

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

MEPACT 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion .

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 4 mg mifamurtid\*.

Efter beredning innehåller varje ml suspension i injektionsflaskan 0,08 mg mifamurtid.

\*helt syntetisk analog till en komponent i cellväggen hos *Mycobacterium sp.*

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion.

Vit till benvit homogen kaka eller pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

MEPACT är indicerat för barn, ungdomar och unga vuxna för behandling av resektabelt icke-metastaserat osteosarkom med hög malignitetsgrad efter makroskopiskt komplett kirurgisk resektion. Det används tillsammans med postoperativ kombinationskemoterapi. Säkerhet och effekt har bedömts i studier av patienter i åldrarna 2–30 år vid initial diagnos (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med mifamurtid ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnos och behandling av osteosarkom.

#### Dosering

Rekommenderad dos av mifamurtid för alla patienter är 2 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta. Det ska administreras som adjuvant terapi efter resektion: två gånger i veckan med minst 3 dagars mellanrum i 12 veckor, följt av behandlingar en gång i veckan i ytterligare 24 veckor, till totalt 48 infusioner under 36 veckor.

#### *Vuxna > 30 år*

Ingen av de patienter som behandlades i osteosarkomstudierna var 65 år eller äldre och i den randomiserade fas III-studien ingick endast patienter upp till 30 års ålder. Därför finns det inte tillräckliga data för att rekommendera användning av MEPACT på patienter > 30 år.

#### *Njur- eller leversvikt*

Det finns inga kliniskt relevanta effekter på mifamurtids farmakokinetik hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njur- (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min) eller leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B), varför dosjustering inte är nödvändig för dessa patienter. Men då variabiliteten i farmakokinetik är större hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2) och då säkerhetsdata för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade, ska försiktighet iakttas när mifamurtid ges till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Då det inte finns farmakokinetiska data för mifamurtid hos patienter med kraftigt nedsatt njur- eller leverfunktion ska försiktighet iakttas vid administrering av mifamurtid till dessa patienter. Fortsatt övervakning av njur- och leverfunktionen rekommenderas om mifamurtid används efter avslutad kemoterapi till dess att all behandling är avslutad.

#### *Pediatrisk population < 2 år*

Mifamurtids säkerhet och effekt har inte fastställts hos barn yngre än 2 år då data saknas.

#### Administreringssätt

MEPACT måste beredas, filtreras med hjälp av det medföljande filtret och spädas ytterligare innan det administreras. Den färdigberedda, filtrerade och utspädda suspensionen för infusion är en homogen, vit till benvit, ogenomskinlig liposomsuspension, utan synliga partiklar och utan skum och lipidklumpar.

Efter beredning, filtrering med hjälp av det medföljande filtret och ytterligare spädning administreras MEPACT genom intravenös infusion under 1 timme.

MEPACT **får inte** administreras som en bolusinjektion.

För ytterligare instruktioner avseende beredning, filtrering med hjälp av det medföljande filtret och spädning före administrering, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av ciklosporin eller andra kalcineurinhämmare (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID, cyklooxygenashämmare) i hög dos (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Andnöd

Hos patienter med anamnes på astma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom bör profylaktisk administrering av bronkdilaterare övervägas. Två patienter med preexisterande astma utvecklade lindrig till måttlig andnöd i samband med behandlingen (se avsnitt 4.8). Om en svår respiratorisk reaktion uppstår, ska administreringen av mifamurtid avbrytas och lämplig behandling initieras.

#### Neutropeni

Administreringen av mifamurtid var ofta förknippad med övergående neutropeni, vanligtvis när det användes tillsammans med kemoterapi. Episoder med neutropen feber ska övervakas och behandlas på lämpligt sätt. Mifamurtid kan ges under perioder med neutropeni, men efterföljande feber som tillskrivs behandlingen ska noggrant övervakas. Feber eller frossbrytningar som kvarstår i mer än 8 timmar efter administrering av mifamurtid ska utvärderas med avseende på eventuell sepsis.

#### Inflammatoriskt svar

Det var ovanligt att mifamurtidförknippades med tecken på uttalat inflammatoriskt svar, inklusive perikardit och pleurit. Mifamurtidska ges med försiktighet till patienter med anamnes på autoimmuna, inflammatoriska eller andra kollagena sjukdomar. Under administrering av mifamurtidska patienterna övervakas med avseende på ovanliga tecken eller symtom, såsom artrit eller synovit, vilka tyder på okontrollerade inflammatoriska reaktioner.

