s normálnou funkciou obličiek ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ). Navyše, systémové expozície AUC od nuly do nekonečna ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) voľného (nelipozómového) MTP-PE pri miernej alebo stredne ťažkej nedostatočnosti obličiek boli podobné tomu u zdravých dospelých jedincov s normálnou funkciou obličiek.

##### *Poškodenie pečene*

Farmakokinetika jednej 4 mg dávky mifamurtidu po 1 hodinovej intravenózne infúzii bola hodnotená u dospelých dobrovoľníkov s miernym (Child-Pugh trieda A,  $n = 9$ ) alebo stredne ťažkým (Child-Pugh trieda B,  $n = 8$ ) poškodením pečene a u zdravých dospelých jedincov porovnateľného veku, pohlavia a hmotnosti s normálnou funkciou pečene ( $n = 19$ ). Nebol pozorovaný žiadny vplyv mierného poškodenia pečene na systémové expozície ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) celkového MTP-PE. Stredne ťažké poškodenie pečene malo za následok malé zvýšenie  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  celkového MTP-PE, s geometrickým pomerom priemeru najmenších štvorcov (vyjadrené v %) pre stredne ťažké poškodenie pečene v porovnaní s 119 % v skupine s normálnou funkciou pečene (90 % interval spoľahlivosti [IS]: 94,1 % - 151 %). Farmakokinetická variabilita bola vyššia v skupine so stredne ťažkým poškodením pečene (koeficient variácie u systémovej expozície [ $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ] bol 50 % oproti < 30 % u ostatných skupín poškodenia pečene).

Priemerné polčasy pri miernom poškodení pečene boli u celkového MTP-PE 2,02 hodín a u voľného MTP-PE 1,99 hodín a boli porovnateľné s údajmi u pacientov s normálnou funkciou pečene (2,15 hodín a 2,26 hod, v danom poradí). Priemerné polčasy celkového MTP-PE pri stredne ťažkom poškodení pečene boli 3,21 hodín a voľného MTP-PE 3,15 hodín. Navyše, geometrický priemer plazmatického  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  voľného (nelipozómového) MTP-PE pri miernom a stredne ťažkom poškodení pečene bol o 47 % vyšší než zodpovedajúce hodnoty porovnateľných skupín s normálnou funkciou

pečene. Tieto zmeny neboli považované za klinicky významné, pretože maximálna tolerovaná dávka (4 - 6 mg/m<sup>2</sup>) mifamurtidu je 2 až 3-násobne vyššia ako odporúčaná dávka (2 mg/m<sup>2</sup>).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U citlivých druhov (králik a pes) bola najvyššia denná dávka lipozomálneho mifamurtidu, ktorá nespôsobovala nežiaduce účinky, 0,1 mg/kg zodpovedajúca 1,2, resp. 2 mg/m<sup>2</sup>. Hladina mifamurtidu nevyvolávajúca nežiaduce účinky u zvierat zodpovedá približne 2 mg/m<sup>2</sup> odporúčanej dávky pre ľudí.

Údaje zo 6-mesačnej štúdie u psov s denným podávaním intravenózných injekcií mifamurtidu v dávke do 0,5 mg/kg (10 mg/m<sup>2</sup>) poskytujú 8- až 19-násobnú mieru bezpečnosti kumulatívnej expozície pre zreteľnú toxicitu pre plánovanú klinickú dávku u ľudí. Hlavné toxické účinky spojené s týmito vysokými dennými a kumulatívnymi dávkami mifamurtidu boli najmä prehnané farmakologické účinky: horúčka, príznaky výraznej zápalovej odpovede prejavujúce sa ako synovitída, bronchopneumónia, perikarditída a zápalová nekróza pečene a kostnej drene. Taktiež sa pozorovali nasledujúce udalosti: krvácanie a predĺženie času zrážania, infarkty, morfológické zmeny v stene malých artérií, edém a kongescia centrálného nervového systému, slabé účinky na srdce a mierna hyponatrémia. Mifamurtid nebol mutagénny a nevyvolával teratogénne účinky u potkanov a králikov. Embryotoxické účinky boli pozorované len pri hladinách toxických pre matku.

