PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

MEPACT 4 mg prašak za koncentrat za disperziju za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 4 mg mifamurtida*.
Nakon rekonstitucije, jedan ml suspenzije u bočici sadrži 0,08 mg mifamurtida.

*potpuno sintetski analog sastojka iz stanične stijenke *Mycobacterium sp.*

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za disperziju za infuziju.

Bijeli do bjelkasti homogeni kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

MEPACT je indiciran kod djece, adolescenata i mladih odraslih za liječenje resektabilnog nemetastatskog osteosarkoma visokog stupnja malignosti nakon makroskopski potpune kirurške resekcije. Koristi se u kombinaciji s postoperacijskom polikemoterapijom. Sigurnost i djelotvornost su ocijenjene u ispitivanjima na bolesnicima koji su bili u dobi od 2 do 30 godina pri postavljanju dijagnoze (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mifamurtidom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju osteosarkoma.

Doziranje
Preporučena doza mifamurtida za sve bolesnike je 2 mg/m^2 tjelesne površine. Treba ga primijeniti kao adjuvantnu terapiju nakon resekcije: dva puta tjedno s razmakom od najmanje 3 dana tijekom 12 tjedana, nakon čega slijedi primjena jedan puta tjedno tijekom dodatnih 24 tjedana, odnosno ukupno 48 infuzija u 36 tjedana.

Posebne populacije

Odrasli > 30 godina
Nijedan od bolesnika s osteosarkomom liječenih u ispitivanjima nije bio u dobi od 65 godina ili stariji, a u randomiziranom ispitivanju faze III bili su uključeni samo bolesnici u dobi do 30 godina. Stoga nema dovoljno podataka da bi se preporučila primjena lijeka MEPACT kod bolesnika starijih od 30 godina.

Oštećenje bubrega ili jetre
Nema klinički značajnog utjecaja blagog do umjerenog oštećenja bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min) ili jetre (Child-Pugh stadij A ili B) na farmakokinetiku mifamurtida; stoga kod tih bolesnika nije potrebna prilagodba doze. Međutim, kako je kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre veća varijabilnost farmakokinetike mifamurtida (vidjeti dio 5.2), a podaci o sigurnosti primjene

kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre su ograničeni, preporučuje se oprez pri primjeni mifamurtida kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre.
Nema farmakokinetičkih podataka o mifamurtidu kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili jetre te je kod tih bolesnika pri primjeni mifamurtida potreban oprez. Preporučuje se nastaviti pratiti funkciju bubrega i jetre ako se mifamurtid koristi nakon završetka kemoterapije, sve do završetka terapije.

Pedijatrijska populacija < 2 godine
Sigurnot i djelotvornost mifamurtida u djece u dobi od 0 do 2 godine nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

MEPACT se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 1 sata.

MEPACT se **ne smije** primijeniti kao bolus injekcija.

Za dodatne upute o rekonstituciji, filtriranju s priloženim filtrom i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s ciklosporinom ili drugim inhibitorima kalcineurina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s visokim dozama nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL, inhibitori ciklooksigenaze) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smetnje disanja

Kod bolesnika s astmom ili drugom kroničnom opstruktivnom bolesti pluća u anamnezi, potrebno je razmisliti o profilaktičkoj primjeni bronhodilatatora. Kod dva bolesnika s postojećom astmom pojavile su se blage do umjerene smetnje disanja povezane s terapijom (vidjeti dio 4.8). Ako se pojavi jaka respiratorna reakcija, potrebno je prekinuti primjenu mifamurtida i započeti primjereno liječenje.

Neutropenija

Primjena mifamurtida bila je često povezana s prolaznom neutropenijom, obično kad se je koristio istodobno s kemoterapijom. Epizode febrilne neutropenije treba pratiti i primjereno zbrinjavati. Mifamurtid se može davati u razdobljima neutropenije, ali posljedičnu vrućicu koja se pripisuje liječenju treba pomno nadzirati. Ako vrućica ili zimica traju dulje od 8 sati nakon primjene mifamurtida, potrebno je uzeti u obzir moguću sepsu.

Upalni odgovor

Povezanost mifamurtida sa znakovima naglašenog upalnog odgovora, uključujući perikarditis i pleuritis, nije česta. Lijek treba koristiti s oprezom kod bolesnika s autoimunim, upalnim ili drugim kolagenskim bolestima u anamnezi. Tijekom primjene mifamurtida kod bolesnika treba obratiti pažnju na neuobičajene znakove ili simptome, poput artritisa ili sinovitisa, koji ukazuju na nekontroliranu upalnu reakciju.

Kardiovaskularni poremećaji

Bolesnike koji u anamnezi imaju vensku trombozu, vaskulitis ili nestabilnu kardiovaskularnu bolest treba tijekom primjene mifamurtida pomno nadzirati. Ako simptomi ustraju ili se pogoršavaju, primjenu treba odgoditi ili prekinuti. Pri vrlo visokim dozama kod životinja je primijećeno krvarenje. To se ne očekuje kod preporučenih doza, ali preporučuje se nakon prve doze i ponovno nakon nekoliko doza provjeriti parametre zgrušavanja.

Alergijske reakcije

S liječenjem mifamurtidom povezane su povremene alergijske reakcije, uključujući osip, nedostatak zraka i hipertenziju stupnja 4 (vidjeti dio 4.8). Razlikovanje alergijske reakcije od pretjeranog upalnog odgovora može biti teško, no kod bolesnika treba pratiti znakove alergijske reakcije.

Gastrointestinalna toksičnost

Mučnina, povraćanje i gubitak apetita su vrlo česte nuspojave mifamurtida (vidjeti dio 4.8). Gastrointestinalna toksičnost može biti pojačana kad se mifamurtid koristi u kombinaciji s visokim dozama polikemoterapije i povezana je s češćom primjenom parenteralne prehrane.

MEPACT sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provedena su ograničena ispitivanja interakcija mifamurtida s kemoterapijom. Iako ta ispitivanja nisu konačna, nema dokaza da mifamurtid ometa antitumorsko djelovanje kemoterapije ili obrnuto.

