

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MEPACT 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 4 mg de mifamurtide\*.

Après reconstitution, chaque ml de suspension dans le flacon contient 0,08 mg de mifamurtide.

\*analogue totalement synthétique d'un composant de la paroi cellulaire de *Mycobacterium sp.*

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre ou agglomérat homogène de couleur blanche à blanc cassé.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

MEPACT est indiqué chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes dans le traitement de l'ostéosarcome non métastatique de haut grade résécable après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète. Il est administré en association avec une polychimiothérapie postopératoire. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients âgés de 2 à 30 ans au moment du diagnostic initial (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par mifamurtide devra être mis en place et supervisé par des spécialistes qualifiés dans le diagnostic et le traitement de l'ostéosarcome.

#### Posologie

La dose de mifamurtide recommandée pour l'ensemble des patients est de 2 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle. Elle doit être administrée en tant que traitement adjuvant après l'exérèse: deux fois par semaine à 3 jours d'intervalle minimum pendant 12 semaines, puis une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires, soit un total de 48 perfusions en 36 semaines.

#### *Patients âgés: Adultes >30 ans*

Aucun des patients traités dans le cadre des études portant sur l'ostéosarcome n'était âgé de 65 ans ou plus et l'étude randomisée de phase III ne portait que sur des patients ne dépassant pas l'âge de 30 ans. Par conséquent, aucune donnée ne permet de recommander l'administration de MEPACT chez les patients âgés de plus de 30 ans.

#### *Insuffisance rénale ou hépatique*

Une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine (ClCr)  $\geq$  30ml/min) ou une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh classe A ou B) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le profil pharmacocinétique du mifamurtide ; par conséquent des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires chez ces patients. Cependant, la variabilité du profil pharmacocinétique du mifamurtide étant supérieure chez les sujets présentant une insuffisance

hépatique modérée (voir rubrique 5.2), et les données de sécurité chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée étant limitées, il est recommandé d'être prudent lors de l'administration de mifamurtide chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. En l'absence de données pharmacocinétiques du mifamurtide chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est recommandé d'être prudent lors de l'administration de mifamurtide chez ces patients.

Il est recommandé de surveiller de façon continue les fonctions rénale et hépatique lorsque le mifamurtide est administré après la chimiothérapie, et ce jusqu'à la fin du traitement.

#### *Population pédiatrique <2 ans*

La sécurité et l'efficacité du mifamurtide chez les enfants âgés de 0 à 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

MEPACT doit être reconstitué, filtré au moyen du filtre fourni, puis dilué avant toute administration. La suspension pour perfusion reconstituée, filtrée et diluée est une suspension liposomale opaque, homogène, de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles, de mousse et de dépôts lipidiques.

Après la reconstitution, le filtrage au moyen du filtre fourni et la dilution, MEPACT est administré par perfusion intraveineuse sur une période d'1 heure.

MEPACT **ne doit pas** être administré par injection en bolus.

Pour les instructions concernant la reconstitution, le filtrage au moyen du filtre fourni et la dilution avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante de ciclosporine ou d'autres inhibiteurs de la calcineurine (voir la rubrique 4.5).

Utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens administrés à forte dose (AINS, inhibiteurs de la cyclo-oxygénase) (voir la rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Détresse respiratoire

L'administration prophylactique de bronchodilatateurs doit être envisagée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou d'autre maladie pulmonaire obstructive chronique. Deux patients asthmatiques ont présenté une détresse respiratoire légère à modérée associée au traitement (voir la rubrique 4.8). En cas de réaction respiratoire grave, l'administration de mifamurtide doit être interrompue et un traitement adéquat instauré.

#### Neutropénie

L'administration de mifamurtide a souvent été associée à une neutropénie transitoire, généralement lorsqu'il est utilisé en association avec une chimiothérapie. Les épisodes de fièvre neutropénique doivent être surveillés et pris en charge de façon adéquate. Le mifamurtide peut être administré au cours des périodes de neutropénie, mais la fièvre ultérieure associée au traitement doit être étroitement surveillée. En cas de fièvre ou de frissons persistant plus de 8 heures après l'administration de mifamurtide, un examen doit être réalisé pour détecter une éventuelle sepsie.

### Réaction inflammatoire

L'association du mifamurtide à des signes de réaction inflammatoire prononcée, notamment de péricardite et de pleurite, a été peu fréquente. Le médicament doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, de maladie inflammatoire ou d'autres maladies du collagène. Pendant l'administration de mifamurtide, des signes ou symptômes inhabituels doivent être recherchés, par exemple une arthrite ou une synovite, évocateurs de réactions inflammatoires incontrôlées.

### Maladies cardiovasculaires

Les patients ayant des antécédents de thrombose veineuse, d'angéite ou de maladies cardiovasculaires instables doivent être surveillés étroitement pendant l'administration de mifamurtide. En cas de persistance et d'aggravation des symptômes, l'administration doit être reportée ou interrompue. Des hémorragies ont été observées chez l'animal à des doses très élevées. Celles-ci ne devraient pas se produire à la dose recommandée, mais il est toutefois conseillé de surveiller les paramètres de coagulation après l'administration de la première dose, puis une nouvelle fois après plusieurs doses.

### Réactions allergiques

Des réactions allergiques, notamment des éruptions cutanées, un essoufflement et une hypertension de grade 4 (voir la rubrique 4.8), ont été occasionnellement associées au traitement par le mifamurtide. Il peut s'avérer difficile de distinguer les réactions allergiques des réactions inflammatoires excessives. Toutefois, des signes de réactions allergiques doivent être recherchés.

### Toxicité gastro-intestinale

La nausée, les vomissements et la perte d'appétit sont des effets indésirables très fréquents associés au mifamurtide (voir la rubrique 4.8). La toxicité gastro-intestinale peut être exacerbée lorsque le mifamurtide est utilisé en association avec une polychimiothérapie à dose élevée. Elle a par ailleurs été associée à un recours accru à l'alimentation parentérale.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Peu d'études ont été menées sur l'interaction entre le mifamurtide et la chimiothérapie. Bien que ces études ne soient pas concluantes, aucune interférence entre le mifamurtide et les effets anti-tumoraux de la chimiothérapie n'a été démontrée.