Neexistujú žiadne výsledky zo štúdií celkovej toxicity, ktoré naznačujú škodlivé vplyvy na mužské alebo ženské reprodukčné orgány. Osobitné štúdie týkajúce sa reprodukčnej funkcie, perinatálnej toxicity a karcinogénneho potenciálu sa neuskutočnili.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (POPC)  
monosodná soľ 1,2-di-oleoyl-sn-glycero-3-fosfo-L-serínu (OOPS)

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka s práškom

3 roky

Rekonštituovaná suspenzia

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa odporúča okamžité použitie. V prípade, že sa nepoužije okamžite, čas použiteľnosti a podmienky skladovania rekonštituovaného, prefiltrovaného a rozriedeného roztoku pred použitím rekonštituovaného lieku nesmú presiahnuť 6 hodín pri 25 °C. Roztok neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.  
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml sklenená injekčná liekovka typu I so sivou butylovou gumovou zátkou, hliníkovým uzáverom a umelohmotným preklopiteľným viečkom s obsahom 4 mg mifamurtidu.

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku a 1 nepyrogénny sterilný filter na jednorazové použitie pre MEPACT, ktorý je dodávaný v blistrovom balení z PVC.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

MEPACT sa musí pred podaním rekonštituovať, prefiltrovať použitím priloženého filtra a ďalej zriediť použitím aseptickkej techniky.

Každá injekčná liekovka by má byť rekonštituovaná s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného. Po rekonštitúciikazdý ml suspenzie v injekčnej liekovke obsahuje 0,08 mg mifamurtidu. Objem rekonštituovanej suspenzie zodpovedajúcej vypočítanej dávke sa prostredníctvom priloženého filtra odoberie a ďalej zriedi ďalšími 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného podľa podrobných pokynov uvedených ďalej.

Rekonštituovaná, prefiltrovaná a zriedená infúzna suspenzia je homogénna, biela až sivobiela, nepriehľadná lipozomálna suspenzia bez obsahu viditeľných častíc, bez peny a tukových hrudiek.

### Pokyny na prípravu MEPACTU na intravenóznú infúziu

*Materiál dodávaný v každom balení:*

- Prášok lieku MEPACT na koncentrát na infúznú disperziu (injekčná liekovka)
- Filter pre liek MEPACT

*Požadovaný materiál, ktorý nie je dodávaný:*

- 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného, 100 ml vak
- 1 jednorazová sterilná injekčná striekačka s luerovou koncovkou s objemom 60 alebo 100 ml
- 2 sterilné injekčné ihly stredných rozmerov (18)

Odporúča sa, aby sa rekonštitúcia lipozomálnej suspenzie uskutočnilo v boxe s laminárnym prúdením, aby sa použili sterilné rukavice a uplatnila aseptická technika.

Lyofilizovaný prášok sa má ponechať tak, aby pred rekonštituovaním, prefiltrovaním s použitím priloženého filtra a zriedením dosiahol teplotu približne 20 °C - 25 °C. Malo by to trvať približne 30 minút.

1. Uzáver injekčnej liekovky sa musí odstrániť a zátku očistiť s použitím tampónu napusteného alkoholom.
2. Filter sa musí vybrať z blistrového obalu a musí sa odstrániť kryt zo špice filtra. Špic sa musí následne pevne vsunúť do liekovky, až kým sa neusadí. V tomto čase sa nesmie odstraňovať luerový spojovací uzáver filtra.
3. Musí sa rozbaľiť vak so 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného, ihlu a injekčnú striekačku (nie sú súčasťou balenia).
4. Miesto na vaku obsahujúcom 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného, do ktorého sa vloží ihla, sa musí utrieť tampónom napusteným alkoholom.
5. Použitím ihly a injekčnej striekačky sa musí z vaku natiahnuť 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného.
6. Po vybratí ihly z injekčnej striekačky sa musí injekčná striekačka priložiť k filteru otvorením luerového spojovacieho uzáveru filtra (obrázok 1).