Preporučuje se razdvojiti vrijeme primjene mifamurtida i doksorubicina ili drugih lipofilnih lijekova koji se koriste u istom režimu kemoterapije.

Istodobna primjena mifamurtida sa ciklosporinom ili drugim inhibitorima kalcineurina je kontraindicirana zbog njihovog pretpostavljenog utjecaja na funkciju makrofaga i mononuklearnih fagocita u slezeni (vidjeti dio 4.3).

Također, *in vitro* je dokazano da visoke doze NSAIL (inhibitora ciklooksigenaze) mogu zaustaviti djelovanje liposomalnog mifamurtida na aktivaciju makrofaga. Stoga je primjena visokih doza NSAIL kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Budući da se djelovanje mifamurtida temelji na stimulaciji imunološkog sustava, tijekom liječenja mifamurtidom treba izbjegavati kroničnu ili rutinsku primjenu kortikosteroida.

In vitro ispitivanja interakcija pokazala su da liposomalni i neliposomalni mifamurtid ne inhibira metaboličku aktivnost citokroma P450 u združenim ljudskim mikrosomima jetre. Liposomalni i neliposomalni mifamurtid ne potiču metaboličku aktivnost ili transkripciju citokroma P450 u primarnim kulturama svježe izoliranih ljudskih hepatocita. Za mifamurtid se, stoga, ne očekuju interakcije s metabolizmom tvari koje su supstrat za jetreni citokrom P450.

U velikom kontroliranom randomiziranom ispitivanju, mifamurtid primijenjen u preporučenoj dozi i prema preporučenom rasporedu s drugim lijekovima koji su toksični za bubrege (cisplatin, ifosfamid) ili jetru (metotreksat u visokoj dozi, ifosfamid) nije pojačao toksičnost i nije bilo potrebe za prilagodbu doze mifamurtida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni mifamurtida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačni zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Mifamurtid se ne preporučuje koristiti tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se mifamurtid u majčino mlijeko kod ljudi. Izlučivanje mifamurtida u mlijeko nije ispitivano kod životinja. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu liječenja treba donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja mifamurtidom za ženu.

Plodnost

Nisu provedena namjenska ispitivanja plodnosti povezana s mifamurtidom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MEPACT ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica, vrtoglavica, umor i zamućen vid pokazali su se kao vrlo česte ili česte nuspojave liječenja mifamurtidom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Mifamurtid je ispitivan kao jedini lijek u liječenju 248 bolesnika s pretežno uznapredovalim zloćudnim bolestima u ranom kliničkom ispitivanju faze I i II sa jednom skupinom. Najčešće nuspojave su zimica, pireksija, umor, mučnina, tahikardija i glavobolja. Za većinu vrlo često prijavljenih nuspojava, kao što je prikazano u zbirnoj tablici koja slijedi, smatra se da su povezane s mehanizmom djelovanja mifamurtida (vidjeti tablicu 1). Većina ovih nuspojava prijavljene su kao ili blage ili umjerene.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećem dogovoru: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene slijedom smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Kategorije učestalosti	Nuspojava (preporučeni pojam)
Infekcije i infestacije	Često	Sepsa, celulitis, nazofaringitis, infekcija na mjestu katetera, infekcije gornjih dišnih puteva, infekcije mokraćnih puteva, faringitis, *Herpes simplex* infekcija
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	Maligna bol
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Anemija
	Često	Leukopenija, trombocitopenija, granulocitopenija, febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Anoreksija
	Često	Dehidracija, hipokalemija, smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Stanje konfuzije, depresija, nesanica, anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja, omaglica
	Često	Parestezija, hipoestezija, tremor, somnolencija, letargija
Poremećaji oka	Često	Zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vrtoglavica, tinitus, gubitak sluha
Srčani poremećaji	Vrlo često	Tahikardija
	Često	Cijanoza, palpitacije
	Nepoznato	Perikardijalni izljev
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipertenzija, hipotenzija
	Često	Flebitis, navale crvenila, bljedilo
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Dispneja, tahipneja, kašalj
	Često	Pleuralni izljev, pogoršanje dispneje, produktivni kašalj, hemoptiza, piskanje, epistaksa, dispneja u naporu, začepljenje sinusa, začepljenje nosa, faringolaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Povraćanje, proljev, konstipacija, bol u abdomenu, mučnina
	Često	Bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, distenzija abdomena, bol u donjem dijelu abdomena
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatička bol

Klasifikacija organskih sustava	Kategorije učestalosti	Nuspojava (preporučeni pojam)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Hiperhidroza
	Često	Osip, svrbež, eritem, alopecija, suha koža
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mialgija, artralgija, bol u leđima, bol u ekstremitetima
	Često	Grčevi mišića, bol u vratu, bol u preponama, bol u kostima, bol u ramenu, bol u stijenci prsišta, mišićno-koštana ukočenost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Hematurija, dizurija, polakizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Dismenoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Vrućica, zimica, umor, hipotermija, bol, malaksalost, astenija, bol u prsištu
	Često	Periferni edem, edem, upala sluznice, eritem na mjestu infuzije, reakcije na mjestu infuzije, bol na mjestu katetera, nelagoda u prsištu, osjećaj hladnoće
Pretrage	Često	Smanjenje tjelesne težine
Operativni i medicinski postupci	Često	Postproceduralna bol

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava
Anemija je bila vrlo često prijavljivana kad se mifamurtid koristio istodobno s kemoterapeuticima. U randomiziranom kontroliranom ispitivanju, pojavnost mijeloidnih malignosti (akutna mijeloidna leukemija/mijelodisplastični sindrom) bila je jednaka kod bolesnika koji su dobivali MEPACT uz kemoterapiju kao i kod bolesnika koji su primali samo kemoterapiju (2,1%).

Poremećaji metabolizma i prehrane
Anoreksija (21%) je bila vrlo često prijavljivana u ispitivanjima I i II faze mifamurtida.