Il est recommandé d'administrer le mifamurtide et la doxorubicine ou d'autres médicaments lipophiles à des moments différents lorsqu'ils sont utilisés dans un même schéma chimiothérapeutique.

L'administration de mifamurtide en association avec la ciclosporine ou d'autres inhibiteurs de la calcineurine est contre-indiquée en raison de leur effet hypothétique sur les macrophages spléniques et la fonction des cellules phagocytaires mononucléées (voir la rubrique 4.3).

Par ailleurs, il a été démontré *in vitro* que les AINS administrés à dose élevée (inhibiteurs de la cyclo-oxygénase) peuvent inhiber le facteur d'activation des macrophages du mifamurtide liposomale. Par conséquent, l'administration d'AINS à dose élevée est contre-indiquée (voir la rubrique 4.3).

Le mifamurtide agissant par le biais d'une stimulation du système immunitaire, l'utilisation chronique ou systématique des corticoïdes doit être évitée pendant le traitement par le mifamurtide.

Les études d'interactions *in vitro* ont révélé que le mifamurtide liposomale et non liposomale n'inhibe pas l'activité métabolique du cytochrome P450 dans les microsomes hépatiques humains groupés. Le mifamurtide liposomale et non liposomale n'induit pas l'activité métabolique ou la transcription du cytochrome P450 dans les cultures primaires d'hépatocytes humains fraîchement

isolés. Par conséquent, le mifamurtide ne devrait pas interagir avec le métabolisme de substances qui sont des substrats du cytochrome P450 hépatique.

Dans une vaste étude randomisée et contrôlée, le mifamurtide, administré à la dose et selon le protocole recommandés, en association avec d'autres médicaments entraînant une toxicité rénale (cisplatine, ifosfamide) ou hépatique (méthotrexate à dose élevée, ifosfamide), n'a pas augmenté ces toxicités. Par conséquent, aucun ajustement de la dose de mifamurtide ne s'est avéré nécessaire.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

On ne dispose pas de données concernant l'utilisation du mifamurtide chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal sont insuffisantes et ne permettent pas d'exclure une éventuelle toxicité sur la reproduction (voir la rubrique 5.3). L'utilisation du mifamurtide n'est pas recommandée pendant la grossesse ainsi que chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace.

##### Allaitement

On ignore si le mifamurtide est excrété dans le lait maternel. Le passage du mifamurtide dans le lait n'a pas été étudié chez l'animal. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement doit être prise en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement par mifamurtide chez la mère.

##### Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec le mifamurtide (voir la rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont fait l'objet d'aucune étude. Les effets indésirables très fréquents ou fréquents associés au traitement par le mifamurtide (tels que les étourdissements, les vertiges, la fatigue et le flou visuel) peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Le mifamurtide a été étudié en monothérapie chez 248 patients atteints de tumeurs malignes à un stade essentiellement avancé dans le cadre d'études cliniques de phase I et II à un seul bras au stade initial. Les effets indésirables les plus fréquents, survenant chez >50% des patients, étaient frissons, fièvre, fatigue, nausée, tachycardie et céphalées. Plusieurs des effets indésirables très couramment rapportés, et présentés dans le tableau récapitulatif suivant, sont considérés comme étant associés au mécanisme d'action du mifamurtide (voir le Tableau 1). La plupart des effets indésirables rapportés étaient légers ou modérés. Ce même profil a été observé dans l'ensemble des premières études (n=248) ainsi que dans les seules études menées chez des patients atteints d'ostéosarcome (n=51). Ces effets indésirables ont certainement été observés dans l'étude randomisée de grande envergure. Cependant, ceux-ci n'ont pas été consignés car seuls les effets indésirables graves et engageant le pronostic vital ont été recueillis dans cette étude.

##### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies d'après la convention suivante: Très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables associés à MEPACT chez  $\geq 1/100$  patients

<b>Système organe-classe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Fréquents	Sepsie, Cellulite, Rhino-pharyngite, Infection au point d'insertion du cathéter, Infection des voies respiratoires supérieures, Infection urinaires, Pharyngite, Infection à <i>Herpes simplex</i>
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>	
Fréquents	Douleur cancéreuse
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquents	Anémie
Fréquents	Leucopénie, Thrombocytopénie, Granulocytopénie, Neutropénie fébrile
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquents	Anorexie
Fréquents	Déshydratation, Hypokaliémie, Perte d'appétit
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquents	État confusionnel, Dépression, Insomnie, Anxiété
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquents	Céphalées, Étourdissement
Fréquents	Paresthésie, Hypoesthésie, Tremblement, Somnolence, Léthargie
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquents	Flou visuel
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquents	Vertiges, Acouphène, Perte auditive
<b>Affections cardiaques</b>	
Très fréquents	Tachycardie
Fréquents	Cyanose, Palpitations

<b>Affections vasculaires</b>	
Très fréquents	Hypertension, Hypotension
Fréquents	Phlébite, Bouffées congestives, Pâleur
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquents	Dyspnée, Tachypnée, Toux
Fréquents	Épanchement pleural, Dyspnée exacerbée, Toux productive, Hémoptysie, Respiration sifflante, Épistaxis, Dyspnée d'effort, Congestion des sinus, Congestion nasale, Douleur pharyngolaryngée
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquents	Vomissements, Diarrhée, Constipation, Douleur abdominale, Nausée
Fréquents	Douleur abdominale haute, Dyspepsie, Distension abdominale, Douleur abdominale basse
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquents	Douleur hépatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquents	Hyperhidrose
Fréquents	Éruption cutanée, Prurit, Érythème, Alopecie, Sécheresse cutanée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquents	Myalgie, Arthralgie, Dorsalgie, Douleur des extrémités
Fréquents	Spasmes musculaires, Douleur cervicale, Douleur de l'aîne, Douleur osseuse, Douleur d'épaule, Douleur de la paroi thoracique, Rigidité musculo-squelettique
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquents	Hématurie, Dysurie, Pollakiurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquents	Dysménorrhée

<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquents	Fièvre, Frissons, Fatigue, Hypothermie, Douleur, Malaise, Asthénie, Douleur thoracique
Fréquents	Œdème périphérique, Œdème, Mucosite, Érythème au point d'injection, Réaction au point d'injection, Douleur au point d'insertion du cathéter, Gêne thoracique, Sensibilité au froid
<b>Investigations</b>	
Fréquents	Perte de poids
<b>Actes médicaux et chirurgicaux</b>	
Fréquents	Douleur après mise en place

Description de certains effets indésirables

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

L'anémie est très souvent observée lorsque le mifamurtide est administré en association avec des agents chimiothérapeutiques. Dans une étude contrôlée randomisée, l'incidence de la tumeur maligne myéloïde (leucémie myéloïde aiguë/syndrome myélodysplasique) était identique chez les patients recevant MEPACT et une chimiothérapie et chez les patients recevant uniquement une chimiothérapie (2,1%).