Obrázok 1

7. 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného sa pridáva do injekčnej liekovky pomalým, pevným zatlačením piestu injekčnej striekačky. **Filter a injekčná striekačka nesmú byť oddelené od injekčnej liekovky.**
8. Injekčná liekovka sa musí nechať nerušene stáť počas 1 minúty s cieľom zaistiť dôkladnú hydratáciu suchej látky.
9. **Injekčná liekovka sa musí následne silno miešať počas 1 minúty, zatiaľ čo filter a injekčná striekačka zostávajú pripojené.** V tomto čase sa lipozómy tvoria spontánne (obrázok 2).



Obrázok 2

10. Požadovanú dávku je možné natiahnuť z injekčnej liekovky po jej prevrátení pomalým ťahom piestu injekčnej striekačky (obrázok 3). Každý ml rekonstituovanej suspenzie obsahuje 0,08 mg mifamurtidu. Objem suspenzie, ktorý sa má natiahnuť, sa pre množstvá dávky vypočíta nasledovne:

Objem, ktorý sa má natiahnuť =  $[12,5 \times \text{vypočítaná dávka (mg)}]$  ml

Na uľahčenie sa uvádza nasledujúca ekvivalenčná tabuľka:

| <u>Dávka</u> | <u>Objem</u> |
|--------------|--------------|
| 1,0 mg       | 12,5 ml      |
| 2,0 mg       | 25 ml        |
| 3,0 mg       | 37,5 ml      |
| 4,0 mg       | 50 ml        |



Obrázok 3

11. Injekčná striekačka sa musí potom vybrať z filtra a na injekčnú striekačku naplnenú suspenziou sa má umiestniť nová ihla. Miesto vpichu na vaku sa musí utrieť tampónom napusteným alkoholom a suspenzia v injekčnej striekačke sa musí vpichnúť do originálneho vaku obsahujúceho ostávajúcich 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného (obrázok 4).



Obrázok 4

12. Vak sa musí jemne rozvrieť, aby sa roztok zamiešal.
13. Na štítok vaku s obsahom rekonštituovanej, prefiltrovanej a zriedenej lipozomálnej suspenzie sa musí uviesť identifikácia pacienta, čas a dátum.
14. Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná pre 6 hodín pri izbovej teplote (približne medzi 20 °C - 25 °C).
15. Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek použiť okamžite. V prípade, že sa nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ, pričom toto obdobie nemá presiahnuť 6 hodín pri izbovej teplote.
16. Vzhľadom na lipozomálny charakter lieku sa pri jeho podávaní neodporúča používať infúznú súpravu so zabudovaným filtrom.
17. Lipozomálna suspenzia je podávaná ako intravenózna infúzia počas približne 1 hodiny.

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Španielsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/502/001

**9. DÁTUM PRVÉHO PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 6. marec 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. február 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZOV LIEKU

MEPACT 4 mg prášok na koncentrát na infúznú disperziu  
mifamurtid

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg mifamurtidu. Po rekonštitúcii každý ml suspenzie v injekčnej liekovke obsahuje 0,08 mg mifamurtidu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfolín (POPC),  
monosodná soľ 1,2-di-oleoyl-sn-glycero-3-fosfo-L-serín (OOPS)

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúznú disperziu  
Balenie 1 injekčnej liekovky s práškom, 1 sterilný filter

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na intravenózne použitie infúzie po rekonštitúcii, prefiltrovaní s použitím priloženého filtra a ďalšom zriedení.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.  
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/502/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

MEPACT 4 mg prášok na koncentrát na infúziu disperziu  
mifamurtid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg mifamurtidu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml suspenzie v injekčnej liekovke 0,08 mg mifamurtidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfcholín (POPC),  
monosodná soľ 1,2-di-oleoyl-sn-glycero-3-fosfo-L-serín (OOPS)

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na koncentrát na infúziu disperziu  
4 mg mifamurtidu

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na intravenózne použitie infúzie po rekonštitúcii, prefiltrovaní s použitím priloženého filtra a ďalšom zriedení.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.  
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Esteve Pharmaceuticals S.A.