Poremećaji živčanog sustava
Sukladno drugim općim simptomima, vrlo česti poremećaji živčanog sustava bili su glavobolja (50%) i omaglica (17%). Jedan bolesnik iz ispitivanja faze III imao je 2 epizode epileptičkog napadaja 4. stupnja tijekom liječenja kemoterapijom i mifamurtidom. Druga epizoda uključivala je višestruke *grand mal* epileptičke napadaje tijekom više dana. U preostalom vremenu ispitivanja, liječenje mifamurtidom nastavljeno je bez ponovne pojave epileptičkog napadaja.

Poremećaji uha i labirinta
Iako se gubitak sluha može pripisati ototoksičnoj kemoterapiji, poput cisplatina, nejasno je može li MEPACT zajedno s polikemoterapijom pojačati gubitak sluha.U ispitivanju faze III (vidjeti dio 5.1 za opis ispitivanja) kod bolesnika koji su primali MEPACT i kemoterapiju zabilježen je viši postotak objektivnog i subjektivnog gubitka sluha (12% i 4%) u odnosu na bolesnike koji su primali samo kemoterapiju (7% i 1%). Svi bolesnici primili su ukupnu dozu cisplatina od 480 mg/m^2 kao dio neoadjuvantnog i/ili adjuvantnog kemoterapijskog protokola.

Srčani i krvožilni poremećaji

U nekontroliranim ispitivanjima mifamurtida vrlo često su prijavljene blaga do umjerena tahikardija (50%), hipertenzija (26%) i hipotenzija (29%). U ranim ispitivanjima je zabilježen jedan ozbiljan slučaj subakutne tromboze, no u velikim randomiziranim ispitivanjima nije bilo ozbiljnih srčanih događaja povezanih s mifamurtidom (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji dišnog sustava
Poremećaji dišnog sustava, uključujući dispneju (21%), kašalj (18%) i tahipneju (13%) prijavljivani su vrlo često, a 2 bolesnika s prethodno prisutnom astmom su u ispitivanju faze II razvila blage do umjerene smetnje disanja povezane s liječenjem lijekom MEPACT.

Poremećaji probavnog sustava
Poremećaji probavnog sustava su često bili povezani s primjenom mifamurtida, uključujući mučninu (57%) i povraćanje (44%) u oko polovice bolesnika, zatvor (17%), proljev (13%) i abdominalnu bol (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Hiperhidroza (11%) je bila vrlo česta kod bolesnika koji su mifamurtid primali u nekontroliranim ispitivanjima.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva
Bol niske razine bila je vrlo česta kod bolesnika koji primaju mifamurtid, uključujući mijalgiju (31%), bol u leđima (15%), bol u ekstremitetima (12%) i artralgiju (10%).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Većina bolesnika iskusila je zimicu (89%), vrućicu (85%) i umor (53%). Bile su uglavnom blage do umjerene, prolazne prirode i općenito s dobrim odgovorom na palijativno liječenje (npr. paracetamol za vrućicu). Drugi opći simptomi koji su tipično bili blagi do umjereni i vrlo česti uključivali su hipotermiju (23%), malaksalost (13%), bol (15%), asteniju (13%) i bol u prsištu (11%). Edem, nelagoda u prsištu, lokalne reakcije na mjestu infuzije ili katetera i „osjećaj hladnoće“ su manje često prijavljeni kod tih bolesnika, uglavnom u kasnijoj fazi maligne bolesti.

Pretrage
Kod jednog bolesnika s osteosarkomom u ispitivanju faze II koji je imao zabilježenu visoku vrijednost kreatinina, pokazalo se da je liječenje mifamurtidom bilo povezano s povećanjem ureje i kreatinina u krvi.

Poremećaji imunološkog sustava
U ispitivanju faze I, bila je jedna prijava ozbiljne alergijske reakcije koja se pojavila nakon prve infuzije mifamurtida, primijenjenog u dozi od 6 mg/m2. Bolesnik je imao drhtavicu, zimicu, vrućicu, mučninu, povraćanje, nekontrolirani kašalj, nedostatak zraka, cijanotičke usne, omaglicu, slabost, hipotenziju, tahikardiju, hipertenziju i hipotermiju što je dovelo do isključenja iz ispitivanja. U ispitivanju faze III bila je, također, i jedna prijava alergijske reakcije stupnja 4 (hipertenzija) koja je zahtjevala hospitalizaciju bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Maksimalna podnošljiva doza u ispitivanjima faze I bila je 4-6 mg/m^2 s velikom varijabilnosti nuspojava. Znakovi i simptomi koji su bili povezani s višim dozama i/ili su ograničavali dozu nisu bili po život opasni, a uključivali su vrućicu, zimicu, umor, mučninu, povraćanje, glavobolju i hipotenziju ili hipertenziju.

Zdravi odrasli dobrovoljac je slučajno primio jednokratnu dozu od 6,96 mg mifamurtida i imao prolaznu ortostatsku hipotenziju povezanu s liječenjem.

U slučaju predoziranja preporučuje se započeti prikladno suportivno liječenje. Suportivne mjere treba temeljiti na institucijskim smjernicama i opaženim kliničkim simptomima. Primjeri uključuju paracetamol za vrućicu, zimicu i glavobolju te antiemetike (osim steroida) za mučninu i povraćanje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, Ostali imunostimulatori, ATK oznaka: L03AX15

Mehanizam djelovanja

Mifamurtid (muramil tripeptid fosfatidil etanolamin, MTP-PE) je potpuno sintetski derivat muramil dipeptida (MDP), najmanje imunostimulacijske komponente stanične stijenke *Mycobacterium sp.* koja se javlja u prirodi. Ima slične imunostimulirajuće učinke kao i prirodni MDP. MEPACT je liposomalna formulacija koja je posebno dizajnirana za *in vivo* ciljanje makrofaga putem intravenske infuzije.

MTP-PE je specifični ligand NOD2, receptora koji se prvenstveno nalazi na monocitima, dendritičkim stanicama i makrofazima. MTP-PE je potentni aktivator monocita i makrofaga. Aktivacija ljudskih makrofaga mifamurtidom povezana je sa stvaranjem citokina, uključujući tumor nekrotizirajući faktor (TNF-α), interleukin-1 (IL-1β), IL-6, IL-8 i IL-12 te adhezijskih molekula, uključujući limfocitni funkcionalni antigen-1 (LFA-1) i međustaničnu adhezijsku molekulu-1 (ICAM-1). *In vitro* tretirani ljudski monociti ubijali su alogene i autologne tumorske stanice (uključujući melanom, karcinom jajnika, kolona i bubrega), ali nisu toksično djelovali na normalne stanice.

