

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MEPACT 4 mg κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για διασπορά προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg mifamurtide*.

Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος στο φιαλίδιο περιέχει 0,08 mg mifamurtide.

*πλήρως συνθετικό ανάλογο ενός συστατικού του κυτταρικού τοιχώματος του *Mycobacterium sp*

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για διασπορά προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη ομοιογενής πάστα ή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MEPACT ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες για τη θεραπεία υψηλού βαθμού κακοήθειας, χειρουργήσιμου, μη μεταστατικού οστεοσαρκώματος μετά από μακροσκοπική πλήρη χειρουργική εκτομή. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με τη χορήγηση πολλαπλών παραγόντων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες ασθενών ηλικίας 2 έως 30 ετών, κατά την αρχική διάγνωση της νόσου (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με mifamurtide πρέπει να πραγματοποιείται από ειδικούς γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία του οστεοσαρκώματος.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση mifamurtide για όλους τους ασθενείς είναι 2 mg/m² της επιφάνειας σώματος. Πρέπει να χορηγείται ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από την εκτομή: επί 12 εβδομάδες, δύο φορές την εβδομάδα, μεταξύ των οποίων μεσολαβεί περίοδος διάρκειας τουλάχιστον 3 ημερών και, στη συνέχεια, μια φορά την εβδομάδα για άλλες 24 εβδομάδες, ήτοι συνολικά 48 εγχύσεις σε διάστημα 36 εβδομάδων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ενήλικες άνω των 30 ετών

Στις μελέτες για το οστεοσάρκωμα, κανένας από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία δεν ήταν 65 ετών ή άνω, ενώ στην τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III μετείχαν μόνο ασθενείς ηλικίας έως 30 ετών. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση της χρήσης του MEPACT σε ασθενείς ηλικίας άνω των 30 ετών.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις σε ήπια έως μέτρια νεφρική (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) \geq 30 ml/min) ή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A ή B) στη

φαρμακοκινητική της mifamurtide. Ως εκ τούτου, προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, δεδομένου ότι η μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της mifamurtide είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2), και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση mifamurtide σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα της mifamurtide σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση mifamurtide σε αυτούς τους ασθενείς. Σε περιπτώσεις που η mifamurtide χορηγείται και μετά από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, συνιστάται η συνεχής παρακολούθηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας μέχρι την πλήρη ολοκλήρωση της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός κάτω των 2 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της mifamurtide σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το MEPACT χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση για χρονικό διάστημα 1 ώρας.

Το MEPACT **δεν πρέπει** να χορηγείται με ένεση εφόδου (bolus).

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ανασύσταση, τη διήθηση με το παρεχόμενο φίλτρο και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χρήση με κυκλοσπορίνη ή άλλους αναστολείς καλσινευρίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση με υψηλές δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ, αναστολείς κυκλοοξυγενάσης) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αναπνευστική δυσχέρεια

Σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή άλλων χρόνιων αποφρακτικών πνευμονοπαθειών, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών παραγόντων σε προφυλακτική βάση. Δύο ασθενείς με προϋπάρχον άσθμα ανέπτυξαν ήπια έως μέτρια αναπνευστική δυσχέρεια που σχετίζεται με τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αναπνευστικής αντίδρασης, η χορήγηση της mifamurtide πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία.

Ουδετεροπενία

Η χορήγηση της mifamurtide σχετίζεται ευρέως με παροδική ουδετεροπενία, συνήθως όταν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Τα επεισόδια ουδετεροπενικού πυρετού πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η mifamurtide μπορεί να χορηγείται κατά τη διάρκεια περιόδων ουδετεροπενίας, αλλά ο επακόλουθος πυρετός που οφείλεται στη θεραπεία πρέπει να παρακολουθείται στενά. Ο πυρετός ή τα ρίγη που παρατείνονται πέραν των 8 ωρών από τη χορήγηση της mifamurtide πρέπει να αξιολογούνται για την πιθανότητα σηψαιμίας.

Φλεγμονώδης απόκριση

Ο συσχετισμός της mifamurtide με σημεία έντονης φλεγμονώδους απόκρισης, περιλαμβανομένης της περικαρδίτιδας και της πλευρίτιδας, ήταν σπάνιος. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσων, φλεγμονωδών ή άλλων νοσημάτων του κολλαγόνου. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης της mifamurtide, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ασυνήθιστα σημεία ή συμπτώματα, όπως αρθρίτιδα ή υμενίτιδα, τα οποία υποδηλώνουν ανεξέλεγκτες φλεγμονώδεις αντιδράσεις.

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Οι ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης, αγγειίτιδας ή ασταθών καρδιαγγειακών διαταραχών πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της χορήγησης της mifamurtide. Εάν τα συμπτώματα παρατείνονται και επιδεινώνονται, η χορήγηση πρέπει να αναβάλλεται ή να διακόπτεται. Κατά τη χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων σε ζώα παρατηρήθηκε αιμορραγία. Τέτοιο ενδεχόμενο δεν αναμένεται κατά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης, ωστόσο συνιστάται η παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης μετά από την πρώτη δόση, καθώς και μία ακόμα φορά μετά από τη χορήγηση αρκετών δόσεων.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Σποραδικές αλλεργικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένου του εξανθήματος, της δύσπνοιας και της υπέρτασης βαθμού 4, συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με mifamurtide (βλ. παράγραφο 4.8). Η διάκριση των αλλεργικών αντιδράσεων από τις εκτεταμένες φλεγμονώδεις αποκρίσεις ενδέχεται να είναι δύσκολη, ωστόσο οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία αλλεργικών αντιδράσεων.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Η ναυτία, ο έμετος και η απώλεια όρεξης είναι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με τη mifamurtide (βλ. παράγραφο 4.8). Η γαστρεντερική τοξικότητα μπορεί να επιδεινωθεί όταν η mifamurtide χορηγείται σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών σχημάτων πολλαπλών παραγόντων και σχετίζεται με αυξημένη χρήση παρεντερικής θρέψης.

Το MEPACT περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Περιορισμένος αριθμός μελετών έχει πραγματοποιηθεί για την αλληλεπίδραση της mifamurtide με τη χημειοθεραπεία. Παρά το γεγονός ότι οι εν λόγω μελέτες δεν είναι αδιαμφισβήτητες, δεν υπάρχουν αποδείξεις παρεμβολής της mifamurtide στην αντινεοπλασματική δράση της χημειοθεραπείας και το αντίστροφο.

Συνιστάται να διαφοροποιείται ο χρόνος χορήγησης της mifamurtide και της δοξορουμπικίνης ή άλλων λιποφιλικών φαρμακευτικών προϊόντων εφόσον χρησιμοποιούνται στο ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση mifamurtide και κυκλοσπορίνης ή άλλων αναστολέων καλσινευρίνης αντενδείκνυται λόγω της υποτιθέμενης επίδρασής τους στη μακροφαγική και μονοκυτταρική φαγοκυτταρική λειτουργία του σπλήνα (βλ. παράγραφο 4.3).

Επίσης, έχει καταδειχθεί *in vitro* ότι οι υψηλές δόσεις ΜΣΑΦ (αναστολείς κυκλοοξυγενάσης) μπορούν να αναστείλουν την επίδραση μακροφαγικής ενεργοποίησης της λιποσωματικής mifamurtide. Κατά συνέπεια, η χρήση υψηλών δόσεων ΜΣΑΦ αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Καθώς η mifamurtide δρα διεγείροντας το ανοσοποιητικό σύστημα, η χρόνια ή καθιερωμένη χρήση κορτικοστεροειδών πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με mifamurtide.