### Kardiovaskulära störningar

Patienter med anamnes på ventrombos, vaskulit eller instabila kardiovaskulära störningar ska noggrant övervakas under administrering av mifamurtid. Om symtomen kvarstår och förvärras, ska administreringen uppskjutas eller avbrytas. Blödningar observerades hos djur vid mycket höga doser. Detta förväntas inte vid rekommenderad dos, men övervakning av koagulationsparametrar efter första dosen och på nytt efter flera doser rekommenderas.

### Allergiska reaktioner

Enstaka allergiska reaktioner har varit förknippade med mifamurtid-behandling, inklusive hudutslag, andfåddhet och hypertoni av grad 4. Det kan vara svårt att skilja allergiska reaktioner från kraftiga inflammatoriska svar, men patienterna ska övervakas med avseende på tecken på allergiska reaktioner.

### Gastrointestinal toxicitet

Illamående, kräkningar och aptitförlust är mycket vanliga biverkningar av mifamurtid (se avsnitt 4.8). Den gastrointestinala toxiciteten kan förvärras när mifamurtid används tillsammans med kombinationskemoterapi i hög dos och var förknippad med ökad användning av parenteral nutrition.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Begränsade studier på mifamurtids interaktion med kemoterapi har genomförts. Även om dessa studier inte är avgörande, finns det inga bevis på att mifamurtid påverkar kemoterapins antitumöreffekter och vice versa.

Det rekommenderas att tidpunkterna för administrering av mifamurtid och doxorubicin eller andra lipofila läkemedel separeras om de används i samma kemoterapiregim.

Användning av mifamurtid samtidigt med ciklosporin eller andra kalcineurinhämmare är kontraindicerat på grund av deras förmodade effekt på makrofager i mjälten och mononukleär fagocytfunktion (se avsnitt 4.3).

Dessutom har det visats *in vitro* att NSAID (cyklooxygenashämmare) i hög dos kan blockera den makrofagaktiverande effekten av liposomalt mifamurtid. Därför är användning av NSAID i hög dos kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Eftersom mifamurtid verkar genom att stimulera immunsystemet, ska kronisk eller rutinmässig användning av kortikosteroider undvikas under behandling med mifamurtid.

Interaktionsstudier *in vitro* visade att liposomalt och icke-liposomalt mifamurtid inte hämmar den metaboliska aktiviteten hos cytokrom P450 i poolade humana levermikrosomer. Liposomalt och icke-liposomalt mifamurtid inducerar inte metabolisk aktivitet eller transkription av cytokrom P450 i primärkulturer av nyligen isolerade humana hepatocyter. Mifamurtid förväntas därför inte interagera med metabolismen av substanser som är hepatiska cytokrom P450-substrat.

I en stor kontrollerad randomiserad studie, där mifamurtid användes i enlighet med rekommenderad dos och behandlingsschema tillsammans med andra läkemedel med känd renal (cisplatin, ifosfamid) eller hepatisk (metotrexat i hög dos, ifosfamid) toxicitet, förvärrades inte denna toxicitet och mifamurtiddosen behövde inte justeras.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med mifamurtid saknas. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är inte rekommenderat att använda mifamurtid under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod.

### Amning

Det är inte känt om mifamurtid utsöndras i bröstmjölk. Utsöndringen av mifamurtid i mjölk har inte studerats hos djur. Ett beslut om huruvida amning ska fortsätta/avbrytas eller om behandling ska fortsätta/avbrytas ska tas, där hänsyn tas till amningens nytta för barnet och mifamurtid-behandlingens nytta för kvinnan.