In vivo primjena mifamurtida rezultirala je inhibicijom tumorskog rasta kod miševa i štakora s metastazama na plućima, s karcinomom kože i jetre te s fibrosarkomom. Mifamurtid kao adjuvanta terapija značajno je produžio preživljavanje bez bolesti kod pasa s osteosarkomom i hemangiosarkomom. Točni mehanizam kojim aktivacija monocita i makrofaga mifamurtidom dovodi do antitumorske aktivnosti kod životinja i ljudi nije još poznat.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost liposomalnog mifamurtida ispitana je u više od 700 bolesnika s različitim vrstama i stupnjevima raka te u 21 zdravog odraslog ispitanika (vidjeti dio 4.8).

U randomiziranom ispitivanju faze III na 678 bolesnika (raspon godina od 1,4 do 30,6) s novodijagnosticiranim resektabilnim osteosarkomom visokog stupnja malignosti, dodatak adjuvantne terapije mifamurtida kemoterapiji (s doksorubicinom, cisplatinom i metotreksatom s ili bez ifosfamida) značajno je povećao ukupno 6-godišnje preživljenje i rezultiralo je relativnim smanjenjem rizika od smrti od 28% (p=0,0313, omjer hazarda (HR) = 0,72 [95% interval pouzdanosti (CI): 0,53, 0,97]).

Pedijatrijska populacija

Na temelju prevalencije ove bolesti, u pivotalnim ispitivanjima ispitivana su djeca i mlađi odrasli. Međutim, nema dostupnih određenih analiza vezano za djelotvornost u podskupinama bolesnika < 18 godina starosti i ≥ 18 godina starosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika mifamurtida ispitana je u zdravih odraslih ispitanika nakon intravenske infuzije 4 mg, kao i u pedijatrijskih i odraslih bolesnika s osteosarkomom nakon intravenske infuzije 2 mg/m^2.

U 21 zdravog odraslog ispitanika mifamurtid se brzo uklonio iz seruma (u minutama) s poluvijekom od 2,05 ± 0,40 sati, rezultirajući vrlo niskom serumskom koncentracijom ukupnog (liposomalnog i slobodnog) mifamurtida. Srednja vrijednost područja ispod krivulje AUC bila je 17,0 ± 4,86 h x nM, a C_{max} (maksimalna koncentracija) bila je 15,7 ± 3,72 nM.

U 28 bolesnika s osteosarkomom u dobi od 6 do 39 godina serumske koncentracije ukupnog (liposomalnog i slobodnog) mifamurtida su brzo opadale sa srednjim poluvijekom od 2,04 ± 0,456 sati. BSA-normalizirani klirens i poluvijek bili su slični bez obzira na dob i u skladu s utvrđenim kod odraslih zdravih ispitanika, što govori u prilog preporučenoj dozi od 2 mg/m^2.

U zasebnom ispitivanju u 14 bolesnika, srednje vrijednosti krivulje serumske koncentracije u vremenu ukupnog i slobodnog mifamurtida koje su procijenjivane nakon prve infuzije mifamutida i nakon posljednje infuzije 11 ili 12 tjedana kasnije bile su gotovo podudarne, a srednje vrijednosti AUC slobodnog mifamurtida nakon prve i posljednje infuzije bile su slične. Ti podaci pokazuju da se ni ukupni niti slobodni mifamurtid ne akumuliraju tijekom razdoblja liječenja.

Šest sati nakon injiciranja radioaktivno označenih liposoma koji sadrže 1 mg mifamurtida, radioaktivnost je zabilježena u jetri, slezeni, nazofarinksu, štitnoj žlijezdi i u manjem opsegu u plućima. Liposome su fagocitirale stanice retikuloendotelnog sustava. U 2 od 4 bolesnika s plućnim metastazama radioaktivnost je bila povezana s plućnim metastazama.

Metabolizam liposomalnog MTP-PE nije ispitivan u ljudi.

Nakon injiciranja radioaktivno označenih liposoma koji sadrže mifamurtid, srednja vrijednost poluvijeka radioaktivno označenog materijala bila je dvofazna sa α fazom od oko 15 minuta i terminalnim poluvijekom od približno 18 sati.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega
Farmakokinetika jednostruke doze od 4 mg mifamurtida nakon jednosatne intravenske infuzije ispitana je u odraslih dobrovoljaca s blagim (n=9) ili umjerenim (n=8) oštećenjem bubrega i u zdravih odraslih s normalnom bubrežnom funkcijom (n=16) usklađenih po dobi, spolu i tjelesnoj težini. Nije bilo utjecaja blagog (50 ml/min ≤ klirens kreatinina [CLcr] ≤ 80 ml/min) ili umjerenog (30 ml/min ≤ CLcr < 50 ml/min) oštećenja bubrega na klirens ukupnog MTP-PE u usporedbi s onim opaženim u zdravih odraslih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (CLcr > 80 ml/min). Dodatno, sistemska izloženost AUC od nule do beskonačno (AUC_{inf}) slobodnom (ne-liposomalnom) MTP-PE u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega bila je slična onoj opaženoj u zdravih odraslih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

Oštećenje jetre
Farmakokinetika jednostruke doze od 4 mg mifamurtida nakon jednosatne intravenske infuzije ispitana je u odraslih dobrovoljaca s blagim (Child-Pugh stadij A, n=9) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B, n=8) oštećenjem jetre i u zdravih odraslih s normalnom jetrenom funkcijom (n=19) usklađenih po dobi, spolu i tjelesnoj težini. Blago oštećenje jetre nije imalo utjecaja na sistemsku izloženost (AUC_{inf}) ukupnom MTP-PE. Umjereno oštećenje jetre rezultiralo je malim povećanjem sistemske izloženosti (AUC_{inf}) ukupnom MTP-PE, s odnosom geometrijske srednje vrijednosti najmanjeg kvadrata (izraženim kao %) kod umjerenog oštećenja jetre u odnosu na usklađenu skupinu s normalnom funkcijom jetre od 119% (90% interval pouzdanosti [CI]: 94,1%-151%). Famakokinetička varijabilnost bila je veća u skupini s umjerenim oštećenjem jetre (koeficijent varijacije sistemske izloženosti [AUC_{inf}] bio je 50% u odnosu na < 30% u drugim skupinama).