Μελέτες αλληλεπίδρασης *in vitro* κατέδειξαν ότι η λιποσωματική και μη λιποσωματική mifamurtide δεν αναστέλλει τη μεταβολική δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 σε σύνθετα δείγματα ανθρώπινων μικροσωμάτων ήπατος. Η λιποσωματική και μη λιποσωματική mifamurtide δεν επάγει τη μεταβολική δραστηριότητα ή τη μεταγραφή του κυτοχρώματος P450 σε πρωτογενείς καλλιέργειες πρόσφατα απομονωμένων ανθρώπινων ηπατοκυττάρων. Κατά συνέπεια, η mifamurtide δεν αναμένεται να αλληλεπιδράσει με τον μεταβολισμό ουσιών που αποτελούν υποστρώματα του ηπατικού κυτοχρώματος P450.

Σε μια μεγάλη, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη, η mifamurtide χορηγούμενη στη συνιστώμενη δόση και στο πλαίσιο δοσολογικού σχήματος με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν νεφρικές (σισπλατίνη, ιφωσφαμίδη) ή ηπατικές (υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, ιφωσφαμίδη) τοξικότητες, δεν επιδείνωσε τις εν λόγω τοξικότητες και δεν παρέστη ανάγκη προσαρμογής της δόσης της mifamurtide.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση της mifamurtide σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η mifamurtide δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η mifamurtide απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση της mifamurtide στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Η απόφαση για τη συνέχιση/διακοπή του θηλασμού ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας πρέπει να ληφθεί αφού αξιολογηθεί το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με mifamurtide για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για τη γονιμότητα με τη mifamurtide (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το MEPACT έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζάλη, ίλιγγος, κόπωση και θαμπή όραση έχουν παρουσιαστεί ως πολύ συχνές ή συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με mifamurtide.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η mifamurtide μελετήθηκε ως μονοθεραπεία σε 248 ασθενείς με εξαιρετικά προχωρημένο στάδιο κακοήθειας κατά τη διάρκεια αρχικής, ενός σκέλους φάσης I και II κλινικών μελετών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι ρίγη, πυρεξία, κόπωση, ναυτία, ταχυκαρδία και κεφαλαλγία. Πολλές από τις πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, σύμφωνα με τον ακόλουθο συνοπτικό πίνακα, θεωρείται ότι σχετίζονται με τον μηχανισμό δράσης της mifamurtide (βλ. πίνακα 1). Η πλειοψηφία των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν ως ήπιες ή μέτριες.

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης προσδιορίζονται βάσει της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια (προτιμώμενος όρος)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Σηψαιμία, Κυτταρίτιδα, Ρινοφαρυγγίτιδα, Λοίμωξη στο σημείο εισόδου του καθετήρα, Λοιμώξεις της άνω αναπνευστικής οδού, Ουρολοιμώξεις, Φαρυγγίτιδα, Λοιμώξεις απλού έρπητα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές	Άλγος από καρκίνο
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία
	Συχνές	Λευκοπενία, Θρομβοπενία, Κοκκιοκυτταροπενία, Εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Ανορεξία
	Συχνές	Αφυδάτωση, Υποκαλιαιμία, Μείωση της όρεξης
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Συγχυτική κατάσταση, Κατάθλιψη, Αϋπνία, Ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, Ζάλη
	Συχνές	Παραισθησία, Υπαισθησία, Τρόμος, Υπνηλία, Λήθαργος
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ήλιγγος, Εμβοές, Απώλεια ακοής
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ταχυκαρδία
	Συχνές	Κυάνωση, Αίσθημα παλμών
	Μη γνωστές	Περικαρδιακή συλλογή
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση, Υπόταση
	Συχνές	Φλεβίτιδα, Έξαψη, Ωχρότητα

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια (προτιμώμενος όρος)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια, Ταχύπνοια, Βήχας
	Συχνές	Υπεξωκοτική συλλογή, Επιδεινωμένη δύσπνοια, Παραγωγικός βήχας, Αιμόπτυση, Συριγμός, Επίσταξη, Δύσπνοια μετά από κόπωση, Συμφόρηση των κόλπων του προσώπου, Ρινική συμφόρηση, Φαρυγγολαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Έμετος, Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Κοιλιακό άλγος, Ναυτία
	Συχνές	Άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα, Δυσπεψία, Διάταση της κοιλιάς, Άλγος στην κάτω κοιλιακή χώρα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Ηπατικό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Υπεριδρωσία
	Συχνές	Εξάνθημα, Κνησμός, Ερύθημα, Αλωπεκία, Ξηροδερμία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία, Αρθραλγία, Οσφυαλγία, Άλγος στα άκρα
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, Αυχεναλγία, Άλγος στη βουβωνική χώρα, Οστικός πόνος, Άλγος στους ώμους, Πόνος θωρακικού τοιχώματος, Μυοσκελετική δυσκαμψία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Αιματουρία, Δυσουρία, Πολλακιουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	Συχνές	Δυσμηνόρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρετός, Ρίγη, Κόπωση, Υποθερμία, Άλγος, Αίσθημα κακουχίας, Εξασθένιση, Θωρακικό άλγος
	Συχνές	Περιφερικό οίδημα, Οίδημα, Φλεγμονή των βλεννογόνων, Ερύθημα της θέσης έγχυσης, Αντίδραση της θέσης έγχυσης, Πόνος στο σημείο εισόδου του καθετήρα, Θωρακική δυσφορία, Αίσθηση ψυχρού
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Μείωση σωματικού βάρους
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	Συχνές	Άλγος μετά από ιατρική πράξη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Η αναιμία αναφέρεται με πολύ μεγαλύτερη συχνότητα όταν η mifamurtide χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, η

συχνότητα εμφάνισης μυελοειδούς κακοήθειας (οξεία μυελοειδής λευχαιμία/μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) ήταν όμοια σε ασθενείς που έλαβαν ΜΕΡΑCT σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία όπως σε ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (περίπου 2,1%).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Η ανορεξία (21%) αναφέρθηκε πολύ συχνά σε μελέτες mifamurtide φάσης I και II.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όπως και με τα υπόλοιπα γενικευμένα συμπτώματα, οι πολύ συχνές διαταραχές του νευρικού συστήματος ήταν κεφαλαλγία (50%) και ζάλη (17%). Ένας ασθενής στη φάση III της μελέτης παρουσίασε 2 επεισόδια σπασμού 4^{ου} βαθμού ενώ βρισκόταν υπό μελέτη αγωγής με χημειοθεραπεία και mifamurtide. Το δεύτερο επεισόδιο εμπειείχε πολλαπλούς επιληπτικούς σπασμούς με την πάροδο των ημερών. Η θεραπεία με mifamurtide συνεχίστηκε για το υπόλοιπο της μελέτης χωρίς επανεμφάνιση σπασμού.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Παρά το γεγονός ότι η απώλεια ακοής μπορεί να οφείλεται στην ωτοτοξική χημειοθεραπεία, όπως η σισπλατίνη, δεν είναι σαφές εάν το ΜΕΡΑCT σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά σχήματα πολλαπλών παραγόντων μπορεί να αυξήσει την απώλεια ακοής.

Στη μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφο 5.1 για την περιγραφή της μελέτης), το ποσοστό αντικειμενικής και υποκειμενικής απώλειας ακοής που παρατηρήθηκε συνολικά σε ασθενείς που έλαβαν ΜΕΡΑCT σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (12% και 4% αντίστοιχα) ήταν μεγαλύτερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (7% και 1%). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συνολική δόση σισπλατίνης 480 mg/m² στο πλαίσιο της θεραπείας επαγωγής τους (πρωτοχημειοθεραπεία) και/ή χημειοθεραπευτικού σχήματος συντήρησης (συμπληρωματική χημειοθεραπείας).

Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές

Η ήπια-μέτρια ταχυκαρδία (50%), η υπέρταση (26%) και η υπόταση (29%) είναι ορισμένες από τις πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις μη ελεγχόμενες μελέτες με mifamurtide. Ένα σοβαρό περιστατικό υποξείας θρόμβωσης αναφέρθηκε στις αρχικές μελέτες, αλλά στη μεγάλη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη κανένα σοβαρό καρδιακό επεισόδιο δεν σχετίστηκε με τη mifamurtide (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος

Οι διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, περιλαμβανομένης της δύσπνοιας (21%), του βήχα (18%) και της ταχύπνοιας (13%) ήταν πολύ συχνές, σε μια δε μελέτη φάσης II 2 ασθενείς με προϋπάρχον άσθμα εμφάνισαν ήπια έως μέτρια αναπνευστική δυσχέρεια που σχετίστηκε με τη χορήγηση ΜΕΡΑCT.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Στις διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος που σχετίζονται συχνά με τη χορήγηση mifamurtide περιλαμβάνονται η ναυτία (57%) και ο έμετος (44%) στους μισούς περίπου ασθενείς, η δυσκοιλιότητα (17%), η διάρροια (13%) και το κοιλιακό άλγος (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Στις μη ελεγχόμενες μελέτες, η υπεριδρωσία (11%) ήταν μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που έλαβαν mifamurtide.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Το χαμηλής έντασης άλγος ήταν πολύ συχνό σε ασθενείς που έλαβαν mifamurtide, περιλαμβανομένης της μυαλγίας (31%), της οσφυαλγίας (15%), του άλγους στα άκρα (12%) και της αρθραλγίας (10%).

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Η πλειοψηφία των ασθενών ανέφεραν ρίγη (89%), πυρετό (85%) και κόπωση (53%). Κατά κανόνα, οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες, παροδικές και, γενικά,

αντιμετωπίζονται στο πλαίσιο της παρηγορητικής θεραπείας (π.χ. παρακεταμόλη για τον πυρετό). Άλλα γενικευμένα συμπτώματα που είναι κατά κανόνα ήπιας έως μέτριας έντασης και εμφανίζονται πολύ συχνά είναι η υποθερμία (23%), το αίσθημα κακουχίας (13%), το άλγος (15%), η εξασθένιση (13%) και το θωρακικό άλγος (11%). Στους εν λόγω ασθενείς το οίδημα, η θωρακική δυσφορία, η αντίδραση της θέσης έγχυσης ή στο σημείο εισόδου του καθετήρα και η «αίσθηση ψυχρού» ήταν λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κυρίως στο τελευταίο στάδιο κακοήθειας της νόσου.

Παρακλινικές εξετάσεις

Ένας ασθενής με οστεοσάρκωμα σε μελέτη φάσης II, ο οποίος είχε υψηλό επίπεδο κρεατινίνης κατά την ένταξη στη μελέτη εμφάνισε αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης στο αίμα, η οποία σχετίστηκε με τη χρήση mifamurtide.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε μία μελέτη φάσης I, υπήρξε μία αναφορά σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που συνέβη μετά την πρώτη έγχυση mifamurtide σε επίπεδο δόσης 6 mg/m². Ο ασθενής ένιωσε τρέμουλο, ρίγη, πυρετό, ναυτία, έμετο, ανεξέλεγκτο βήχα, δύσπνοια, κυανωτικά χείλη, ζάλη, αδυναμία, υπόταση, ταχυκαρδία, υπέρταση και υποθερμία που οδήγησαν στη διακοπή της μελέτης. Υπήρξε επίσης μία αναφορά αλλεργικής αντίδρασης 4^{ου} βαθμού (υπόταση) για την οποία απαιτήθηκε νοσηλεία στη μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη ανεκτή δόση στις μελέτες φάσης I ήταν 4-6 mg/m² με μεγάλες διακυμάνσεις ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίστηκαν με υψηλότερες δόσεις και/ή αποτέλεσαν παράγοντες περιορισμού της δόσης δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή των ασθενών και μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται πυρετός, ρίγη, κόπωση, ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία και υπόταση ή υπέρταση.

Ένας υγιής ενήλικας εθελοντής έλαβε κατά λάθος μια εφάπαξ δόση των 6,96 mg mifamurtide και εμφάνισε μια αναστρέψιμη σχετιζόμενη με τη θεραπεία εκδήλωση ορθοστατικής υπότασης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η χορήγηση κατάλληλης υποστηρικτικής θεραπείας. Τα υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να βασίζονται σε καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και στα παρατηρούμενα κλινικά συμπτώματα. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η παρακεταμόλη για τον πυρετό, τα ρίγη και την κεφαλαλγία και τα αντιεμετικά (εκτός των στεροειδών) για τη ναυτία και τον έμετο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, Άλλα ανοσοδιεγερτικά, κωδικός ATC: L03AX15

Μηχανισμός δράσης

Η mifamurtide (μουραμυλικό τριπεπτίδιο φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνης, MTP-PE) είναι πλήρως συνθετικό παράγωγο του μουραμυλικού διπεπτιδίου (MDP), του μικρότερου φυσικού συστατικού διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος από τα κυτταρικά τοιχώματα του *Mycobacterium sp.* Έχει παρόμοιες ανοσοδιεγερτικές επιδράσεις με το φυσικά παραγόμενο MDP. Το MEPACT αποτελεί ένα λιποσωματικό σκεύασμα ειδικά σχεδιασμένο για *in vivo* στόχευση στα μακροφάγα κύτταρα, μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

Η MTP-PE είναι ένας ειδικός συνδέτης του NOD2, ενός υποδοχέα που υπάρχει κατά κύριο λόγο σε μονοπύρηννα, δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα κύτταρα. Η MTP-PE είναι ισχυρός ενεργοποιητής μονοπύρηνων και μακροφάγων κυττάρων. Η ενεργοποίηση των ανθρωπίνων μακροφάγων κυττάρων από τη mifamurtide σχετίζεται με την παραγωγή κυτοκινών, περιλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α), της ιντερλευκίνης-1 (IL-1β), IL-6, IL-8, και IL-12 και μορίων προσκόλλησης, περιλαμβανομένων των αντιγόνων που σχετίζονται με τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων τύπου 1 (LFA-1) και των μορίων διακυτταρικής προσκόλλησης τύπου 1 (ICAM-1). Τα ανθρώπινα μονοπύρηννα κύτταρα, που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία *in vitro*, εξόντωσαν τα αλλογενή και αυτόλογα καρκινικά κύτταρα (περιλαμβανομένου του μελανώματος, του καρκινώματος των ωθηκών, του παχέος εντέρου και των νεφρών) ενώ δεν προκάλεσαν τοξικότητα στα φυσιολογικά κύτταρα.

Η *in vivo* χορήγηση της mifamurtide προκάλεσε την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου σε μοντέλα ποντικών και αρουραίων με μετάσταση στους πνεύμονες, καρκίνο του δέρματος και του ήπατος και ινοσάρκωμα. Επίσης, στις περιπτώσεις χορήγησης mifamurtide ως συμπληρωματικής θεραπείας, στη θεραπεία του οστεοσαρκώματος και του αιμαγγειοσαρκώματος σε σκύλους καταδείχθηκε σημαντική ενίσχυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η ενεργοποίηση των μονοπύρηνων και μακροφάγων κυττάρων μετά από τη χορήγηση της mifamurtide προκαλεί την καταπολέμηση των όγκων σε ζώα και ανθρώπους δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστός.

Κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα

Η ασφάλεια της λιποσωματικής mifamurtide έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 700 ασθενείς με διάφορες μορφές και στάδια καρκίνου, καθώς και σε 21 υγιείς ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III στην οποία μετείχαν 678 ασθενείς (ηλικίας από 1,4 έως 30,6 ετών) με νεοδιαγνωσμένο χειρουργήσιμο οστεοσάρκωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας, η προσθήκη της συμπληρωματικής mifamurtide στη χημειοθεραπεία (με δοξορουμπικίνη, σισπλατίνη και μεθοτρεξάτη με ή χωρίς ιφωσφαμίδη) αύξησε σημαντικά τη συνολική επιβίωση στα 6 χρόνια και είχε ως αποτέλεσμα τη σχετική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 28% ($p = 0,0313$, αναλογία κινδύνου (HR) = 0,72 [διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 95%: 0,53, 0,97]).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση τον επιπολασμό της νόσου, παιδιά και νέοι ενήλικες μελετήθηκαν στη βασική δοκιμή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμες ειδικές αναλύσεις υποομάδων για την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών και ≥ 18 ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της mifamurtide έχει προσδιοριστεί σε υγιή ενήλικα άτομα μετά από 4 mg ενδοφλέβιας έγχυσης και σε παιδιατρικούς και σε ενήλικες ασθενείς με οστεοσάρκωμα μετά από 2 mg/m² ενδοφλέβιας έγχυσης.