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/502/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **MEPACT 4 mg prášok na koncentrát na infúziu disperziu mifamurtid**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- 

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je MEPACT a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete MEPACT
3. Ako používať MEPACT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MEPACT
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je MEPACT a na čo sa používa**

MEPACT obsahuje liečivo mifamurtid, ktorá sa podobá zložke bunkovej steny určitých baktérií. Stimuluje váš imunitný systém, aby pomohol vášmu organizmu zabíjať nádorové bunky.

MEPACT sa používa na liečbu osteosarkómu (rakoviny kostí) u detí, dospievajúcich a mladých ľudí (medzi 2 - 30 rokov). Používa sa po absolvovaní operácie na odstránenie nádoru spolu s chemoterapiou na zabíjanie ostávajúcich rakovinových buniek s cieľom znížiť riziko návratu rakoviny.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete MEPACT**

**Nepoužívajte MEPACT,**

- ak ste alergický na mifamurtid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak užívate lieky obsahujúce cyklosporín alebo iné inhibítory kalcineurínu alebo vysoké dávky nesteroidných protizápalových liekov (NSAIDs) (pozri ďalej „Užívanie iných liekov“).

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať MEPACT, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom alebo cievami, ako napr. zrážanie krvi (trombóza), krvácanie (hemorágia) alebo zápal ciev (vaskulitída), počas liečby MEPACTOM máte byť prísnejšie sledovaný. Ak máte dlhodobo pretrvávajúce alebo zhoršujúce sa prejavy, obráťte sa na svojho lekára, keďže možno bude potrebné liečbu MEPACTOM oddialiť alebo prerušiť.
- ak ste prekonali astmu alebo iné poruchy dýchacieho systému. Pred použitím MEPACTU poraďte sa so svojím lekárom, či by ste počas používania MEPACTU mali užívať aj lieky na astmu.
- ak ste prekonali zápalové alebo autoimunitné ochorenie, alebo ste boli liečení kortikosteroidmi alebo inými liekmi, ktoré môžu ovplyvniť váš imunitný systém.
- ak sa u vás vyskytujú nejaké alergické reakcie na lieky ako sú vyrážka, dýchavičnosť a vysoký krvný tlak. Ak ste pocítili zhoršenie príznakov, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť spôsobené MEPACTOM.
- ak máte žalúdočné ťažkosti, ako je nevoľnosť, vracanie a nechutenstvo. Ak sa vaše problémy zhoršujú, kontaktujte svojho lekára, pretože môžu byť spôsobené MEPACTOM pri použití chemoterapie.

- ak sa u vás vyskytne triaška alebo zimnica, alebo cítite teplo. Zmerajte si teplotu, pretože môžete mať horúčku. Horúčka s nízkym počtom bielych krviniek (neutropénia) môže byť príznakom závažnej infekcie.

Podrobné informácie o upozorneniach a opatreniach týkajúcich sa prípadných vedľajších účinkov počas užívania lieku sú uvedené v časti 4.

### **Deti**

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 2 roky, pretože nie sú k dispozícii informácie o bezpečnosti a účinnosti lieku pre túto vekovú skupinu.

### **Iné lieky a MEPACT**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. To zahŕňa lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis. Mimoriadne dôležité je oznámiť vášmu lekárovi, ak užívate lieky obsahujúce niektoré z uvedených účinných látok:

- cyklosporín, takrolimus používané po transplantácii na predchádzanie odmietnutia transplantovaných orgánov alebo iné imunosupresíva používané napr. na liečbu psoriázy (ochorenie kože).
- nesteroidné antiflogistiká (NSAID), ako sú kyselina acetylsalicylová, ibuprofén alebo diklofenak používané na liečbu bolesti hlavy, horúčky alebo bolesti. Nesmiete používať MEPACT s vysokými dávkami NSAID.
- kortikosteroidy používané na liečbu zápalov, alergií alebo astmy. Pravidelné používanie kortikoidov s MEPACTOM môže ovplyvniť jeho účinok a preto sa mu treba vyhnúť.