### Fertilitet

Specifika studier inriktade på reproduktionsförmåga har inte utförts med mifamurtid (se avsnitt 5.3)

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts. Vissa mycket vanliga eller vanliga biverkningar av mifamurtid-behandling (såsom yrsel, vertigo, trötthet och dimsyn) kan ha effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Mifamurtid har studerats som enskild behandling i var och en av de 248 patienter med huvudsakligen avancerade maligniteter i de enarmade fas I och II studierna. De mest frekventa biverkningar, som uppträder hos > 50% av patienterna, var frossa, feber, trötthet, illamående, takykardi och huvudvärk. Många av de mycket vanliga biverkningar som visas i nedanstående sammanfattningstabell (Tabell 1) anses ha samband med mifamurtids verkningsmekanism. De flesta av dessa biverkningar rapporterades vara lindriga eller måttliga. Denna profil är oföränderlig oavsett om alla de tidiga studierna (n=248) eller endast studierna på osteosarkom (n=51) sammanfattas. Det är sannolikt att biverkningar även förekom i den stora randomiserade studien, men de registrerades inte eftersom enbart allvarliga och livshotande biverkningar samlades in i den studien.

### Tabell över biverkningar

Biverkningarna klassificeras efter organsystem och frekvens. Frekvensgrupperna definieras på följande sätt: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar förknippade med MEPACT hos  $\geq 1/100$  patienter

<u>Organsystem</u>	<u>Biverkningar</u>
Infektioner och infestationer	
Vanliga:	Sepsis, cellulit, nasofaryngit, infektion på kateterstället, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, faryngit, <i>Herpes simplex</i> -infektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	
Vanliga:	Cancersmärta
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi
Vanliga:	Leukopeni, trombocytopeni, granulocytopeni, febril neutropeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Dehydrering, hypokalemi, minskad aptit

Psykiska störningar	
Vanliga:	Förvirringstillstånd, depression, insomni, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Vanliga:	Parestesi, hypestesi, tremor, somnolens, letargi
Ögon	
Vanliga:	Dimsyn
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Vertigo, tinnitus, hörsel förlust
Hjärtat	
Mycket vanliga:	Takykardi
Vanliga:	Cyanos, palpitationer
Blodkärl	
Mycket vanliga:	Hypertoni, hypotoni
Vanliga:	Flebit, rodnad, blekhet
Andningsvägar, bröstorgän och mediastinum	
Mycket vanliga:	Dyspné, takypné, hosta
Vanliga:	Pleurautgjutning, förvärrad dyspné, produktiv hosta, hemoptys, väsande andning, epistaxis, ansträngningsdyspné, sinuskongestion, nästäppa, faryngolaryngeal smärta
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, diarré, förstoppning, buksmärtor, illamående
Vanliga:	Övre buksmärtor, dyspepsi, uppspänd buk, nedre buksmärtor
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Lever smärta
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Hyperhidros
Vanliga:	Hudutslag, klåda, erytem, alopeci, torr hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Myalgi, artralgi, ryggsmärta, extremitetssmärta
Vanliga:	Muskelkramper, nacksmärta, ljumsksmärta, skelettsmärta, skuldersmärta, bröstväggssmärta, muskuloskeletal stelhet
Njuror och urinvägar	
Vanliga:	Hematuri, dysuri, pollakisuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Dysmenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Feber, frossbrytningar, trötthet, hypotermi, smärta, sjukdomskänsla, asteni, bröstsmärta
Vanliga:	Perifert ödem, ödem, slemhinneinflammation, erytem på infusionsstället,

	reaktion på infusionsstället, smärta på kateterstället, bröstobehag, frusenhet
Undersökningar	
Vanliga:	Viktninskning
Kirurgiska och medicinska åtgärder	
Vanliga:	Smärta efter ingrepp

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Blodet och lymfsystemet

Anemi har ofta rapporterats när mifamurtid har använts tillsammans med kemoterapeutiska medel. I en randomiserad kontrollerad studie var incidensen av myeloisk malignitet (akut myeloisk leukemi/myeloplastiskt syndrom) densamma hos patienter som fick MEPACT plus kemoterapi som hos patienter som enbart fick kemoterapi (2,1 %).

#### Metabolism och nutrition

Anorexi (21 %) rapporterades mycket ofta i fas I och II studier med mifamurtid.

#### Centrala och perifera nervsystemet

I överensstämmelse med andra generaliserade symtom var de mycket vanliga biverkningarna i nervsystemet huvudvärk (50 %) och yrsel (17 %). En patient i fas III studien drabbades av 2 episoder med epileptiska anfall grad 4 i samband med behandling av kemoterapi och mifamurtid. Den andra episoden omfattade multipla toniska-kloniska anfall under loppet av dagar. Behandlingen med mifamurtid fortsatte under återstående studietid utan återkommande anfall.