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Une anorexie (21%) a été très fréquemment rapportée dans des études de phase I et II du mifamurtide.

#### Affections du système nerveux

Conformément à d'autres symptômes généralisés, les troubles du système nerveux très fréquents ont été les céphalées (50%) et les étourdissements (17%). Un patient dans l'étude de phase III a subi 2 épisodes de crise convulsive de Grade 4 durant le traitement de l'étude par chimiothérapie et mifamurtide. Le deuxième épisode comprenait des crises multiples tonico-cloniques (grand mal) au cours des jours. Le traitement par mifamurtide a été poursuivi pendant le reste de l'étude sans récurrence des crises convulsives.

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Bien que la perte auditive puisse être attribuée à l'ototoxicité de la chimiothérapie, par exemple par cisplatine, on ignore si MEPACT peut, en association avec une polychimiothérapie, aggraver la perte auditive.

Un pourcentage plus élevé de perte auditive objective et subjective a été observé en général chez les patients ayant reçu MEPACT en association avec une chimiothérapie (respectivement 12% et 4%) dans l'étude de phase III (voir la rubrique 5.1 pour la description de l'étude) par rapport aux patients ayant reçu une chimiothérapie seule (7% et 1%). Tous les patients ont reçu une dose totale de cisplatine de 480 mg/m<sup>2</sup> dans le cadre de leur chimiothérapie d'induction (néoadjuvante) et/ou d'entretien (adjuvante).

#### Affections cardiaques et vasculaires

Une tachycardie légère à modérée (50%), une hypertension (26%) et une hypotension (29%) ont été très fréquemment observées dans des études non contrôlées portant sur le mifamurtide. Un épisode grave de thrombose sous-cutanée a été rapporté dans de premières études; cependant, aucun



épisode cardiaque grave n'a été associé au mifamurtide dans une vaste étude contrôlée randomisée (voir la rubrique 4.4).

#### Affections respiratoires

Des troubles respiratoires, notamment la dyspnée (21%), la toux (18%) et la tachypnée (13%), sont très fréquemment rapportés. Par ailleurs, dans une étude de phase II, deux patients ayant un asthme préexistant ont présenté une détresse respiratoire légère à modérée associée au traitement par MEPACT.

#### Affections gastro-intestinales

Des troubles gastro-intestinaux sont fréquemment associés à l'administration du mifamurtide, notamment la nausée (57%) et les vomissements (44%) chez la moitié des patients environ, la constipation (17%), la diarrhée (13%) et la douleur abdominale (voir la rubrique 4.4).

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une hyperhidrose (11%) a été très fréquemment observée chez des patients sous mifamurtide dans des études non contrôlées.

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

La douleur de faible intensité est très fréquemment observée chez les patients sous mifamurtide, notamment la myalgie (31%), la lombalgie (15%), la douleur aux extrémités (12%) et l'arthralgie (10%).

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Les frissons (89%), la fièvre (85%) et la fatigue (53%) sont observés chez la majorité des patients. Ces effets indésirables sont généralement légers à modérés, transitoires, et répondent généralement à un traitement palliatif (par ex., le paracétamol en cas de fièvre). L'hypothermie (23%), le malaise (13%), la douleur (15%), l'asthénie (13%) et la douleur thoracique (11%) sont également des symptômes généralisés très fréquents, habituellement légers à modérés. L'œdème, la gêne thoracique, les réactions au point d'injection ou d'insertion du cathéter et la sensibilité au froid sont moins fréquemment observés chez ces patients, notamment les sujets présentant une tumeur maligne à un stade avancé.

#### Investigations

Dans une étude de phase II, un patient atteint d'ostéosarcome, qui avait un taux élevé de créatinine lors de l'inclusion, a présenté une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie qui a été associée à l'administration de mifamurtide.

#### Affections du système immunitaire

Dans une étude de phase I, un cas de réaction allergique sévère a été rapporté suite à la première perfusion de mifamurtide à la dose de 6 mg/m<sup>2</sup>. Chez ce patient, il a été observé des tremblements, frissons, fièvre, nausées, vomissements, toux incontrôlable, essoufflement, cyanose des lèvres, étourdissement, faiblesse, hypotension, tachycardie, hypertension et hypothermie ayant conduit à l'interruption de l'étude. Un cas de réaction allergique de grade 4 (hypertension) nécessitant une hospitalisation a également été rapporté lors de l'étude de phase III (voir la rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans l'indication approuvée. La dose maximale tolérée était de 4 à 6 mg/m<sup>2</sup> dans les études de phase I, avec une grande variabilité d'effets indésirables.

Les signes et symptômes associés aux doses élevées et/ou limitant la posologie n'engagent pas le pronostic vital, et incluent la fièvre, les frissons, la fatigue, la nausée, les vomissements, les céphalées et l'hypo- ou l'hypertension.

Un effet indésirable réversible lié au traitement d'hypotension orthostatique a été rapporté chez un volontaire sain adulte ayant reçu une dose unique accidentelle de 6,96 mg de mifamurtide.