Srednja vrijednost poluvijeka ukupnog i slobodnog MTP-PE kod blagog oštećenja jetre bila je 2,02 sata i 1,99 sati te je bila usporediva s onom kod ispitanika s normalnom funkcijom jetre (2,15 sati

i 2,26 sata). Srednja vrijednost poluvijeka ukupnog i slobodnog MTP-PE kod umjerenog oštećenja jetre bila je 3,21 i 3,15 sati. Dodatno, geometrijska srednja vrijednost plazmatskog AUC_{inf} slobodnog (ne-liposomalnog) MTP-PE kod blagog i umjerenog oštećenja jetre bila je 47% viša od odgovarajućih vrijednosti u skupini s normalnom funkcijom jetre. Smatra se da te promjene nisu klinički značajne jer je maksimalna podnošljiva doza mifamurtida (4-6 mg/m^2) 2-3 puta veća od preporučene doze (2 mg/m^2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U osjetljivih vrsta (kunić i pas) najveća dnevna doza liposomalnog mifamurtida koja nije izazvala nuspojave iznosila je 0,1 mg/kg, što odgovara 1,2 i 2 mg/m^2. Razina mifamurtida koja ne izaziva nuspojave kod životinja približno odgovara preporučenoj dozi za ljude od 2 mg/m^2.

Podaci iz šestomjesečnog ispitivanja na psima svakodnevnih intravenskih injekcija do 0,5 mg/kg (10 mg/m^2) mifamurtida pokazuju 8-erostruku do 19-erostruku sigurnosnu marginu kumulativne izloženosti za očitu toksičnost kliničke doze namijenjene ljudima. Glavni toksični učinci povezani s tim visokim dnevnim i kumulativnim dozama mifamurtida bili su pretjerano farmakološko djelovanje: pireksija, znakovi izraženog upalnog odgovora iskazani kao sinovitis, bronhopneumonija, perikarditis i upalna nekroza jetre i koštane srži. Uočeni su i sljedeći događaji: krvarenje i produljeno vrijeme zgrušavanja, infarkti, morfološke promjene stijenki malih arterija, edem i kongestija središnjeg živčanog sustava, manji učinci na srce i blaga hiponatremija. Mifamurtid nije bio mutagen i nije pokazao teratogeno djelovanje kod štakora i kunića. Embriotoksičnost je zapažena samo kod doza toksičnih za majku.

Nema podataka iz ispitivanja opće toksičnosti koji bi ukazivali na štetne učinke na muške ili ženske reproduktivne organe. Specifična ispitivanja utjecaja na reproduktivnu funkciju, perinatalnu toksičnost i kancerogeni potencijal nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfokolin (POPC)
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serin mononatrijeva sol (OOPS)

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica s praškom

3 godine

Rekonstituirana suspenzija
Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazane su tijekom 6 sati na temperaturi do 25ºC.

S mikrobiološkog stajališta, preporučuje se odmah primijeniti pripremljenu suspenziju. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja rekonstituirane, profiltrirane i razrijeđene otopine prije primjene rekonstituiranog lijeka ne smiju prijeći 6 sati na temperaturi od 25°C. Otopinu ne čuvati u hladnjaku i ne zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tipa I) od 50 ml sa sivim čepom od butilne gume, aluminijskim prstenom i plastičnom *flip-off* kapicom koja sadrži 4 mg mifamurtida.

Jedna kutija sadrži 1 jednu bočicu i 1 jednokratni, nepirogeni sterilni filtar za MEPACT pakiran u PVC blister.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

MEPACT se mora rekonstituirati, profiltrirati kroz priloženi filtar i dalje razrijediti aseptičkim postupkom, prije primjene.

Jednu bočicu treba rekonstituirati s 50 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju. Nakon rekonstitucije, jedan ml suspenzije u bočici sadrži 0,08 mg mifamurtida. Volumen rekonstituirane suspenzije koji odgovara izračunatoj dozi izvuče se kroz priloženi filtar i dalje razrijedi s dodatnih 50 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju prema detaljnim uputama u nastavku.

Rekonstituirana, profiltrirana i razrijeđena suspenzija za infuziju je homogena, bijela do bjelkasta, mutna liposomalna suspenzija, bez vidljivih čestica te bez pjene i nakupina lipida.

Upute za pripremu MEPACT intravenske infuzije

Oprema priložena u jednom pakiranju:
- MEPACT prašak za koncentrat za disperziju za infuziju (bočica)
- Filtar za MEPACT

Oprema koja je potrebna, ali nije priložena:
- 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijeva klorida za injekciju, vrećica od 100 ml
- 1 jednokratna sterilna štrcaljka od 60 ili 100 ml sa *luer lock* spojnicom
- 2 srednje (18G) sterilne injekcijske igle

Preporučuje se da se rekonstituciju liposomalne suspenzije treba izvoditi u kabinetu s laminarnim protokom zraka uz primjenu sterilnih rukavica i aseptičkim postupkom.

Liofilizirani prašak mora prije rekonstitucije, filtriranja kroz priloženi filtar i razrjeđivanja doseći temperaturu od oko 20°C do 25°C. Za to je potrebno oko 30 minuta.

1. S bočice treba ukloniti kapicu i čep očistiti jastučićem od vate natopljenom alkoholom.
2. Filtar treba izvaditi iz blister pakiranja i s njegovog šiljka skinuti kapicu. Šiljak zatim treba čvrsto umetnuti u septum bočice dok ne sjedne. U ovom trenutku se ne smije skidati poklopac s *luer* spojnice.
3. Raspakirati vrećicu sa 100 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju, iglu i štrcaljku (nisu priloženi u pakiranju).
4. Mjesto na vrećici 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju gdje će se umetnuti igla treba prebrisati jastučićem od vate natopljenom alkoholom.
5. Korištenjem igle i štrcaljke potrebno je izvući iz vrećice 50 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju.
6. Nakon što se sa štrcaljke ukloni igla, štrcaljku treba učvrstiti na filtar otvaranjem *luer* spojnice na filtru (slika 1).