#### Öron och balansorgan

Även om hörsselförlust kan tillskrivas ototoxisk kemoterapi, såsom cisplatin, är det oklart huruvida MEPACT tillsammans med kombinationskemoterapi kan öka hörsselförlusten.

En högre andel av objektiv och subjektiv hörsselförlust observerades allmänt hos patienter som fick MEPACT och kemoterapi (12 % respektive 4 %) i fas III-studien (se avsnitt 5.1 för en beskrivning av studien) jämfört med de patienter som endast fick kemoterapi (7 % och 1 %). Samtliga patienter fick en totaldos av cisplatin på 480 mg/m<sup>2</sup> som del av sin induktions- (neoadjuvant) och/eller underhållskemoterapibehandling (adjuvant).

#### Hjärta och blodkärl

Lindrig till måttlig takykardi (50 %), hypertoni (26 %) och hypotoni (29 %) rapporterades mycket ofta i okontrollerade studier med mifamurtid. En allvarlig händelse med subakut trombos rapporterades i tidiga studier, men inga allvarliga hjärthändelser var förknippade med mifamurtid i en stor randomiserad kontrollerad studie (se avsnitt 4.4).

#### Andningsvägar

Respiratoriska störningar, inklusive dyspné (21 %), hosta (18 %) och takypné (13 %) rapporterades mycket ofta och två patienter med preexisterande astma utvecklade lindrig till måttlig andnöd i samband med MEPACT-behandling i en fas II-studie.

#### Magtarmkanalen

Gastrointestinala störningar var ofta förknippade med administrering av mifamurtid, inklusive illamående (57 %) och kräkningar (44 %) hos omkring hälften av patienterna, förstoppning (17 %), diarré (13 %) och buksmärter (se avsnitt 4.4.).

#### Hud och subkutan vävnad

Hyperhidros (11 %) förekom mycket ofta hos patienter som fick mifamurtid i okontrollerade studier.

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Lindrig smärta var mycket vanligt hos patienter som fick mifamurtid, inklusive myalgi (31 %), ryggsmärta (15 %), extremitetssmärta (12 %) och artralgi (10 %).

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

De flesta patienter drabbas av frossbrytningar (89 %), feber (85 %) och trötthet (53 %). Dessa biverkningar är vanligtvis lindriga till måttliga, av övergående natur och svarar i allmänhet på palliativ behandling (t.ex. paracetamol mot feber). Andra generaliserade symtom som vanligtvis var lindriga till måttliga och mycket vanliga omfattade hypotermi (23 %), sjukdomskänsla (13 %), smärta (15 %), asteni (13 %) och bröstsmärta (11 %). Ödem, bröstobehag, lokala reaktioner på infusions- eller kateterstället och ”frusenhet” förekom mindre ofta hos dessa patienter, som främst hade malign sjukdom i sent stadium.

#### Undersökningar

I en fas II studier uppvisade en patient med osteosarkom, som haft höga kreatininnivåer under rekrytering, förhöjda nivåer av blodurea och blodkreatinin som var förknippade med användning av mifamurtid.

#### Immunsystemet

Under en fas I studie, rapporterades ett fall av allvarlig allergisk reaktion som uppkom efter den första infusionen av 6 mg/m<sup>2</sup> mifamurtid. Patienten upplevde skakningar, frossbrytningar, feber, illamående, kräkningar, okontrollerade hostningar, andnöd, cyanotiska läppar, yrsel, svaghet, hypotension, takykardi, hypertension och hypotermi vilket ledde till att patientens deltagande i studien avbröts. Under fas III studien förekom också en rapport om en allergisk reaktion grad 4 (hypertension) som krävde sjukhusvård (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Inga fall av överdosering inom godkänd indikation har rapporterats. Den högsta tolererade dosen i fas I-studier var 4–6 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan, med stor variation när det gäller biverkningar. De tecken och symtom som var förknippade med högre doser och/eller var dosbegränsande var inte livshotande och omfattade feber, frossbrytningar, trötthet, illamående, kräkningar, huvudvärk och hypo- eller hyperton.