En cas de surdosage, il est recommandé d'instaurer un traitement d'appoint adéquat. Les mesures d'appoint devraient être fondées sur les lignes directrices institutionnelles et sur les symptômes cliniques observés. Il s'agit, par exemple, du paracétamol pour la fièvre, les frissons et les maux de tête, et des médicaments antiémétiques (à l'exception des stéroïdes) contre la nausée et les vomissements.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Immunostimulants, Autres immunostimulants, Code ATC: L03AX15

#### Mécanisme d'action

Le mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine, MTP-PE) est un dérivé totalement synthétique du muramyl dipeptide (MDP), plus petit composant immunostimulateur naturel des parois cellulaires de *Mycobacterium* sp. Son action immunostimulatrice est similaire à celle du MDP naturel, mais elle présente un avantage supplémentaire: une demi-vie plasmatique plus longue. MEPACT est une formulation liposomale spécifiquement conçue pour un ciblage *in vivo* vers les macrophages par perfusion intraveineuse.

Le MTP-PE est un ligand spécifique du NOD2, un récepteur qui se trouve principalement sur les monocytes, les cellules dendritiques et les macrophages. Le MTP-PE est un activateur puissant des monocytes et macrophages. L'activation des macrophages humains par le mifamurtide est associée à la production de cytokines, notamment le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine-1 (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, et IL-12 et les molécules d'adhérence, notamment l'antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA-1) et la molécule-1 d'adhésion intercellulaire (ICAM-1). Des monocytes humains traités *in-vitro* ont détruit des cellules tumorales allogéniques et autologues (y compris mélanomes, carcinomes des ovaires, du côlon et du rein), mais n'ont présenté aucune toxicité envers les cellules normales.

L'administration *in vivo* de mifamurtide a entraîné l'inhibition de la croissance tumorale chez les modèles de souris et de rats de métastases pulmonaires, cancer de la peau et du foie et fibrosarcome. Une amélioration significative de la survie sans rechute a également été démontrée dans le traitement de l'ostéosarcome et de l'hémangiosarcome chez le chien, avec le mifamurtide comme thérapie adjuvante. Le mécanisme exact selon lequel l'activation par MEPACT des monocytes et macrophages entraîne une activité antitumorale chez l'animal et l'être humain n'est pas encore connu.

#### Efficacité et sécurité clinique

La sécurité du mifamurtide liposomale a été évaluée chez plus de 700 patients atteints de divers types de cancers à différents stades, ainsi que chez 21 adultes sains (voir la section 4.8).

Administré en association avec une polychimiothérapie, le mifamurtide a permis de prolonger de façon significative la survie globale des patients chez qui un ostéosarcome de haut grade résécable avait été récemment diagnostiqué, par rapport à la seule chimiothérapie. Dans une étude randomisée de phase III menée sur 678 patients (tranche d'âge de 1,4 à 30,6 ans) souffrant d'un ostéosarcome de haut grade nouvellement diagnostiqué, l'association de mifamurtide en tant

qu'adjuvant à une chimiothérapie, à base de cisplatine ou de doxorubicine et de méthotrexate avec ou sans ifosfamide, a entraîné une diminution relative du risque de décès de 28% ( $p=0,0313$ , risque relatif = 0,72 [intervalles de confiance de 95% : 0,53, 0,97]).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique de mifamurtide a été étudié chez des adultes sains traités par perfusion intraveineuse de 4 mg et chez des patients pédiatriques et adultes atteints d'ostéosarcome traités par perfusion intraveineuse de 2 mg/m<sup>2</sup>.

Chez 21 adultes sains, le mifamurtide a été rapidement éliminé du sérum (minutes) avec une demi-vie de  $2,05 \pm 0,40$  heures, ce qui a entraîné une très faible concentration sérique de mifamurtide total (liposomal et libre). L'ASC moyenne était de  $17,0 \pm 4,86$  h x nM et la C<sub>max</sub> était de  $15,7 \pm 3,72$  nM.

Chez 28 patients âgés de 6 à 39 ans et atteints d'ostéosarcome, les concentrations de mifamurtide total sériques (liposomal et libre) ont diminué rapidement avec une demi-vie moyenne de  $2,04 \pm 0,456$  heures. La clairance et la demi-vie normalisées en fonction de la surface corporelle étaient similaires dans les tranches d'âge et conformes à celles déterminées chez des adultes sains, justifiant la dose recommandée de 2 mg/m<sup>2</sup>.

Dans une étude séparée chez 14 patients, les courbes moyennes de concentration sérique en fonction du temps du mifamurtide total et libre calculées après la première injection de mifamurtide et après la dernière injection, 11 ou 12 semaines plus tard, étaient presque superposables et les valeurs ASC moyennes de mifamurtide libre après la première et la dernière infusions étaient identiques. Ces données indiquent une absence d'accumulation de mifamurtide total ou de mifamurtide libre pendant la période de traitement.

Six heures après l'injection de liposomes marqués contenant 1 mg de mifamurtide, une radioactivité a été observée dans le foie, la rate, le nasopharynx, la thyroïde et, à moindre mesure, les poumons. Les liposomes ont été phagocytés par les cellules du système réticulo-endothélial. Chez 2 des 4 patients présentant des métastases pulmonaires, la radioactivité était associée aux métastases pulmonaires.

Le métabolisme du MTP-PE liposomal n'a pas été étudié chez l'homme.

Après injection de liposomes marqués contenant du mifamurtide, la demi-vie moyenne de la substance marquée était biphasique, avec une phase- $\alpha$  d'environ 15 minutes et une demi-vie terminale d'environ 18 heures.

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Le profil pharmacocinétique d'une dose unique de 4 mg de mifamurtide suite à une perfusion intraveineuse de 1 heure a été évalué chez des volontaires adultes ayant une insuffisance rénale légère ( $n=9$ ) ou modérée ( $n=8$ ) et à âge, sexe et poids équivalents à ceux d'adultes sains ayant une fonction rénale normale ( $n=16$ ). Aucun effet dû à une insuffisance rénale légère ( $50 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} \leq 80 \text{ ml/min}$ ) ou modérée ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ ) n'a été rapporté sur la clairance totale de MTP-PE, par rapport à celle observée chez des sujets sains ayant une fonction rénale normale ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ). En outre, les expositions systémiques (ASC<sub>perf</sub>) de MTP-PE libres (non associés aux liposomes) dans des cas d'insuffisance rénale légère ou modérée ont été similaires à celles observées chez des sujets adultes sains ayant une fonction rénale normale.