Odporúča sa oddeliť čas podávania MEPACTU a doxorubicínu alebo iných liekov, ak sa používajú v rovnakom chemoterapeutickom liečebnom režime.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Podávanie MEPACTU sa netestovalo u tehotných žien. Z tohto dôvodu sa MEPACT nesmie používať počas tehotenstva a nesmú ho používať ženy v plodnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Ak ste liečená MEPACTOM, musíte používať účinnú antikoncepciu.

Nie je známe, či MEPACT prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte, poraďte sa o tom s vaším lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Niektoré veľmi časté alebo časté vedľajšie účinky liečby MEPACTOM (ako sú závraty, vertigo, únava a zahmlené videnie) môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **MEPACT obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať MEPACT**

### **Dávka a trvanie liečby**

MEPACT môže byť podávaný len pod prísny dohľadom špecializovaného lekára.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka MEPACTU je 2 mg mifamurtidu/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela. Bude vám podávaný dvakrát týždenne (s najmenej trojdňovým odstupom) počas prvých 12 týždňov a potom jedenkrát týždenne ďalších 24 týždňov.

Harmonogram vašej liečby MEPACTOM sa môže upraviť, aby vyhovoval harmonogramu vašej chemoterapie. Nie je potrebné narušiť harmonogram podávania MEPACTU, ak sa vaša chemoterapia oddiali, máte ukončiť 36 týždňov (9 mesiacov) liečby MEPACTOM bez prerušenia.

#### **Ako sa podáva MEPACT**

Lyofilizovaný prášok sa pred použitím musí rekonštituovať na tekutú suspenziu, prefiltrovať použitím priloženého filtra a ďalej rozriediť. MEPACT sa potom priamo podáva infúziou do žily (intravenózne) počas približne 1 hodiny. Liek podáva váš lekár alebo zdravotná sestra, ktorí vás budú počas tohto obdobia sledovať. Na to, aby sa vám podal MEPACT, nemusíte byť hospitalizovaný. Môže byť podaný aj ambulantne.

#### **Ak použijete viac MEPACTU, ako máte**

Môžete pociťovať vážnejšie vedľajšie účinky, vrátane horúčky, zimnice, únavy, pocitu nevoľnosti, vracania, bolesti hlavy a vysokého alebo nízkeho krvného tlaku. V prípade predávkovania, kontaktujte vášho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

#### **Ak prestanete používať MEPACT**

Liečbu MEPACTOM by ste nemali ukončiť bez predchádzajúcej diskusie s vaším lekárom. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina pacientov môže spozorovať zimnicu, horúčku a únavu najmä počas prvého podania MEPACTU. Vedľajšie účinky sú mierne až stredne závažné a prechodné a obvykle ich váš lekár môže liečiť, napr. paracetamolom proti horúčke.

Liečba MEPACTOM pri súčasnom použití chemoterapie môže často spôsobiť žalúdočné ťažkosti, ako sú nevoľnosť, vracanie a strata chuti do jedla.

#### **Okamžite vyhľadajte vášho lekára:**

- ak máte pretrvávajúcu horúčku alebo zimnicu dlhšie ako 8 hodín po podaní dávky MEPACTU, pretože tieto môžu byť príznakom infekcie, alebo
- ak sa u vás objavia vyrážky alebo máte problémy s dýchaním (sipot), alebo
- ak sa u vás objavia akékoľvek žalúdočné problémy.

#### **Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 používateľov):**

- horúčka, chvenie/trasenie, slabosť, únava alebo celkový diskomfort,
- pocit nevoľnosti a/alebo vracanie, hnačka alebo zápcha,
- bolesť hlavy alebo závraty,
- silné búšenie srdca,
- vysoký krvný tlak alebo nízky krvný tlak,
- nechutenstvo,
- potenie,
- bolesť vrátane bolesti všeobecne, bolesť svalov a/alebo kĺbov a bolesť chrbta, bolesť na hrudníku, bolesť brucha, rúk alebo nôh,
- kašeľ, problémy s dýchaním alebo zrýchlené dýchanie,
- nízka telesná teplota,
- nízky počet červených krviniek.