Σε 21 υγιείς ενήλικες, η mifamurtide απεκκρίθηκε ταχέως από τον ορό (λεπτά) με διάρκεια ημιζωής $2,05 \pm 0,40$ ώρες, με αποτέλεσμα την πολύ μικρή συγκέντρωση της συνολικής

mifamurtide (λιποσωματικής και μη) στον ορό. Η μέση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν $17,0 \pm 4,86$ h x nM και η C_{max} (μέγιστη συγκέντρωση) ήταν $15,7 \pm 3,72$ nM.

Σε 28 ασθενείς με οστεοσάρκωμα ηλικίας 6 έως 39 ετών οι συνολικές συγκεντρώσεις mifamurtide (λιποσωματικής και ελεύθερης) στον ορό μειώθηκαν γρήγορα με μέση διάρκεια ημιζωής $2,04 \pm 0,456$ ώρες. Η προσαρμοσμένη στην επιφάνεια σώματος κάθαρση και η διάρκεια ημιζωής ήταν παρόμοιες σε όλο το φάσμα ηλικιών και σύμφωνες με εκείνες που προσδιορίζονται σε υγιή ενήλικα άτομα, υποστηρίζοντας τη συνιστώμενη δόση των 2 mg/m^2 .

Σε μια ξεχωριστή μελέτη σε 14 ασθενείς, οι μέσες καμπύλες συγκέντρωσης-χρόνου της συνολικής και μη λιποσωματικής mifamurtide στον ορό, οι οποίες αξιολογήθηκαν μετά από την πρώτη έγχυση της mifamurtide και μετά από την τελευταία έγχυση 11 ή 12 εβδομάδες αργότερα, σχεδόν συνέπιπταν απόλυτα και οι μέσες τιμές AUC της μη λιποσωματικής mifamurtide μετά από την πρώτη και την τελευταία έγχυση ήταν παρόμοιες. Τα εν λόγω δεδομένα καταδεικνύουν ότι ούτε η συνολική ούτε η μη λιποσωματική mifamurtide συσσωρεύεται κατά την περίοδο διάρκειας της θεραπείας.

Στις 6 ώρες μετά από την ένεση λιποσωμάτων ραδιοσημασμένων με 1 mg mifamurtide, ανιχνεύτηκε ραδιενέργεια στο ήπαρ, στον σπλήνα, στον ρινοφάρυγγα, στον θυρεοειδή και, σε μικρότερο βαθμό, στους πνεύμονες. Τα λιποσώματα υφίστανται φαγοκύτωση από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Σε 2 από τους 4 ασθενείς με μετάσταση στους πνεύμονες, η ραδιενέργεια συσχετίστηκε με τις μεταστάσεις στους πνεύμονες.

Ο μεταβολισμός του λιποσωματικού MTP-PE δεν έχει μελετηθεί σε ανθρώπους.

Μετά από την ένεση ραδιοσημασμένων λιποσωμάτων που περιέχουν mifamurtide, η μέση διάρκεια ημιζωής του ραδιοσημασμένου υλικού ήταν διφασική με α-φάση περίπου 15 λεπτών και τελική διάρκεια ημιζωής περίπου 18 ωρών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική μιας απλής δόσης 4 mg mifamurtide μετά από 1 ώρα ενδοφλέβιας έγχυσης αξιολογήθηκε σε ενήλικες εθελοντές με ήπια ($n = 9$) ή μέτρια ($n = 8$) νεφρική δυσλειτουργία και σε υγιείς ενήλικες με αντίστοιχη ηλικία, φύλο και βάρος με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($n = 16$). Δεν υπήρξε καμία επίδραση στην ήπια ($50 \text{ ml/min} \leq$ κάθαρση κρεατινίνης [CL_{Cr}] $\leq 80 \text{ ml/min}$) ή στην μέτρια ($30 \text{ ml/min} \leq CL_{Cr} < 50 \text{ ml/min}$) νεφρική ανεπάρκεια στην κάθαρση του συνολικού MTP-PE, σε σύγκριση με αυτή που παρατηρήθηκε σε υγιή ενήλικα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CL_{Cr} > 80 \text{ ml/min}$). Επιπλέον, οι συστηματικές εκθέσεις AUC από μηδέν έως άπειρο (AUC_{inf}) των ελεύθερων (μη συνδεδεμένων λιποσωμάτων) MTP-PE σε ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε υγιή ενήλικα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης 4 mg mifamurtide μετά από 1 ώρα ενδοφλέβιας έγχυσης αξιολογήθηκε σε ενήλικες εθελοντές με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A, $n = 9$) ή μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B, $n = 8$) ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιείς ενήλικες με αντίστοιχη ηλικία, φύλο και βάρος με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ($n = 19$). Δεν υπήρξε καμία επίδραση της ήπιας ηπατικής δυσλειτουργίας στη συστηματική έκθεση (AUC_{inf}) του συνολικού MTP-PE. Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία οδήγησε σε μικρή αύξηση του συνολικού AUC_{inf} MTP-PE, με τη γεωμετρική μέση αναλογία των ελαχίστων τετραγώνων (που εκφράζεται ως %) για μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με την αντίστοιχη ομάδα της οποίας η ηπατική λειτουργία είναι φυσιολογική 119% (90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: $94,1\%-151\%$). Η φαρμακοκινητική μεταβλητότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα με τη μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ο συντελεστής διακύμανσης της συστηματικής έκθεσης [AUC_{inf}] ήταν 50% έναντι $< 30\%$ στις άλλες ομάδες της ηπατικής λειτουργίας).

Η μέση ημίσεια ζωή του συνολικού και ελεύθερου MTP-PE σε ήπια ηπατική δυσλειτουργία ήταν 2,02 ώρες και 1,99 ώρες, αντίστοιχα, και ήταν συγκρίσιμες με εκείνες σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (2,15 ώρες και 2,26 ώρες, αντίστοιχα). Η μέση ημίσεια ζωή του συνολικού και ελεύθερου MTP-PE σε μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν 3,21 ώρες και 3,15 ώρες, αντίστοιχα. Επιπλέον, η γεωμετρική μέση AUC_{inf} στο πλάσμα του ελεύθερου (μη συνδεδεμένου λιποσώματος) MTP-PE σε ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν 47% υψηλότερη από τις αντίστοιχες τιμές στις ομάδες φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκε ότι είναι κλινικά σημαντικές, καθώς η μέγιστη ανεκτή δόση (4-6 mg/m²) της mifamurtide είναι 2-3 φορές της συνιστώμενης δόσης (2 mg/m²).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε ευαίσθητα είδη (κουνέλια και σκύλους) η μέγιστη ημερήσια δόση λιποσωματικής mifamurtide που δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν 0,1 mg/kg, η οποία αντιστοιχεί σε 1,2 και 2 mg/m², αντίστοιχα. Η περιεκτικότητα της δόσης της mifamurtide που δεν προκαλεί καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στα ζώα αντιστοιχεί περίπου στη συνιστώμενη δόση των 2 mg/m² για τους ανθρώπους.