### Insuffisance hépatique

Le profil pharmacocinétique d'une dose unique de 4 mg de mifamurtide suite à une perfusion intraveineuse de 1 heure a été évalué chez des volontaires adultes ayant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A, n=9) ou modérée (Child-Pugh classe B, n=8) et à âge, sexe et poids équivalents à ceux d'adultes sains ayant une fonction hépatique normale (n=19). Aucun effet dû à une insuffisance hépatique légère n'a été rapporté sur l'exposition systémique (ASCperf) des MTP-PE totaux. L'insuffisance hépatique modérée a entraîné une légère augmentation de l'ASCperf des MTP-PE totaux, avec un rapport géométrique des moindres carrés (exprimé en%) de 119% (IC à 90%: 94,1 % - 151%) pour une insuffisance hépatique modérée par rapport au groupe équivalent ayant une fonction hépatique normale.

La variabilité pharmacocinétique a été plus élevée dans le groupe ayant une insuffisance hépatique modérée (le coefficient de variation de l'exposition systémique [ASCperf] a été de 50% comparativement à <30% dans les autres groupes de la fonction hépatique).

Dans le cas d'une insuffisance hépatique légère, les demi-vies moyennes des MTP-PE totaux et libres ont été respectivement de 2,02 heures et 1,99 heure, et étaient comparables à celles des sujets ayant une fonction hépatique normale (respectivement 2,15 heures et 2,26 heures). En cas d'insuffisance hépatique modérée, les demi-vies moyennes des MTP-PE totaux et libres ont été respectivement de 3,21 heures et 3,15 heures. En outre, la moyenne géométrique de l'ASCperf plasmatique des MTP-PE libres (non associés aux liposomes) dans le cas d'insuffisance hépatique légère et modérée a été de 47% plus élevée que les valeurs correspondantes au sein des groupes équivalents ayant une fonction hépatique normale. Ces changements n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs car la dose maximale tolérée (4-6 mg/m<sup>2</sup>) du mifamurtide correspond à 2-3 fois la dose recommandée (2 mg/m<sup>2</sup>).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Chez les espèces sensibles (le lapin et le chien), la dose quotidienne de mifamurtide liposomal la plus élevée n'entraînant aucun effet indésirable est 0,1 mg/kg, soit à 1,2 et 2 mg/m<sup>2</sup>, respectivement. Chez l'animal, la dose de mifamurtide sans effet indésirable observé correspond approximativement à la dose de 2 mg/m<sup>2</sup> recommandée chez l'homme.

Des données extraites d'une étude menée durant six mois chez le chien, au cours de laquelle ont été administrées, par voie intraveineuse, des doses quotidiennes de mifamurtide allant jusqu'à 0,5 mg/kg (10 mg/m<sup>2</sup>), indiquent une marge de sécurité pour l'exposition cumulative de 8 à 19 fois quant à la toxicité manifeste pour la dose clinique prévue chez l'homme. Les principaux effets toxiques associés à ces doses quotidiennes de mifamurtide élevées et cumulatives sont essentiellement des effets pharmacologiques exacerbés: pyrexie, signes d'une réaction inflammatoire prononcée se manifestant par une synovite, bronchopneumonie, péricardite et nécrose inflammatoire du foie et de la moelle osseuse. Les effets suivants ont également été observés: hémorragie et allongement des temps de coagulation, infarctus, changements morphologiques de la paroi des petites artères, œdème et congestion du système nerveux central, effets cardiaques mineurs, et hyponatrémie légère. Le mifamurtide n'est pas mutagène et n'a entraîné aucun effet tératogène chez le rat et le lapin. Des effets embryotoxiques sont observés à des doses correspondant à celles de la toxicité maternelle.

Les résultats des études de toxicité générale ne suggèrent pas d'effets nocifs sur les organes reproducteurs masculin ou féminin. Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer la fonction reproductrice, la toxicité périnatale et le potentiel carcinogène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC)  
sel monosodique de 1,2-dioléoyl-sn-glycéro-3-phospho-L-sérine (OOPS)

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon de poudre non ouvert:

30 mois

#### Suspension reconstituée:

La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 6 heures jusqu'à 25°C.

Du point de vue microbiologique, un usage immédiat est recommandé. Si la suspension reconstituée, filtrée et diluée avant usage n'est pas utilisée immédiatement, les conditions et délais de conservation du produit reconstitué relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et le produit ne peut pas être conservé pendant plus de 6 heures à 25°C. Ne pas réfrigérer ni congeler la solution.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de type I de 50 ml, comportant un bouchon gris en caoutchouc butyl, un opercule en aluminium et une capsule de type flip-off en plastique, et contenant 4 mg de mifamurtide.

Chaque boîte contient un flacon et un filtre stérile, non pyrogène, à usage unique, pour MEPACT fourni dans une plaquette thermoformée en PVC.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

MEPACT doit être reconstitué, filtré au moyen du filtre fourni, puis dilué en appliquant une technique aseptique.

Chaque flacon doit être reconstitué avec 50 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Après reconstitution, chaque ml de suspension dans le flacon contient 0,08 mg de mifamurtide. Le volume de suspension reconstituée correspondant à la dose calculée est extrait au moyen du filtre fourni et ensuite dilué avec 50 ml supplémentaires de solution pour injection contenant 9 mg/ml (0,9%) de chlorure de sodium conformément aux instructions détaillées figurant ci-dessous.

## Instructions pour la préparation de MEPACT pour injection par voie intraveineuse

### *Matériel fourni dans chaque emballage -*

- MEPACT poudre pour solution à diluer pour perfusion (flacon).
- Filtre pour MEPACT

### *Matériel nécessaire mais non fourni -*

- Une poche de 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection
- Une seringue stérile à usage unique de 60 ou 100 ml avec système *luer-lock*
- Deux aiguilles à injection stériles de calibre moyen (18)

Il est recommandé de reconstituer la suspension liposomale sous une hotte à flux laminaire, dans des conditions d'asepsie, et de porter des gants stériles.