#### **Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať 1 až 10 používateľov):**

- modré sfarbenie tkanív ako je koža alebo dŕasná spôsobené nedostatkom kyslíka,
- vnímateľné zvýšenie frekvencie alebo sily srdcového tepu,
- opuch horných a dolných končatín alebo iný opuch,
- diskomfort v hrudníku,

- žalúdočná nevoľnosť, znížená chuť do jedla alebo strata telesnej hmotnosti,
- sčervenanie v mieste podania injekcie alebo katétra, opuch, infekcia alebo iná lokálna reakcia,
- kožné vyrážky alebo sčervenanie, zápal kože, svrbenie, suchosť kože, bledosť alebo dočasne červený vzhlľad,
- zápal kože, šliach, svalov alebo podobných tkanív, ktoré sú oporou pre kosť,
- zápal žily,
- bolesť v hornej časti brucha alebo hrudnej steny, pocit nadúvania alebo bolesť brucha, zažívacie ťažkosti alebo bolesť pečene,
- iná bolesť vrátane bolesti krku, ramena, slabín, kostí alebo hrdla, pooperačná bolesť,
- svalové kŕče alebo stuhnutosť,
- pocit chladu,
- pocit únavy, ospalosť alebo spavosť,
- pocit pálenia, pichania/štípania, oslabená citlivosť na dotyk alebo pocit dotyku bez vonkajšej stimulácie,
- mimovoľný trasľavý pohyb,
- dehydratácia,
- nízka koncentrácia draslíka v krvi,
- zápal sliznice,
- upchatie alebo zápal nosa, hrdla alebo dutín,
- infekcie horných dýchacích ciest (ako je nádcha) alebo močových ciest (ako je infekcia močového mechúra),
- generalizovaná infekcia,
- infekcia vírusom *Herpes simplex*,
- produktívny kašeľ, sipot alebo námahová alebo zhoršená dýchavica,
- vyplúvanie krvi alebo krvácanie z nosa,
- tekutina v pľúcach,
- krv v moči, ťažkosti alebo bolesť pri močení, alebo časté močenie,
- poruchy spánku, depresia, úzkosť alebo zmätenosť,
- závraty,
- zvonenie v ušiach,
- zahmlené videnie,
- vypadávanie vlasov,
- ťažká, bolestivá menštruácia,
- strata sluchu,
- nízky počet bielych krviniek, s horúčkou alebo bez nej, nízky počet krvných doštičiek.

**Neznáme** (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- neobvyklé nahromadenie tekutiny v okolí srdca (perikardiálna efúzia)

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať MEPACT**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej liekovky a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

### Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### Rekonštituovaná suspenzia

Po rekonštitúcii v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného uchovávajúte pri izbovej teplote (približne 20 °C - 25 °C) a použijete v priebehu 6 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek viditeľné znaky poškodenia lieku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo MEPACT obsahuje**

- Liečivo je mifamurtid. Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg mifamurtidu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml suspenzie 0,08 mg mifamurtidu.
- Ďalšie zložky sú 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (POPC) a monosodná soľ 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-fosfo-L-serínu (OOPS). Pozri časť 2, „MEPACT obsahuje sodík“

### **Ako vyzerá MEPACT a obsah balenia**

Biely až sivobiely homogénny koláč alebo prášok na koncentrát na infúznú disperziu.

MEPACT je dodávaný v škatuľke, ktorá obsahuje

- Jednu 50 ml injekčnú liekovku so sivou butylovou zátkou, hliníkovým uzáverom a umelohmotným preklopiteľným viečkom.
- Jeden sterilný filter pre liek MEPACT dodávaný v blistri.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Španielsko

### **Výrobca**

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjo 7b, Parc Tecnològic del Vallès

08290 Cerdanyola del Vallès

Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

Esteve Pharmaceuticals BV/SRL

België /Belgique/Belgien

[adgdegroote@external.esteve.com](mailto: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](mailto: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.