Τα δεδομένα μιας μελέτης διάρκειας έξι μηνών σε σκύλους με ημερήσιες ενδοφλέβιες ενέσεις έως και 0,5 mg/kg (10 mg/m²) mifamurtide παρείχαν δπλάσιο έως και 19πλάσιο περιθώριο ασφάλειας αθροιστικής έκθεσης που αφορά την ορατή τοξικότητα για την προτιθέμενη κλινική δόση σε ανθρώπους. Οι σημαντικές τοξικές επιδράσεις που σχετίζονται με αυτές τις υψηλές ημερήσιες και αθροιστικές δόσεις της mifamurtide αποτελούν κυρίως διόγκωση των φαρμακολογικών επιδράσεων: πυρεξία, σημεία έντονης φλεγμονώδους απόκρισης τα οποία εκδηλώνονται με τη μορφή υμενίτιδας, βρογχοπνευμονίας, περικαρδίτιδας και φλεγμονώδους νέκρωσης του ήπατος και του μυελού των οστών. Παρατηρήθηκαν επίσης τα ακόλουθα επεισόδια: αιμορραγία και επιμήκυνση του χρόνου πήξης, έμφρακτα, μορφολογικές αλλαγές στα τοιχώματα μικρών αρτηριών, οίδημα και συμφόρηση του κεντρικού νευρικού συστήματος, ελάσσονες καρδιακές επιδράσεις και υπονατριαιμία ελαφράς μορφής. Η mifamurtide δεν ήταν μεταλλαξιογόνο και δεν προκάλεσε τερατογένεση σε αρουραίους και κουνέλια. Επίδραση τοξικότητας στα έμβρυα παρατηρήθηκε μόνο στα επίπεδα τοξικότητας στη μητέρα.

Δεν υπήρχαν αποτελέσματα από γενικές μελέτες τοξικότητας που να υποδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις στα αρσενικά ή θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα. Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες που να εξετάζουν την αναπαραγωγική λειτουργία, την περιγεννητική τοξικότητα και το ενδεχόμενο καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

1-παλμιτοϋλ-2-ολεοϋλ-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη (POPC)
Όξινο νιτρικό άλας 1,2-διολεοϋλ-sn-γλυκερο-3-φωσφο-L-σερίνης (OOPS)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο κόνεως

30 μήνες

Ανασυσταμένο εναιώρημα

Η χημική και φυσική σταθερότητα έχει καταδειχθεί για 6 ώρες σε θερμοκρασία έως 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση του ανασυσταμένου, διηθημένου και αραιωμένου διαλύματος δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 6 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε το διάλυμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 50 ml με γκρι πώμα ελαστικού βουτυλίου, με σφράγιση αλουμινίου και πλαστικό αυτοαποσπώμενο κάλυμμα, που περιέχει 4 mg mifamurtide.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο και 1 μη πυρετογόνο, αποστειρωμένο φίλτρο μίας χρήσης για το ΜΕΡΑCT που παρέχεται σε συσκευασία κυψέλης από PVC.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ΜΕΡΑCT πρέπει να ανασυστάται, να διηθείται με το παρεχόμενο φίλτρο και, στη συνέχεια, να αραιώνεται με χρήση άσηπτης τεχνικής, πριν από τη χορήγηση.

Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυστάται με 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Μετά την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος στο φιαλίδιο περιέχει 0,08 mg mifamurtide. Ο όγκος του ανασυσταμένου εναιωρήματος που αντιστοιχεί στην υπολογισμένη δόση αφαιρείται μέσω του παρεχόμενου φίλτρου και, στη συνέχεια, αραιώνεται με την προσθήκη 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες που παρατίθενται στη συνέχεια.

Το ανασυσταμένο, διηθημένο και αραιωμένο εναιώρημα προς έγχυση είναι ένα ομοιογενές, λευκό έως υπόλευκο, αδιαφανές λιποσωματικό εναιώρημα, χωρίς ορατά σωματίδια, αφρό και μάζες λιπιδίων.

Οδηγίες για την προετοιμασία του ΜΕΡΑCT για ενδοφλέβια έγχυση

Υλικά που περιέχονται σε κάθε συσκευασία:

1. ΜΕΡΑCT κόνις για συμπύκνωμα για διασπορά προς έγχυση (φιαλίδιο)
2. Φίλτρο για το ΜΕΡΑCT

Υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται:

3. Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ασκός EP/USP 100 ml
4. 1 αποστειρωμένη σύριγγα 60 ή 100 ml μίας χρήσης με άκρο σύνδεσης luer lock
5. 2 αποστειρωμένες βελόνες μεσαίου (18) μεγέθους

Συνιστάται η ανασύσταση του λιποσωματικού εναιωρήματος να πραγματοποιείται σε θάλαμο νηματικής ροής, φορώντας γάντια που έχουν αποστειρωθεί με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Πριν από την ανασύσταση, τη διήθηση με το παρεχόμενο φίλτρο και την αραίωση, η λυοφιλοποιημένη κόνις πρέπει να σταθεροποιείται σε θερμοκρασία περίπου 20 °C – 25 °C. Αυτή η διαδικασία διαρκεί περίπου 30 λεπτά.

1. Αφαιρέστε το πόμα του φιαλιδίου και καθαρίστε τη σφράγιση με επίθεμα αλκοόλης.
2. Αφαιρέστε το φίλτρο από τη συσκευασία κυψέλης και απομακρύνετε το καπάκι της ακίδας του φίλτρου. Στη συνέχεια, τοποθετήστε σταθερά την ακίδα στο διάφραγμα του φιαλιδίου έως ότου αυτή εφαρμόσει. Σε αυτή τη φάση, δεν πρέπει να αφαιρέσετε το πόμα σύνδεσης luer του φίλτρου.
3. Αφαιρέστε τον ασκό 100 ml για το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), τη βελόνα και τη σύριγγα από τη συσκευασία τους (δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του φαρμάκου).
4. Καθαρίστε με ένα επίθεμα αλκοόλης το σημείο του ασκού του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο οποίο θα εισαχθεί η βελόνα.
5. Χρησιμοποιώντας τη βελόνα και τη σύριγγα, αφαιρέστε 50 ml ενέσιμο διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από τον ασκό.
6. Αφού αφαιρέσετε τη βελόνα από τη σύριγγα, τοποθετείστε τη σύριγγα στο φίλτρο ανοίγοντας το πόμα σύνδεσης luer του φίλτρου (εικόνα 1).



Εικόνα 1

7. Προσθέστε το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο πιέζοντας αργά και σταθερά το έμβολο της σύριγγας. **Μην αφαιρείτε το φίλτρο και τη σύριγγα από το φιαλίδιο.**
8. Αφήστε το φιαλίδιο σε ηρεμία για 1 λεπτό ώστε να διασφαλίσετε την πλήρη ενυδάτωση της στερεάς ουσίας.
9. **Στη συνέχεια, ανακινήστε το φιαλίδιο έντονα για 1 λεπτό ενώ παράλληλα κρατάτε το φίλτρο και τη σύριγγα προσαρτημένα σε αυτό.** Καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας τα λιποσώματα διαμορφώνονται αυθόρμητα (εικόνα 2).



Εικόνα 2

10. Αντλείστε την επιθυμητή δόση από το φιαλίδιο αναστρέφοντάς το και τραβώντας αργά το έμβολο της σύριγγας (εικόνα 3). Κάθε ml ανασυσταμένου εναιωρήματος περιέχει 0,08 mg mifamurtide. Ο όγκος του εναιωρήματος που πρέπει να αντληθεί για κάθε ποσότητα δόσης υπολογίζεται ως ακολούθως:

Ποσότητα που αντλείται = $[12,5 \times \text{υπολογισμένη δόση (mg)}]$ ml

Για λόγους ευκολίας, παρατίθεται ο ακόλουθος πίνακας αντιστοιχίας:

Δόση	Όγκος
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Εικόνα 3

11. Στη συνέχεια, αφαιρέστε τη σύριγγα από το φίλτρο και τοποθετήστε καινούρια βελόνα στη σύριγγα που περιέχει το εναιώρημα. Καθαρίστε με επίθεμα αλκοόλης το σημείο του ασκού στο οποίο θα τοποθετηθεί η βελόνα και ενέστε το εναιώρημα της σύριγγας στον αρχικό ασκό που περιέχει τα υπόλοιπα 50 ml του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (εικόνα 4).