La poudre lyophilisée doit atteindre une température de 20 à 25°C avant d'être reconstituée, filtrée au moyen du filtre fourni et diluée. Cette procédure requiert environ 30 minutes.

1. Retirer la capsule du flacon et nettoyer le bouchon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.
2. Sortir le filtre de son emballage, et retirer la capsule du perforateur-filtre. Insérer fermement le perforateur dans le septum du flacon jusqu'à ce qu'il soit solidement positionné. Ne pas enlever la capsule du raccord *luer* du filtre à cette étape.
3. Déballez la poche de 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection, l'aiguille et la seringue (non fournis).
4. Nettoyer à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool la zone où sera insérée l'aiguille sur la poche de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection.
5. À l'aide de l'aiguille et de la seringue, extraire de la poche 50 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection.
6. Une fois l'aiguille extraite de la seringue, fixer la seringue au filtre en ouvrant la capsule du raccord *luer* du filtre (Figure 1).



Figure 1

7. Injecter la solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection dans le flacon en pressant lentement et fermement le piston de la seringue. **Le filtre et la seringue ne peuvent pas être retirés du flacon.**
8. Ne pas manipuler le flacon pendant une minute afin de garantir la dissolution complète de la substance lyophilisée.
9. **Ensuite, secouer le flacon vigoureusement pendant une minute tout en maintenant le filtre et la seringue attachés.** Pendant cette étape, les liposomes se forment spontanément (Figure 2).



Figure 2

10. Retourner le flacon, puis extraire la dose souhaitée en tirant lentement le piston de la seringue (Figure 3). Chaque ml de suspension reconstituée contient 0,08 mg de mifamurtide. Le volume de suspension à extraire pour obtenir les quantités posologiques est calculé comme suit:

Volume à extraire = [12,5 x la dose calculée (mg)] ml

Pour plus de simplicité, vous pouvez consulter le tableau de correspondance suivant:

<u>Dose</u>	<u>Volume</u>
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Figure 3

11. Ensuite, extraire la seringue du filtre et fixer une aiguille sur la seringue remplie de suspension. Nettoyer le point d'injection de la poche au moyen d'un tampon imbibé d'alcool et injecter la suspension dans la seringue dans la poche originale contenant les 50 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection (Figure 4).



Figure 4

12. Agiter la poche délicatement pour mélanger la solution.
13. Indiquer l'identifiant du patient, l'heure et la date sur l'étiquette de la poche contenant la suspension liposomale reconstituée, filtrée et diluée.
14. La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 6 heures à température ambiante (approximativement entre 20 et 25°C).
15. Du point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les conditions et délais de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et le produit ne doit pas être conservé pendant plus de 6 heures à température ambiante.
16. La suspension liposomale est injectée par voie intraveineuse pendant environ une heure.

#### *Élimination*

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/502/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 6 Mars 2009

Date de dernier renouvellement:



## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance or minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEPACT 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Mifamurtide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 4 mg de mifamurtide. Après reconstitution, chaque ml de suspension reconstituée dans le flacon contient 0,08 mg de mifamurtide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: Palmitoyl-2-oléoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (POPC),  
sel monosodique de 1,2-dioléoyl-sn-glycéro-3-phospho-L-sérine (OOPS)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Emballage d'un flacon de poudre , 1 filtre stérile pour MEPACT

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Pour administration intraveineuse après reconstitution, filtrage au moyen du filtre fourni et dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/502/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MEPACT 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Mifamurtide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 4 mg de mifamurtide Après reconstitution, chaque ml de suspension dans le flacon contient 0,08 mg de mifamurtide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: Palmitoyl-2-oléoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (POPC),  
sel monosodique de 1,2-dioléoyl-sn-glycéro-3-phospho-L-sérine (OOPS)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
4 mg de mifamurtide

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Pour administration intraveineuse après reconstitution, filtrage au moyen du filtre fourni et dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/502/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**B. NOTICE**

## NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### MEPACT 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Mifamurtide

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que MEPACT et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MEPACT ?
3. Comment prendre MEPACT ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver MEPACT ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que MEPACT et dans quel cas est-il utilisé ?**

MEPACT contient le principe actif mifamurtide, similaire à un composant de la paroi cellulaire de certaines bactéries. Il stimule votre système immunitaire afin d'aider votre organisme à détruire les cellules cancéreuses.

MEPACT est utilisé pour traiter l'ostéosarcome (cancer des os) chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (entre 2 et 30 ans). Il est administré après une intervention chirurgicale pour éliminer la tumeur et en association avec une chimiothérapie pour supprimer les cellules cancéreuses restantes afin de réduire le risque de rechute du cancer.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MEPACT ?**

##### **N'utilisez jamais MEPACT:**

- si vous êtes allergique au mifamurtide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous prenez des médicaments contenant de la ciclosporine ou du tacrolimus ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) administrés à forte dose (voir «Prise d'autres médicaments», ci-dessous)

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre MEPACT:

- si vous présentez ou avez présenté certains problèmes affectant le cœur ou les vaisseaux sanguins, tels que les caillots sanguins (thrombose), saignement (hémorragie) ou inflammation des veines (vasculite), MEPACT vous sera administré sous étroite surveillance. Si vos symptômes persistent ou s'aggravent, vous devez en informer votre médecin; le traitement par MEPACT devra peut-être être reprogrammé ou interrompu.
- si vous avez déjà eu de l'asthme ou d'autres troubles respiratoires. Avant d'utiliser MEPACT, demandez à votre médecin si vous devez prendre des médicaments pour l'asthme pendant le traitement par MEPACT.
- si vous avez déjà eu une maladie inflammatoire ou auto-immune ou avez été traité par corticoïdes ou d'autres médicaments susceptibles d'affecter votre système immunitaire.