Slika 1

7. 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijeva klorida za injekciju se dodaje u bočicu sporim, čvrstim pritiskom klipa štrcaljke. **Filtar i štrcaljka se ne smiju skinuti s bočice.**
8. Bočicu treba ostaviti da miruje 1 minutu kako bi se osigurala temeljita hidracija suhe tvari.
9. **Bočicu zatim treba snažno tresti 1 minutu držeći filtar i štrcaljku i dalje pričvršćene.** Za to vrijeme spontano se stvaraju liposomi (slika 2).



Slika 2

10. Željena doza može se izvući iz bočice okretanjem bočice i polaganim povlačenjem klipa štrcaljke (slika 3). Jedan ml rekonstituirane suspenzije sadrži 0,08 mg mifamurtida. Volumen suspenzije koji treba izvući za određenu dozu računa se na sljedeći način:

    Potrebni volumen = [12,5 x izračunata doza (mg)] ml

    Za jednostavniji izračun može poslužiti sljedeća tablica.

Doza	Volumen
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Slika 3

11. Štrcaljku zatim treba odvojiti od filtra i na štrcaljku sa suspenzijom staviti novu iglu. Mjesto ubrizgavanja na vrećici treba prebrisati jastučićem od vate natopljenom alkoholom i ubrizgati suspenziju iz štrcaljke u izvornu vrećicu s preostalih 50 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju (slika 4).



Slika 4

12. Vrećicu treba nježno okretati kako bi se otopina izmiješala.
13. Na vrećicu s rekonstituiranom, profiltriranom i razrijeđenom liposomalnom suspenzijom treba napisati podatke o bolesniku, vrijeme i datum.
14. Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 6 sati na sobnoj temperaturi (između približno 20°C – 25°C).
15. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika i ne smiju prijeći 6 sati na sobnoj temperaturi.
16. Na temelju liposomalne prirode lijeka, ne preporučuje se korištenje infuzije postavljene s *in-line* filtrom tijekom primjene.
17. Liposomalna suspenzija se primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od oko 1 sat.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/502/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. ožujka 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. veljače 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

MEPACT 4 mg prašak za koncentrat za disperziju za infuziju
mifamurtid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg mifamurtida. Nakon rekonstitucije, jedan ml suspenzije u bočici sadrži 0,08 mg mifamurtida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfokolin (POPC),
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serin mononatrijeva sol (OOPS)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za disperziju za infuziju
Pakiranje s 1 bočicom praška,1 sterilni filtar

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije, filtriranja priloženim filtrom i dodatnog razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/502/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

MEPACT 4 mg prašak za koncentrat za disperziju za infuziju
mifamurtid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg mifamurtida. Nakon rekonstitucije, jedan ml suspenzije u bočici sadrži 0,08 mg mifamurtida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfokolin (POPC),
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serin mononatrijeva sol (OOPS)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za disperziju za infuziju
4 mg mifamurtida

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije, filtriranja priloženim filtrom i dodatnog razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals S.A.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/502/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

MEPACT 4 mg prašak za koncentrat za disperziju za infuziju
mifamurtid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je MEPACT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati MEPACT
3. Kako primjenjivati MEPACT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati MEPACT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MEPACT i za što se koristi

MEPACT sadrži djelatnu tvar mifamurtid, sličnu sastojku stanične stijenke određenih bakterija. Potiče imunološki sustav kako bi tijelu pomogao uništiti tumorske stanice.

MEPACT se koristi za liječenje osteosarkoma (karcinoma kosti) kod djece, adolescenata i mladih odraslih (između 2 i 30 godina). Koristi se nakon operacije kojom je uklonjen tumor i zajedno s kemoterapijom kako bi se uništile preostale tumorske stanice i smanjio rizik ponovnog javljanja bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati MEPACT

Nemojte primati MEPACT:
- ako ste alergični na mifamurtid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate lijekove koji sadrže ciklosporin ili druge inhibitore kalcineurina ili visoke doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (pogledajte „Uzimanje drugih lijekova“ u nastavku).

Upozorenja i mjere opreza
Obavijestite svog liječnika prije primjene lijeka MEPACT:
- ako imate ili ste imali problema sa srcem ili krvnim žilama, poput krvnih ugrušaka (tromboze), krvarenja (hemoragije) ili upale vena (vaskulitis)- trebat će Vas pažljivije nadzirati dok primate terapiju s lijekom MEPACT. Ako imate dugotrajne simptome ili se oni pogoršavaju, obratite se liječniku, jer možda će trebati odgoditi ili prekinuti liječenje lijekom MEPACT.
- ako u anamnezi imate astmu ili druge poremećaje disanja. Prije primjene lijeka MEPACT morate razgovarati s liječnikom smijete li istodobno s lijekom MEPACT uzimati svoj lijek za astmu.
- ako ste bolovali od upalnih ili autoimunih bolesti ili ste liječeni kortikosteroidima ili drugim lijekovima koji mogu utjecati na imunološki sustav.
- ako imate bilo kakve alergijske reakcije na lijekove, kao što su osip, nedostatak zraka i visoki krvi tlak. Ako Vam se simptomi pogoršavaju, trebate se obratiti svom liječniku, jer to može biti uzrokovano lijekom MEPACT
- ako imate želučane poteškoće kao što su mučnina, povraćanje i nedostatak teka. Ako se poteškoće pogoršaju, trebate se obratiti svom liječniku, jer to može biti uzrokovano lijekom MEPACT kada se primjenjuje uz kemoterapiju.

- ako se pojavi zimica, drhtanje ili osjećaj vrućine. Morate izmjeriti tjelesnu temperaturu, jer možda imate vrućicu. Vrućica sa smanjenim brojem bijelih krvnih zrnaca (neutropenija), može biti znak ozbiljne infekcije.

Detaljnije informacije o upozorenjima i predostrožnostima povezanim s nuspojavama koje bi se mogle javiti tijekom primjene lijeka prikazane su u dijelu 4.