Εικόνα 4

12. Περιστρέψτε τον ασκό απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα.
13. Στην ετικέτα του ασκού που περιέχει το ανασυσταμένο, διηθημένο και αραιωμένο λιποσωματικό εναιώρημα πρέπει να αναγράφονται τα στοιχεία του ασθενούς, η ώρα και η ημερομηνία.
14. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για χρονικό διάστημα 6 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου μεταξύ 20°C - 25°C).
15. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν κανονικά τις 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.
16. Με βάση τη λιποσωμική φύση του προϊόντος, δεν συνιστάται η χρήση σετ έγχυσης με φίλτρο σε σειρά κατά τη διάρκεια της χορήγησης.
17. Το λιποσωματικό εναιώρημα εγχύεται ενδοφλέβια για χρονικό διάστημα περίπου 1 ώρας.

Καμία ειδική απαίτηση για την απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda France SAS
Immeuble Pacific
11-13 Cours Valmy
92800 - Puteaux
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/502/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 6 Μαρτίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Φεβρουαρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Αυστρία

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Ιταλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΜΕΡΑΡΤ 4 mg κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για διασπορά προς έγχυση
mifamurtide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg mifamurtide. Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος στο φιαλίδιο περιέχει 0,08 mg mifamurtide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Παλμιτοϋλ-2-ολεοϋλ-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη (POPC),
Όξινο νιτρικό άλας 1,2-διολεοϋλ-sn-γλυκερο-3-φωσφο-L-σερίνης (OOPS)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για διασπορά προς έγχυση
Συσκευασία ενός φιαλιδίου κόνεως, 1 αποστειρωμένο φίλτρο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση, διήθηση με το παρεχόμενο φίλτρο και περαιτέρω αραιώση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda France SAS
Immeuble Pacific
11-13 Cours Valmy
92800 – Puteaux
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/502/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΜΕΡΑΡΤ 4 mg κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για διασπορά προς έγχυση
mifamurtide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg mifamurtide. Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος στο φιαλίδιο περιέχει 0,08 mg mifamurtide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Παλμιτοϋλ-2-ολεοϋλ-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη (POPC),
Όξινο νιτρικό άλας 1,2-διολεοϋλ-sn-γλυκερο-3-φωσφο-L-σερίνης (OOPS)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για διασπορά προς έγχυση
4 mg mifamurtide

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση, διήθηση με το παρεχόμενο φίλτρο και περαιτέρω αραίωση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda France SAS
Immeuble Pacific
11-13 Cours Valmy
92800 - Puteaux
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/502/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

MEPACT 4 mg κόνιες για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για διασπορά προς έγχυση mifamurtide

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το MEPACT και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το MEPACT
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το MEPACT
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το MEPACT
6. Περιεχόμενα κευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το MEPACT και ποια είναι η χρήση του

Το MEPACT περιέχει τη δραστική ουσία mifamurtide, η οποία είναι παρόμοια με ένα συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος ορισμένων βακτηρίων. Διεγείρει το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθώντας τον οργανισμό σας να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα.

Το MEPACT χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του οστεοσαρκώματος (καρκίνος των οστών) σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (μεταξύ 2 και 30 ετών). Χρησιμοποιείται μετά από χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης του όγκου, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, για να σκοτώσει τα εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα και να μειώσει τον κίνδυνο επανεμφάνισης του καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το MEPACT

Μην χρησιμοποιήσετε το MEPACT:

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην mifamurtide ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν κυκλοσπορίνη ή άλλους αναστολείς της καλσινευρίνης ή υψηλές δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) (βλ. παρακάτω «Χρήση άλλων φαρμάκων»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το MEPACT:

- εάν αντιμετωπίζετε καρδιακά ή αγγειακά προβλήματα ή έχετε ιστορικό καρδιακών ή αγγειακών προβλημάτων, όπως δημιουργία θρόμβων στο αίμα (θρόμβωση), αιμορραγία ή φλεγμονή στις φλέβες (αγγειίτιδα), σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να παρακολουθείστε στενότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MEPACT. Εάν αντιμετωπίζετε μακράς διάρκειας ή επιδεινούμενα συμπτώματα, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον ιατρό σας, καθώς ενδέχεται να πρέπει να αναβάλετε ή να διακόψετε τη θεραπεία με MEPACT.
- εάν έχετε ιστορικό άσθματος ή άλλων αναπνευστικών διαταραχών. Πριν χρησιμοποιήσετε το MEPACT πρέπει να συζητήσετε με τον ιατρό σας εάν πρέπει να λάβετε φάρμακα για το άσθμα ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με MEPACT.
- εάν έχετε ιστορικό φλεγμονωδών ή αυτοάνοσων νοσημάτων ή έχετε υποβληθεί σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα που ενδέχεται να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

- εάν έχετε αλλεργικές αντιδράσεις σε οποιαδήποτε φάρμακα, όπως κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή και υψηλή πίεση του αίματος. Εάν έχετε επιδείνωση των συμπτωμάτων, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να έχουν προκληθεί από το ΜΕΡΑCT.
- εάν έχετε στομαχικά προβλήματα όπως ναυτία, έμετο και απώλεια όρεξης. Εάν τα προβλήματά σας αυξηθούν, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να έχουν προκληθεί από το ΜΕΡΑCT όταν χρησιμοποιείται με χημειοθεραπεία.
- εάν παρουσιάσετε ρίγη ή τρέμουλο, ή εάν αισθάνεσθε ζεστός/ή. Πρέπει να παίρνετε τη θερμοκρασία σας καθώς μπορεί να έχετε πυρετό. Πυρετός με χαμηλό φορτίο λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) μπορεί να είναι σημάδι σοβαρής λοίμωξης.

Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να συμβούν ενώ παίρνετε το φάρμακο, παρουσιάζονται στην παράγραφο 4.

Παιδιά

Δεν συνιστάται να δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, διότι πληροφορίες σχετικά με το πόσο ασφαλές είναι και πόσο καλά δρα δεν είναι διαθέσιμες για αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και ΜΕΡΑCT

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον ιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν κάποια από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:

- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, που χρησιμοποιούνται μετά από μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων ή άλλα ανοσοκατασταλτικά που χρησιμοποιούνται, για παράδειγμα, για τη θεραπεία της ψωρίασης (δερματική νόσος).
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η ιβουπροφαίνη ή δικλοφαινάκη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πονοκεφάλου, του πυρετού ή του πόνου. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το ΜΕΡΑCT με υψηλές δόσεις ΜΣΑΦ.
- κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονών, αλλεργιών ή άσθματος. Η τακτική χρήση κορτικοστεροειδών πρέπει να αποφεύγεται όταν χρησιμοποιείται το ΜΕΡΑCT καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρα το φάρμακο.

Συνιστάται να διαφοροποιείται ο χρόνος χορήγησης του ΜΕΡΑCT και της δοξορουμπικίνης ή άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το ΜΕΡΑCT δεν έχει δοκιμαστεί σε έγκυες γυναίκες. Ως εκ τούτου, το ΜΕΡΑCT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ούτε σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με ΜΕΡΑCT πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.

Δεν είναι γνωστό εάν το ΜΕΡΑCT απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ορισμένες πολύ συχνές και συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με ΜΕΡΑCT (όπως η ζάλη, ο ίλιγγος, η κόπωση και η θαμπή όραση) ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το ΜΕΡΑCT περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ΜΕΡΑCT

Δόση και διάρκεια της θεραπείας

Το ΜΕΡΑCT θα χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού γιατρού. Χρησιμοποιείτε πάντα αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως σας έχει πει ο γιατρός σας. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος/η.