- si vous développez des réactions allergiques à des médicaments telles qu'une éruption cutanée, des difficultés respiratoires et une tension artérielle élevée. Si vous constatez une aggravation des symptômes, contactez votre médecin. Ils ont pu être provoqués par MEPACT.
- si vous avez des problèmes d'estomac tels que nausée, vomissements et perte d'appétit. Si vos problèmes s'aggravent, contactez votre médecin car ils ont pu être provoqués par MEPACT lorsqu'il est utilisé avec une chimiothérapie.
- si vous avez des frissons ou des tremblements, ou si vous vous sentez chaud. Vous devez prendre votre température car vous pourriez avoir de la fièvre. Une fièvre avec une faible numération de globules blancs (neutropénie) peut être un signe d'infection grave.

Des informations détaillées sur les avertissements et les précautions liés aux effets indésirables qui pourraient survenir pendant que vous prenez le médicament sont présentées dans la rubrique 4.

### **Enfants et adolescents**

Il n'est pas recommandé de donner ce médicament à des enfants de moins de 2 ans, car on ne sait pas si ce médicament est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments et MEPACT**

Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, parlez-en à votre médecin. Il est particulièrement important d'avertir votre médecin si vous prenez des médicaments contenant l'une des substances actives suivantes:

- ciclosporine, tacrolimus, en traitement après une transplantation pour éviter tout rejet des organes transplantés, ou tout autre traitement immunosuppresseur utilisé, par ex. pour traiter un psoriasis (maladie de la peau);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels qu'acide acétylsalicylique, ibuprofène ou diclofénac, utilisés pour le traitement des maux de tête, de la fièvre ou de la douleur. Vous ne pouvez pas prendre MEPACT en association avec de fortes doses d'AINS.
- corticostéroïdes utilisés dans le traitement des inflammations, des allergies ou de l'asthme. Une utilisation régulière de corticostéroïdes doit être évitée quand vous prenez MEPACT car cela peut affecter la façon dont le médicament agit.

Il est recommandé d'espacer les moments d'administration de MEPACT et de la doxorubicine ou d'autres médicaments s'ils sont utilisés dans un même protocole chimiothérapeutique

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

MEPACT n'a pas été évalué chez la femme enceinte. Par conséquent, MEPACT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez la femme ne prenant pas de contraception efficace. Utilisez une contraception efficace en cas de traitement avec MEPACT. Il est important que votre médecin soit informé si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez d'être enceinte.

On ignore si MEPACT est excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Certains effets indésirables très fréquents ou fréquents associés au traitement par MEPACT (tels que les étourdissements, les vertiges, la fatigue et le flou visuel) peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### 3. Comment prendre MEPACT ?

#### **Posologie et durée du traitement**

MEPACT ne sera administré que sous la surveillance d'un médecin spécialiste. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose de MEPACT est de 2 mg de mifamurtide/m<sup>2</sup> de surface corporelle. Il doit être administré deux fois par semaine (au moins à trois jours d'intervalle) pendant les 12 premières semaines, puis une fois par semaine, pendant 24 semaines supplémentaires.

Le schéma de vos traitements avec MEPACT peut être ajusté afin d'être adapté au schéma de votre chimiothérapie. Il n'est pas nécessaire d'interrompre votre schéma de traitement avec MEPACT si votre chimiothérapie est retardée; il est recommandé de poursuivre votre traitement de 36 semaines (9 mois) avec MEPACT sans interruption.

#### **Comment MEPACT est-il administré?**

La poudre lyophilisée doit être reconstituée en une suspension liquide, filtrée au moyen du filtre fourni, puis diluée avant toute administration. MEPACT est ensuite injecté par perfusion directement dans votre veine (administration intraveineuse) pendant environ une heure. Cette procédure est réalisée par votre médecin ou une infirmière, qui contrôlera également votre état de santé pendant toute la durée de l'administration. Vous ne devez pas être hospitalisé pour recevoir MEPACT. Le médicament peut également être administré chez des patients en consultation externe.

#### **Si vous avez pris plus de MEPACT que vous n'auriez dû**

Vous pouvez présenter des effets indésirables plus sévères, notamment de la fièvre, des frissons, de la fatigue, des nausées, des vomissements, des maux de tête et une hypo- ou hypertension. En cas de surdosage, veuillez contacter votre médecin ou l'hôpital le plus proche.

#### **Si vous arrêtez de prendre MEPACT**

Vous ne devez pas arrêter le traitement par MEPACT avant d'avoir complètement fini votre traitement sans en avoir préalablement parlé à votre médecin. Si vous avez d'autres questions concernant l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, MEPACT peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La majorité des patients présentent des frissons, de la fièvre et de la fatigue, en particulier lors de la première administration de MEPACT. Ces effets sont typiquement d'intensité légère à modérée et peuvent généralement être traités par votre docteur, par ex. à l'aide de paracétamol pour la fièvre. Le traitement par MEPACT peut souvent entraîner des problèmes d'estomac, tels que des nausées, des vomissements et une perte d'appétit, quand il est utilisé avec la chimiothérapie.

Contactez votre médecin **immédiatement**:

- si vous avez de la fièvre ou des frissons plus de 8 heures après l'administration de MEPACT, car cela peut être un signe d'infection, ou
- si vous présentez une éruption cutanée ou un quelconque problème respiratoire (respiration sifflante), ou
- si vous ressentez des problèmes d'estomac.

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10):

- fièvre, tremblements, frissons, faiblesse, fatigue ou inconfort généralisé
- nausée et/ou vomissements, diarrhée ou constipation
- maux de tête ou étourdissements
- battements du cœur rapides
- tension artérielle élevée ou basse
- perte d'appétit
- sudation
- douleur, y compris la douleur généralisée, douleur musculaire et/ou articulaire et douleur dans le dos, le thorax, l'abdomen, le bras ou la jambe
- toux, difficultés respiratoires ou respiration rapide
- température corporelle basse
- faible quantité de globules rouges