Djeca
Nije preporučljivo davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine, jer nema dostupnih informacija koliko je siguran i djelotvoran za njihovu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i MEPACT
Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i one koje ste nabavili bez recepta. Posebno je važno da obavijestite liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari:

- ciklosporin, takrolimus, koji se koriste nakon transplantacije za sprečavanje odbacivanja transplantiranih organa, ili druge imunosupresive koji se koriste npr. za liječenje psorijaze (bolesti kože).
- nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), poput acetilsalicilne kiseline, ibuprofena ili diklofenaka, koji se koriste za liječenje glavobolje, vrućice ili boli. MEPACT se ne smije koristiti istodobno s visokim dozama NSAIL-a.
- kortikosteroide, kojima se liječe upala, alergije ili astma. Redovito uzimanje kortkosteroida treba izbjegavati kada se koristi MEPACT jer mogu utjecati na njegovo djelovanje.

Preporučuje se razdvojiti vrijeme primjene lijeka MEPACT i doksorubicina ili drugih lijekova ako se koriste u istom protokolu kemoterapije.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
MEPACT nije ispitan u trudnica. Stoga se MEPACT ne smije koristiti u trudnoći i kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Za vrijeme liječenja lijekom MEPACT morate koristiti učinkovitu kontracepciju.

Nije poznato izlučuje li se MEPACT u majčino mlijeko kod ljudi. Ako dojite, obratite se liječniku za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke vrlo česte i česte nuspojave liječenja lijekom MEPACT (poput omaglice, vrtoglavice, umora i zamućenog vida) mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

MEPACT sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati MEPACT

Doza i trajanje liječenja
MEPACT će se primjenjivati samo pod nadzorom liječnika specijaliste. Uvijek koristite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka MEPACT je 2 mg mifamurtida/m^2 tjelesne površine. Primat ćete ga dva puta tjedno (s razmakom od najmanje tri dana) tijekom prvih 12 tjedana, a zatim jednom tjedno još 24 tjedna.

Raspored primjene lijeka MEPACT može se prilagoditi kako bi se uklopio u raspored Vaših kemoterapija. Nema potrebe prekidati raspored primjene lijeka MEPACT ukoliko se odgodi primjena kemoterapije; 36 tjedana (9 mjeseci) liječenja lijekom MEPACT treba završiti bez prekida.

Kako se MEPACT primjenjuje
Od praška osušenog smrzavanjem treba pripremiti tekuću suspenziju, profiltrirati ju kroz priloženi filtar i dodatno razrijediti prije primjene. MEPACT se zatim daje infuzijom u venu (intravenski) u trajanju od 1 sata. To će učiniti liječnik ili medicinska sestra, koji će Vas za to vrijeme nadgledati. Ne morate biti primljeni u bolnicu da bi ste primili MEPACT. Može ga se davati i ambulantno.

Ako primite više lijeka MEPACT nego što ste trebali
Možete imati teže nuspojave, uključujući vrućicu, zimicu, umor, mučninu, povraćanje, glavobolju i povišeni ili sniženi krvni tlak. U slučaju takvog predoziranja, javite se svom liječniku ili u najbližu bolnicu.

Ako prestanete uzimati MEPACT
Ne smijete prekinuti liječenje lijekom MEPACT prije predviđenog završetka terapije bez da se prethodno posavjetujete sa svojim liječnikom. U slučaju bilo kakvih drugih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, MEPACT može uzrokovati nuspojave, ali one se neće javiti kod svakoga.

Većina bolesnika ima zimicu, vrućicu i umor, posebno tijekom prve primjene lijeka MEPACT. Oni su blagi do umjereni i prolazni i obično ih liječnik može liječiti, npr. vrućicu paracetamolom.
Ukoliko se koristi s kemotrapijom, liječnje lijekom MEPACT može često uzrokovati želučane poteškoće kao što su mučnina, povraćanje i gubitak teka.

Odmah se javite liječniku:
- ako vrućica ili zimica traju dulje od 8 sati nakon primjene doze lijeka MEPACT, jer to može biti znak infekcije ili
- ako se pojavi osip ili imate bilo kakvih teškoća s disanjem (piskanje) ili
- ako osjećate bilo kakve želučane poteškoće.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi):
- vrućica, tresavica/drhtanje, slabost, umor, opća nelagoda
- mučnina i/ili povraćanje, proljev ili zatvor
- glavobolja ili omaglica
- ubrzan rad srca
- povišen krvni tlak ili snižen krvni tlak
- gubitak teka
- znojenje
- bol, uključujući opću bol, bol u mišićima i/ili zglobovima i bol u leđima, prsnom košu, trbuhu, rukama ili nogama
- kašalj, teško disanje ili ubrzano disanje
- snižena tjelesna temperatura
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi):
- plavičasta boja tkiva poput kože i desni zbog premalo kisika
- osjetan porast učestalosti i snage otkucaja srca
- otečenost ruku ili nogu ili druge otekline
- nelagoda u prsnom košu
- nadražen želudac, smanjenje teka ili gubitak težine
- crvenilo na mjestu injekcije ili katetera, oteklina ili druge reakcije na mjestu primjene

- osip ili crvenilo, upala kože, svrbež, suha koža, bljedilo ili prolazno crvenilo
- upala kože, tetiva, mišića ili sličnih tkiva koja podupiru strukturu tijela
- upala vena
- bol u gornjem dijelu trbuha ili u stijenci prsnog koša; nadutost trbuha ili bol; probavne tegobe ili bol u jetri
- druga bol, uključujući bol u vratu, ramenima, preponama, kostima ili grlu; bol nakon operacije
- grčevi ili ukočenost mišića
- osjećaj hladnoće
- osjećaj umora, omamljenosti ili pospanosti
- pečenje, osjećaj bockanja ili trnaca, smanjena osjetljivost na podražaj ili osjećaj nadraženosti bez podražaja
- nevoljni drhtavi pokreti
- dehidracija
- niska koncentracija kalija u krvi
- upala sluznice
- upala ili začepljenost nosa, grla ili sinusa
- upala gornjeg dišnog sustava (poput prehlade) ili mokraćnog sustava (poput upale mjehura)
- opća infekcija
- infekcija s virusom *Herpes simplex*
- kašalj s iskašljavanjem, piskanje ili gubitak daha u naporu ili pogoršanje nedostatka daha
- iskašljavanje krvi ili krvarenje iz nosa
- tekućina u ležištu pluća
- krv u mokraći, teško ili bolno mokrenje ili često mokrenje
- teškoće sa spavanjem, depresija, tjeskoba ili smetenost
- omaglica
- zvonjava u ušima
- zamućen vid
- ispadanje kose
- bolna mjesečnica
- gubitak sluha
- snižen broj bijelih krvnih stanica sa ili bez vrućice, snižen broj trombocita