En frisk frivillig vuxen fick av misstag en singeldos med 6,96 mg mifamurtid och drabbades av en övergående behandlingsrelaterad ortostatisk hypotension.

Vid överdosering rekommenderas att lämplig stödjande behandling initieras. Stödjande åtgärder ska grunda sig på institutionella riktlinjer och de kliniska symtom som observeras. Exempel på stödjande åtgärder är bland annat paracetamol vid feber, frossbrytningar och huvudvärk och antiemetikum (ej steroider) vid illamående och kräkningar.



## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, övriga immunostimulerande medel, ATC-kod: L03AX15

#### Verkningsmekanism

Mifamurtid (muramyltripeptid-fosfatidyletanolamin, MTP-PE) är ett helt syntetiskt derivat av muramyl-dipeptid (MDP), den minsta naturligt förekommande immunstimulerande komponenten i cellväggarna hos *Mycobacterium sp.* Det har liknande immunstimulerande effekter som naturligt MDP med den extra fördelen av en längre halveringstid i plasma. MEPACT är en liposomformulering som är speciellt utformad för att *in vivo* inrikta sig på makrofager genom intravenös infusion.

MTP-PE är en specifik NOD2-ligand, en receptor som huvudsakligen finns på monocyper, dendritiska celler och makrofager. MTP-PE är en kraftfull monocy- och makrofagaktivator. Aktivering av humana makrofager genom mifamurtid hör samman med produktion av cytokiner, inklusive tumörnekrosfaktor (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, och IL-12 samt adhesionsmolekyler, bland annat lymfocyt-funktionsassocierat antigen-1 (LFA-1) och intercellulär adhesionsmolekyl-1 (ICAM-1). *In vitro*-behandlade humana monocyper dödade allogena och autologa tumörceller (inklusive melanom, ovarial-, tjocktarms- och njurkarcinom) men hade ingen toxicitet mot normala celler.

*In vivo*-administration av mifamurtid resulterade i att tumörtillväxt hämmades hos möss- och råttmodeller av lungmetastaser, hud- och levercancer samt fibrosarkom. Betydande förbättring av sjukdomsfri överlevnad visades också vid behandling av osteosarkom och hemangiosarkom hos hund med mifamurtid som adjuvant behandling. Den exakta mekanismen för hur mifamurtid -aktivering av monocyper och makrofager leder till antitumöraktivitet hos djur och människor är ännu inte känd.

#### Klinisk säkerhet och effekt

Liposomalt mifamurtids säkerhet har utvärderats hos mer än 700 patienter med olika typer och stadier av cancer och hos 21 friska vuxna försökspersoner (se avsnitt 4.8).

Mifamurtid gav en signifikant ökning av den totala överlevnaden hos patienter med nydiagnostiserat resektabelt osteosarkom med hög malignitetsgrad när det användes tillsammans med kombinationskemoterapi jämfört med enbart kemoterapi. I en randomiserad fas III-studie på 678 patienter (i åldrarna 1,4 till 30,6 år) med nydiagnostiserat resektabelt osteosarkom med hög malignitetsgrad, resulterade tillägg av adjuvant mifamurtid till kemoterapi, bestående av doxorubicin, cisplatin eller metotrexat med eller utan ifosfamid, i en relativ minskning av risken för död med 28 % ( $p=0,0313$ , riskkvot (HR)=0,72 [95 % konfidensintervall (KI): 0,53; 0,97]).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Mifamurtids farmakokinetik har studerats hos friska vuxna personer efter intravenös infusion av 4 mg och hos barn och vuxna patienter med osteosarkom efter intravenös infusion av 2 mg/m<sup>2</sup>.

Hos 21 friska vuxna personer eliminerades mifamurtid snabbt från serum (minuter) med en halveringstid på  $2,05 \pm 0,40$  timmar, vilket resulterade i mycket låga serumkoncentrationer av totalt (liposomalt och fritt) mifamurtid. Genomsnittligt AUC var  $17,0 \pm 4,86$  h x nM och C<sub>max</sub> var  $15,7 \pm 3,72$  nM.