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- coloration bleutée des tissus, par exemple de la peau ou des gencives, causée par un manque d'oxygène
- augmentation perceptible de la fréquence ou de l'intensité des battements du cœur
- tuméfaction au niveau des bras ou des jambes, ou autre tuméfaction
- gêne thoracique
- problèmes d'estomac, perte d'appétit ou perte de poids
- rougeur au point d'injection ou d'insertion du cathéter, tuméfaction, infection ou autre réaction localisée
- éruption cutanée ou rougeur, inflammation de la peau, démangeaisons, sécheresse cutanée, pâleur ou rougeur transitoire
- inflammation de la peau, des tendons, des muscles ou de tissus similaires soutenant la structure de l'organisme
- inflammation d'une veine
- douleur gastriques ou de la paroi thoracique; ballonnements ou douleurs abdominales
- autre douleur, notamment du cou ou de l'épaule, et maux de gorge
- spasmes ou raideur musculaire(s)
- sensibilité au froid
- sensation de fatigue, somnolence
- sensation de brûlure, de picotements/fourmillements ou sensation de sensibilité diminuée
- mouvements convulsifs involontaires
- déshydratation
- inflammation des muqueuses
- congestion ou inflammation du nez, de la gorge ou des sinus
- infections des voies respiratoires supérieures (telles que le rhume) ou des voies urinaires (par ex., infection de la vessie)
- infection généralisée
- infection à Herpes simplex (virus)
- toux productive, respiration sifflante ou essoufflement à l'effort ou exacerbé
- crachement de sang ou saignements du nez
- présence de fluide dans les cavités pulmonaires
- présence de sang dans l'urine, miction difficile ou douloureuse, ou miction fréquente
- troubles du sommeil, dépression, anxiété ou confusion
- étourdissements
- bourdonnement
- vision floue
- perte auditive
- menstruation difficile, douloureuse
- perte de l'ouïe
- faible nombre de globules blancs avec ou sans fièvre, faible nombre de plaquettes

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver MEPACT ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas MEPACT après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte.

#### Flacon non ouvert

Conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

#### Suspension reconstituée

Le produit reconstitué dans une solution pour injection contenant 9mg/ml (0,9%) de chlorure de sodium doit être conservé à température ambiante (environ 20°C – 25°C) et utilisé dans les 6 heures.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient MEPACT**

- La substance active est le mifamurtide. Chaque flacon contient 4 mg de mifamurtide. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 0,08 mg de mifamurtide.
- Les autres composants sont 1-Palmitoyl-2-oléoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (POPC) et sel monosodique de 1,2-dioléoyl-sn-glycéro-3-phospho-L-sérine (OOPS).

#### **Qu'est-ce que MEPACT et contenu de l'emballage extérieur**

MEPACT est une poudre ou agglomérat homogène de couleur blanche à blanc cassé pour solution à diluer pour perfusion.

MEPACT est fourni dans une boîte qui contient

- un flacon de 50 ml, comportant un bouchon gris butyl, un opercule en aluminium et une capsule de type flip-off en plastique;
- un filtre stérile, sans latex, pour MEPACT fourni dans une plaquette thermoformée.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:**

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

#### **Fabricant:**

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

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu/>

-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé et aux médecins:

#### Instructions pour la préparation de MEPACT pour injection par voie intraveineuse

##### *Matériel fourni dans chaque emballage -*

- 1 flacon de MEPACT (mifamurtide)
- 1 filtre pour MEPACT

##### *Matériel nécessaire mais non fourni -*

- Une poche de 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection
- Une seringue stérile à usage unique de 60 ou 100 ml avec système *luer-lock*
- Deux aiguilles à injection stériles de calibre moyen (18)

Il est recommandé de reconstituer la suspension liposomale sous une hotte à flux laminaire, dans des conditions d'asepsie, et de porter des gants stériles.

La poudre lyophilisée doit atteindre une température de 20 à 25°C avant d'être reconstituée, filtrée au moyen du filtre fourni et diluée. Cette procédure requiert environ 30 minutes.

1. Retirer la capsule du flacon et nettoyer le bouchon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.
2. Sortir le filtre de son emballage, et retirer la capsule du perforateur-filtre. Insérer fermement le perforateur dans le septum du flacon jusqu'à ce qu'il soit solidement positionné. Ne pas enlever la capsule du raccord luer du filtre à cette étape.
3. Déballez la poche de 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection, l'aiguille et la seringue (non fournis).
4. Nettoyer à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool la zone où sera insérée l'aiguille sur la poche de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection.
5. À l'aide de l'aiguille et de la seringue, extraire de la poche 50 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection.
6. Une fois l'aiguille extraite de la seringue, fixer la seringue au filtre en ouvrant la capsule du raccord luer du filtre (Figure 1).





Figure 1

7. Injecter la solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection dans le flacon en pressant lentement et fermement le piston de la seringue. **Le filtre et la seringue ne peuvent pas être retirés du flacon.**
8. Ne pas manipuler le flacon pendant une minute afin de garantir la dissolution complète de la substance lyophilisée.
9. **Ensuite, secouer le flacon vigoureusement pendant une minute tout en maintenant le filtre et la seringue attachés.** Pendant cette étape, les liposomes se forment spontanément (Figure 2).



Figure 2

10. Retourner le flacon, puis extraire la dose souhaitée en tirant lentement le piston de la seringue (Figure 3). Chaque ml de suspension reconstituée contient 0,08 mg de mifamurtide. Le volume de suspension à extraire pour obtenir les quantités posologiques est calculé comme suit:

$$\text{Volume à extraire} = [12,5 \times \text{la dose calculée (mg)}] \text{ ml}$$

Pour plus de simplicité, vous pouvez consulter le tableau de correspondance suivant:

<u>Dose</u>	<u>Volume</u>
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Figure 3

11. Ensuite, extraire la seringue du filtre et fixer une aiguille sur la seringue remplie de suspension. Nettoyer le point d'injection de la poche au moyen d'un tampon imbibé d'alcool et injecter la suspension dans la seringue dans la poche originale contenant les 50 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection (Figure 4).



Figure 4

12. Agiter la poche délicatement pour mélanger la solution.
13. Indiquer l'identifiant du patient, l'heure et la date sur l'étiquette de la poche contenant la suspension liposomale reconstituée, filtrée et diluée.
14. La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 6 heures à température ambiante (approximativement entre 20 et 25°C).
15. Du point de vue microbiologique, un usage immédiat est recommandé. Dans le cas contraire, les conditions et délais de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et le produit ne doit pas être conservé pendant plus de 6 heures à température ambiante.

#### *Élimination*

Pas d'exigences particulières.