Tlf: +34 93 446 60 00

#### **Malta**

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

#### Pokyny na prípravu MEPACTU na intravenóznú infúziu

*Materiál dodávaný v každom balení:*

- 1 injekčná liekovka MEPACTU (mifamurtid)
- 1 filter pre liek MEPACT

*Požadovaný materiál, ktorý nie je dodávaný:*

- 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného, 100 ml vak
- 1 jednorazová sterilná injekčná striekačka s luerovou koncovkou s objemom 60 alebo 100 ml
- 2 sterilné injekčné ihly stredných rozmerov (18)

Odporúča sa, aby sa rekonštitúcia lipozomálnej suspenzie uskutočnilo v boxe s laminárnym prúdením, aby sa použili sterilné rukavice a uplatnila aseptická technika.

Lyofilizovaný prášok sa má ponechať tak, aby pred rekonštitúciou, prefiltrovaním s použitím priloženého filtra a zriedením dosiahol teplotu približne 20 °C - 25 °C. Malo by to trvať približne 30 minút.

1. Uzáver injekčnej liekovky sa musí odstrániť a zátka očistiť s použitím tampónu napusteného alkoholom.
2. Filter sa musí vybrať z blistrového obalu a musí sa odstrániť kryt zo špice filtra. Špic sa musí následne pevne vsunúť do injekčnej liekovky, až kým sa neusadí. V tomto čase sa nemá odstraňovať luerový spojovací uzáver filtra.
3. Musí sa rozbaľiť vak so 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného, ihlu a injekčnú striekačku (nie sú súčasťou balenia).
4. Miesto na vaku obsahujúcom 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného, do ktorého sa vloží ihla, sa musí potrieť tampónom napusteným alkoholom.
5. Použitím ihly a injekčnej striekačky sa musí z vaku natiahnuť 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného.
6. Po vybratí ihly z injekčnej striekačky sa musí injekčná striekačka priložiť k filtru otvorením luerového spojovacieho uzáveru filtra (obrázok 1).



Obrázok 1

7. 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného sa pridáva do injekčnej liekovky pomalým, pevným zatlačením piestu injekčnej striekačky. **Filter a injekčná striekačka nesmú byť oddelené od injekčnej liekovky.**
8. Injekčná liekovka sa musí nechať nerušene stáť počas 1 minúty s cieľom zaistiť dôkladnú hydratáciu suchej látky.
9. Injekčná liekovka sa musí následne silno miešať počas 1 minúty, zatiaľ čo filter a injekčná striekačka zostávajú pripojené. V tomto čase sa lipozómy tvoria spontánne (obrázok 2).



Obrázok 2

10. Požadovanú dávku je možné natiahnuť z injekčnej liekovky po jej prevrátení pomalým ťahom piestu injekčnej striekačky (obrázok 3). Každý ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 0,08 mg mifamurtidu. Objem suspenzie, ktorý sa má natiahnuť, sa pre množstvá dávky vypočíta nasledovne:

Objem, ktorý sa má natiahnuť =  $[12,5 \times \text{vypočítaná dávka (mg)}]$  ml

Na uľahčenie sa uvádza nasledujúca ekvivalenčná tabuľka:

| Dávka  | Objem   |
|--------|---------|
| 1,0 mg | 12,5 ml |
| 2,0 mg | 25 ml   |
| 3,0 mg | 37,5 ml |
| 4,0 mg | 50 ml   |



Obrázok 3

11. Injekčná striekačka sa musí potom vybrať z filtra a na injekčnú striekačku naplnenú suspenziou sa má umiestniť nová ihla. Miesto vpichu na vaku sa musí utrieť tampónom napusteným alkoholom a suspenzia v injekčnej striekačke sa musí vpichnúť do originálneho vaku obsahujúceho ostávajúcich 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného (obrázok 4).



Obrázok 4

12. Vak sa musí jemne rozvíriť, aby sa roztok zamiešal.
13. Na štítok vaku s obsahom rekonštituovanej, prefiltrovanej a zriedenej lipozomálnej suspenzie sa musí uviesť identifikácia pacienta, čas a dátum.
14. Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná po dobu 6 hodín pri izbovej teplote (približne medzi 20 °C - 25 °C).
15. Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas použitia a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ, pričom by toto obdobie nemá presiahnuť 6 hodín pri izbovej teplote.

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.