Η συνιστώμενη δόση του ΜΕΡΑCT είναι 2 mg mifamurtide/m² της επιφάνειας σώματος του ασθενούς. Χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα (μεταξύ των οποίων μεσολαμβάν τουλάχιστον τρεις ημέρες) για τις πρώτες 12 εβδομάδες και στη συνέχεια, μία φορά την εβδομάδα για 24 ακόμη εβδομάδες.

Το πρόγραμμα χορήγησης της θεραπείας σας με ΜΕΡΑCT μπορεί να προσαρμοστεί ώστε να ταιριάζει με το πρόγραμμα της χημειοθεραπείας σας. Δεν είναι απαραίτητο να διακόψετε το πρόγραμμα χορήγησης του ΜΕΡΑCT σε περίπτωση που η χημειοθεραπεία σας αναβληθεί. Πρέπει να ολοκληρώσετε 36 εβδομάδες (9 μήνες) θεραπείας με ΜΕΡΑCT χωρίς καμία διακοπή.

Πώς χορηγείται το ΜΕΡΑCT

Η λυοφιλοποιημένη κόνις πρέπει να ανασυσταθεί σε υγρό εναιώρημα, να διηθηθεί με το παρεχόμενο φίλτρο και, στη συνέχεια, να αραιωθεί πριν από τη χρήση. Στη συνέχεια, το ΜΕΡΑCT εγχύεται απευθείας στη φλέβα (ενδοφλέβια) για χρονικό διάστημα περίπου 1 ώρας. Η έγχυση πραγματοποιείται από τον ιατρό ή το νοσηλεύτη σας, οι οποίοι παρακολουθούν την κατάστασή σας κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Δεν είναι απαραίτητο να νοσηλευτείτε στο νοσοκομείο για να λάβετε ΜΕΡΑCT. Μπορείτε επίσης να λάβετε τη θεραπεία ως εξωτερικός ασθενής.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ΜΕΡΑCT από την κανονική

Ενδέχεται να εμφανίσετε πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων πυρετό, ρίγη, κόπωση, ναυτία, έμετο, πονοκέφαλο και υψηλή αρτηριακή πίεση ή χαμηλή αρτηριακή πίεση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, επικοινωνήστε με τον ιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το ΜΕΡΑCT

Δεν πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με το ΜΕΡΑCT πριν ολοκληρώσετε τον κύκλο θεραπείας, χωρίς να συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το ΜΕΡΑCT μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν ρίγη, πυρετό και κόπωση ειδικά κατά τη διάρκεια της πρώτης χορήγησης του ΜΕΡΑCT. Πρόκειται κατά κανόνα για ήπια έως μέτρια και παροδικά συμπτώματα, τα οποία συνήθως αντιμετωπίζονται με τη βοήθεια του ιατρού σας, π.χ. με τη χορήγηση παρακεταμόλης για τον πυρετό.

Η θεραπεία με το ΜΕΡΑCT μπορεί συχνά να προκαλέσει στομαχικά προβλήματα, όπως ναυτία, έμετο και απώλεια της όρεξης, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Επικοινωνήστε **άμεσα** με το γιατρό σας:

- εάν έχετε πυρετό ή ρίγη που παρατείνονται για περισσότερες από 8 ώρες μετά από τη χορήγηση της δόσης του ΜΕΡΑCT, καθώς αυτό μπορεί να είναι ένδειξη λοίμωξης ή

- εάν εμφανίσετε εξάνθημα ή αντιμετωπίζετε προβλήματα κατά την αναπνοή (συριγμός) ή
- εάν εμφανίσετε στομαχικά προβλήματα.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός, αστάθεια/τρόμος, αδυναμία, κόπωση ή γενική δυσφορία
- ναυτία και/ή έμετος, διάρροια ή δυσκοιλιότητα
- πονοκέφαλος ή ζάλη
- γρήγοροι χτύποι της καρδιάς (ταχυκαρδία)
- υψηλή ή χαμηλή πίεση αίματος
- απώλεια όρεξης για τροφή
- εφίδρωση
- πόνος, περιλαμβανομένου του γενικού πόνου, του πόνου στους μυς και/ή στις αρθρώσεις και του πόνου στη ράχη, στον θώρακα, στην κοιλιά, στους βραχίονες ή στα κάτω άκρα
- βήχας, δυσκολία στην αναπνοή ή γρήγορος ρυθμός αναπνοής
- χαμηλή θερμοκρασία σώματος
- μικρός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- μπλε χρωματισμός (κυάνωση) των ιστών, όπως το δέρμα ή τα ούλα, η οποία προκαλείται από την πολύ μικρή ποσότητα οξυγόνου
- αισθητή αύξηση στη συχνότητα ή στην ένταση των καρδιακών παλμών
- οίδημα στους βραχίονες ή στα κάτω άκρα, ή οίδημα σε άλλα μέρη του σώματος
- δυσφορία στον θώρακα
- στομαχικές ενοχλήσεις, μειωμένη όρεξη ή απώλεια βάρους
- ερυθρότητα στο σημείο χορήγησης της ένεσης ή στο σημείο εισόδου του καθετήρα, οίδημα, λοίμωξη ή άλλη τοπική αντίδραση
- εξάνθημα ή ερυθρότητα, φλεγμονή του δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ωχρότητα ή παροδική ερυθρότητα
- φλεγμονή του δέρματος, των τενόντων, των μυών ή παρόμοιων ιστών που στηρίζουν τις δομές του σώματος
- φλεγμονή μίας φλέβας
- πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα ή στο θωρακικό τοίχωμα, τυμπανισμός ή πόνος στην κοιλιά, δυσπεψία ή πόνος στο σκώτι
- πόνος σε άλλα σημεία του σώματος, όπου περιλαμβάνεται πόνος στον αυχένα, στους ώμους, στη βουβωνική χώρα, στο οστό ή στον φάρυγγα, πόνος μετά από επέμβαση
- μυϊκοί σπασμοί ή δυσκαμψία
- αίσθηση ψυχρού
- αίσθημα κόπωσης, νωθρότητας ή υπνηλίας
- αίσθημα καύσου, μυρμηκίαση/κνησμός, μειωμένη ευαισθησία στην αίσθηση ή αίσθηση χωρίς ερέθισμα
- ακούσιος τρόμος
- αφυδάτωση
- χαμηλή συγκέντρωση καλίου στο αίμα
- φλεγμονή των βλεννογόνων
- συμφόρηση ή φλεγμονή της μύτης, του φάρυγγα ή των κόλπων του προσώπου
- λοιμώξεις της άνω αναπνευστικής οδού (όπως το κρυολόγημα) ή των ουροφόρων οδών (όπως λοίμωξη της ουροδόχου κύστης)
- γενικευμένες λοιμώξεις
- λοιμώξεις απλού έρπητα
- παραγωγικός βήχας, συριγμός ή δύσπνοια οφειλόμενη σε κόπωση ή επιδεινωμένη δύσπνοια
- αιμόπτυση ή ρινορραγία
- υγρό στους πνεύμονες
- αίμα στα ούρα, δυσκολία ή πόνος κατά την ούρηση ή συχνουρία
- δυσκολία στον ύπνο, κατάθλιψη, ανησυχία ή σύγχυση
- ζάλη
- βόμβος στα αυτιά
- θαμπή όραση

- απώλεια μαλλιών
- δύσκολη, επώδυνη έμμηνος ρύση
- απώλεια ακοής
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με ή χωρίς πυρετό, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- μη φυσιολογική συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά (περικαρδιακή συλλογή)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ΜΕΡΑCT

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φτάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κλειστό φιαλίδιο

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Ανασυσταμένο εναιώρημα

Μόλις ανασυσταθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), φυλάσσετε σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 20 °C – 25 °C) και χρησιμοποιήστε το εντός 6 ωρών.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ΜΕΡΑCT

- Η δραστική ουσία είναι η mifamurtide. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg mifamurtide. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml του εναιωρήματος περιέχει 0,08 mg mifamurtide.
- Τα άλλα συστατικά είναι 1-παλμιτοϋλ-1,2-ολεοϋλ-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη (POPC) και όξινο νιτρικό άλας 1,2-διολεοϋλ-sn-γλυκερο-3-φωσφο-L-σερίνης (OOPS). Βλέπε παράγραφο 2 «Το ΜΕΡΑCT περιέχει νάτριο»

Εμφάνιση του ΜΕΡΑCT και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ΜΕΡΑCT είναι λευκή έως υπόλευκη ομοιογενής λυοφιλοποιημένη πάστα ή κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για διασπορά προς έγχυση.