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):
- neuobičajeno nakupljanje -tekućine oko srca (perikardijalni izljev)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati MEPACT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na bočici i na kutiji iza oznake „EXP“.
Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorena bočica
Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljena suspenzija
Nakon pripreme u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida, čuvati na sobnoj temperaturi (otprilike 20ºC - 25ºC) i upotrijebiti unutar 6 sati.
Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve vidljive znakove propadanja.
Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MEPACT sadrži
- Djelatna tvar je mifamurtid. Jedna bočica sadrži 4 mg mifamurtida. Nakon pripreme jedan ml suspenzije sadrži 0,08 mg mifamurtida.
- Druge pomoćne tvari su 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfokolin (POPC) i 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serin mononatrijeva sol (OOPS). Pogledajte dio 2 „MEPACT sadrži natrij“.

Kako MEPACT izgleda i sadržaj pakiranja
Mepact je bijeli do bjelkasti homogeni kolačić ili prašak za koncentrat za disperziju za infuziju.

MEPACT se isporučuje u kutiji koja sadrži
- Jednu bočicu od 50 ml sa sivim butilnim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnom *flip-off* kapicom.
- Jedan sterilni filtar za MEPACT u blisteru.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Španjolska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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.

Deutschland
Tel.: +49 30 338427-100

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

Ελλάδα
SPECIALTY THERAPEUTICS IKE
Τηλ.: +30 2130233913

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

France
Esteve Pharmaceuticals S.A.S
Tél: +33 1 42 31 07 10

Hrvatska
Makpharm d.o.o.
Tel: +385 1 4678 688

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

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

Italia
Esteve Pharmaceuticals SRL
Tel: +39 345 9214959

Κύπρος
SPECIALTY THERAPEUTICS IKE
Τηλ.: +30 2130233913

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

Tel: +34 93 446 60 00

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za pripremu MEPACT intravenske infuzije

Oprema priložena u jednom pakiranju -
- 1 bočica lijeka MEPACT (mifamurtid)
- 1 filtar za MEPACT

Oprema koja je potrebna, ali nije priložena -
- 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijeva klorida za injekciju, vrećica od 100 ml
- 1 jednokratna sterilna štrcaljka od 60 ili 100 ml sa *luer lock* spojnicom
- 2 srednje (18G) sterilne injekcijske igle

Preporučuje se da se rekonstituciju liposomalne suspenzije treba izvoditi u kabinetu s laminarnim protokom zraka uz primjenu sterilnih rukavica i aseptičkog postupka.

Liofilizirani prašak mora prije rekonstitucije, filtriranja kroz priloženi filtar i razrjeđivanja doseći temperaturu od oko 20°C do 25°C. Za to je potrebno oko 30 minuta.

1. S bočice treba ukloniti kapicu i čep očistiti jastučićem od vate natopljenom alkoholom.
2. Filtar treba izvaditi iz blistera i s njegovog šiljka skinuti kapicu.
   Šiljak zatim treba čvrsto umetnuti u septum bočice dok ne sjedne. U ovom trenutku se ne smije skidati poklopac s *luer* spojnice.
3. Raspakirati vrećicu sa 100 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju, te iglu i štrcaljku (nisu priloženi u pakiranju).
4. Mjesto na vrećici 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju gdje će se umetnuti igla, treba prebrisati jastučićem od vate natopljenom alkoholom.
5. Korištenjem igle i štrcaljke izvući iz vrećice 50 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju.
6. Nakon što se sa štrcaljke ukloni igla, štrcaljku treba učvrstiti na filtar otvaranjem *luer* spojnice na filtru (slika 1).



Slika 1

7. 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijeva klorida za injekciju dodaje se u bočicu sporim, čvrstim pritiskom klipa štrcaljke. **Filtar i štrcaljka se ne smiju skinuti s bočice.**
8. Bočicu treba ostaviti da miruje 1 minutu kako bi se osigurala temeljita hidracija suhe tvari.
9. **Bočicu zatim treba snažno tresti 1 minutu držeći filtar i štrcaljku i dalje pričvršćene.** Za to vrijeme spontano se stvaraju liposomi (slika 2).



Slika 2

10. Željena doza može se izvući iz bočice okretanjem bočice i polaganim povlačenjem klipa štrcaljke (slika 3). Jedan ml rekonstituirane suspenzije sadrži 0,08 mg mifamurtida. Volumen suspenzije koji treba izvući za određenu dozu računa se na sljedeći način:

    Potrebni volumen = [12,5 x izračunata doza (mg)] ml

    Za jednostavniji izračun može poslužiti sljedeća tablica.

Doza	Volumen
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Slika 3

11. Štrcaljku zatim treba odvojiti od filtra i na štrcaljku sa suspenzijom staviti novu iglu. Mjesto ubrizgavanja na vrećici treba prebrisati jastučićem od vate natopljenom alkoholom i ubrizgati suspenziju iz štrcaljke u izvornu vrećicu s preostalih 50 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju (slika 4).



Slika 4

12. Vrećicu treba nježno okretati kako bi se otopina izmiješala.
13. Na vrećicu s rekonstituiranom, profiltriranom i razrijeđenom liposomalnom suspenzijom treba napisati podatke o bolesniku, vrijeme i datum.
14. Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 6 sati na sobnoj temperaturi (između približno 20°C - 25°C).
15. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika i ne smiju prijeći 6 sati na sobnoj temperaturi.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.