Το ΜΕΡΑCT παρέχεται σε κουτί το οποίο περιέχει

- ένα φιαλίδιο των 50 ml με γκρι πάμα βουτυλίου, με σφράγιση αλουμινίου και πλαστικό αυτοαποσπώμενο κάλυμμα.
- ένα αποστειρωμένο φίλτρο για το ΜΕΡΑCT, το οποίο παρέχεται σε συσκευασία κυψέλης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Takeda France SAS
Immeuble Pacific
11-13 Cours Valmy
92800 – Puteaux
Γαλλία

Παρασκευαστής

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Αυστρία

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες για την προετοιμασία του MEPACT για ενδοφλέβια έγχυση

Υλικά που περιέχονται σε κάθε συσκευασία

- 1 φιαλίδιο MEPACT (mifamurtide)
- 1 φίλτρο για το MEPACT

Υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ασκός 100 ml
- 1 αποστειρωμένη σύριγγα 60 ή 100 ml μίας χρήσης με άκρο σύνδεσης luer lock
- 2 αποστειρωμένες βελόνες μεσαίου μεγέθους (18)

Συνιστάται η ανασύσταση του λιποσωματικού εναιωρήματος να πραγματοποιείται σε θάλαμο νηματικής ροής, φορώντας γάντια που έχουν αποστειρωθεί με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Πριν από την ανασύσταση, τη διήθηση με το παρεχόμενο φίλτρο και την αραίωση, η λυοφιλοποιημένη κόνις πρέπει να σταθεροποιείται σε θερμοκρασία περίπου 20 °C – 25 °C. Αυτή η διαδικασία διαρκεί περίπου 30 λεπτά.

1. Αφαιρέστε το πώμα του φιαλιδίου και καθαρίστε τη σφράγιση με επίθεμα αλκοόλης.
2. Αφαιρέστε το φίλτρο από τη συσκευασία κυψέλης και απομακρύνετε το καπάκι της ακίδας του φίλτρου.
Στη συνέχεια, τοποθετήστε σταθερά την ακίδα στο διάφραγμα του φιαλιδίου έως ότου αυτή εφαρμόσει. Σε αυτή τη φάση, δεν πρέπει να αφαιρέσετε το πώμα σύνδεσης luer του φίλτρου.
3. Αφαιρέστε τον ασκό 100 ml για το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), τη βελόνα και τη σύριγγα από τη συσκευασία τους (δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του φαρμάκου).
4. Καθαρίστε με ένα επίθεμα αλκοόλης το σημείο του ασκού του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο οποίο θα εισαχθεί η βελόνα.

5. Χρησιμοποιώντας τη βελόνα και τη σύριγγα, αφαιρέστε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από τον ασκό.
6. Αφού αφαιρέσετε τη βελόνα από τη σύριγγα, τοποθετείστε τη σύριγγα στο φίλτρο ανοίγοντας το πόμα σύνδεσης luer του φίλτρου (εικόνα 1).



Εικόνα 1

7. Προσθέστε το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο πιέζοντας αργά και σταθερά το έμβολο της σύριγγας. **Μην αφαιρείτε το φίλτρο και τη σύριγγα από το φιαλίδιο.**
8. Αφήστε το φιαλίδιο σε ηρεμία για 1 λεπτό ώστε να διασφαλίσετε την πλήρη ενυδάτωση της στερεάς ουσίας.
9. **Στη συνέχεια, ανακινείτε το φιαλίδιο έντονα για 1 λεπτό ενώ παράλληλα κρατάτε το φίλτρο και τη σύριγγα προσαρτημένα σε αυτό.** Καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας τα λιποσώματα διαμορφώνονται αυθόρμητα (εικόνα 2).



Εικόνα 2

10. Αντλείστε την επιθυμητή δόση από το φιαλίδιο αναστρέφοντάς το και τραβώντας αργά το έμβολο της σύριγγας (εικόνα 3). Κάθε ml ανασυσταμένου εναιωρήματος περιέχει 0,08 mg mifamurtide. Ο όγκος του εναιωρήματος που πρέπει να αντληθεί για κάθε ποσότητα δόσης υπολογίζεται ως ακολούθως:

$$\text{Ποσότητα που αντλείται} = [12,5 \times \text{υπολογισμένη δόση (mg)}] \text{ ml}$$

Για λόγους ευκολίας, παρατίθεται ο ακόλουθος πίνακας αντιστοιχίας:

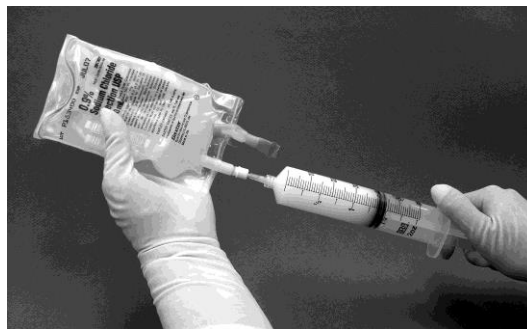
Δόση	Όγκος
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml

4,0 mg	50 ml
--------	-------



Εικόνα 3

11. Στη συνέχεια, αφαιρέστε τη σύριγγα από το φίλτρο και τοποθετήστε καινούρια βελόνα στη σύριγγα που περιέχει το εναιώρημα. Καθαρίστε με επίθεμα αλκοόλης το σημείο του ασκού στο οποίο θα τοποθετηθεί η βελόνα και ενέστε το εναιώρημα της σύριγγας στον αρχικό ασκό που περιέχει τα υπόλοιπα 50 ml του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (εικόνα 4).



Εικόνα 4

12. Περιστρέψτε τον ασκό απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα.
13. Στην ετικέτα του ασκού που περιέχει το ανασυσταμένο, διηθημένο και αραιωμένο λιποσωματικό εναιώρημα πρέπει να αναγράφονται τα στοιχεία του ασθενούς, η ώρα και η ημερομηνία.
14. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για χρονικό διάστημα 6 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου μεταξύ 20°C - 25°C).
15. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν φυσιολογικά τις 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Καμία ειδική απαίτηση για την απόρριψη.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη mifamurtide, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Με βάση την εξέταση των περιστατικών, θεωρείται πιθανή η ύπαρξη αιτιώδους συνάφειας ανάμεσα στη mifamurtide και την εμφάνιση περικαρδιακής συλλογής με εύλογο χρόνο έως την έναρξη (ΤΤΟ), απουσία άλλων αιτιωδών παραγόντων και υποχώρηση του συμπτώματος μετά τη διακοπή του φαρμάκου (positive dechallenge). Στην ΠΧΠ της mifamurtide, η περικαρδίτιδα αναφέρεται στην παράγραφο 4.4. Επιπλέον, η περικαρδιακή συλλογή συγκαταλέγεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες ενός άλλου ανοσοδιεγερτικού, δηλ. της αλδεσλευκίνης. Κατά συνέπεια, η ΠΧΠ της mifamurtide πρέπει να ενημερωθεί ώστε να συμπεριλαμβάνει την περικαρδιακή συλλογή ως ανεπιθύμητη ενέργεια στην παράγραφο 4.8 υπό την κατηγορία/οργανικό σύστημα «Καρδιακές διαταραχές». Η συχνότητα «μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)» θεωρείται κατάλληλη. Το φύλλο οδηγιών χρήσης πρέπει να ενημερωθεί αντίστοιχα.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη mifamurtide, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) mifamurtide παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.