Hos 28 osteosarkopatients mellan 6 och 39 år minskade de totala serumkoncentrationerna av mifamurtid (liposomalt och fritt) snabbt med en genomsnittlig halveringstid på  $2,04 \pm 0,456$  timmar. BSA-normaliserat clearance och halveringstid var oförändrade över ålder och

överensstämde med det som fastställts hos friska vuxna personer, vilket stöder den rekommenderade dosen på 2 mg/m<sup>2</sup>.

En separat studie på 14 patienter visade att de genomsnittliga serumkoncentration/tid-kurvorna för totalt och fritt mifamurtid, vilka bestämdes efter den första infusionen av mifamurtid och efter en sista infusion 11 eller 12 veckor senare, nästan överlappade varandra och att de genomsnittliga AUC-värdena för fritt mifamurtid efter den första och sista infusionen var likartade. Dessa data indikerar att varken totalt eller fritt mifamurtid ackumulerades under behandlingsperioden.

Sex timmar efter injektion av radioaktivt märkta liposomer innehållande 1 mg mifamurtid, fanns det radioaktivitet i lever, mjälte, nasofarynx, tyreoida och i mindre utsträckning i lungorna. Liposomerna fagocyterades av celler i det retikuloendoteliala systemet. Hos 2 av 4 patienter med lungmetastaser var radioaktiviteten associerad med lungmetastaser.

Metabolismen av liposomalt-MTP-PE har inte studerats på människa.

Efter injektion av radioaktivt märkta liposomer innehållande mifamurtid var den genomsnittliga halveringstiden för radioaktivt material bifasisk med en alfafas på ca 15 minuter och en terminal halveringstid på ca 18 timmar.

### **Särskilda patientgrupper**

**Nedsatt njurfunktion**Farmakokinetiken av en singeldos 4 mg mifamurtid efter en timmes intravenös infusion utvärderades hos vuxna frivilliga med lindrigt (n=9) eller måttligt (n=8) nedsatt njurfunktion jämfört med ålder-, kön- och viktmatchade friska vuxna med normal njurfunktion (n=16). Clearance av totalt MTP-PE påverkades inte av lindrigt (50 ml/min ≤ kreatininclearance ≤ 80 ml/min) eller måttligt (30 ml/min ≤ kreatininclearance < 50 ml/min) nedsatt njurfunktion jämfört med det som sågs hos vuxna friska frivilliga med normal njurfunktion (kreatininclearance > 80 ml/min). Dessutom liknade den systemiska exponeringen (AUC<sub>inf</sub>) av fritt (icke-liposombundet) MTP-PE vid lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion den hos vuxna friska frivilliga med normal njurfunktion.

**Nedsatt leverfunktion**Farmakokinetiken av en singeldos 4 mg mifamurtid efter en timmes intravenös infusion utvärderades hos vuxna frivilliga med lindrigt (Child-Pugh klass A; n=9) eller måttligt (Child-Pugh klass B; n=8) nedsatt leverfunktion jämfört med ålder-, kön- och viktmatchade friska vuxna med normal leverfunktion (n=19). Lindrigt nedsatt leverfunktion påverkade inte systemisk exponering (AUC<sub>inf</sub>) av totalt MTP-PE. Måttligt nedsatt leverfunktion ledde till en liten ökning av AUC<sub>inf</sub> av totalt MTP-PE. Geometriskt medelvärde enligt minsta kvadratmetoden (uttryckt i %) för måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med den matchade gruppen med normal leverfunktion var 119% (90% KI: 94,1% - 151%). Den farmakokinetiska variabiliteten var högre i gruppen med måttligt nedsatt leverfunktion (variationskoefficient för systemisk exponering [AUC<sub>inf</sub>] var 50% jämfört med <30% i de andra leverfunktionsgrupperna).

Medelhalveringstiderna för totalt och fritt MTP-PE vid lindrigt nedsatt leverfunktion var 2,02 resp. 1,99 timmar och var jämförbara med värdena hos personer med normal leverfunktion (2,15 resp. 2,26 timmar). Medelhalveringstiderna för totalt och fritt MTP-PE vid måttligt nedsatt leverfunktion var 3,21 resp. 3,15 timmar. Dessutom var det geometriska medelvärdet av AUC<sub>inf</sub> i plasma av fritt (icke-liposombundet) MTP-PE vid lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion 47% högre än motsvarande värden i de matchade grupperna med normal leverfunktion. Dessa skillnader ansågs inte vara kliniskt relevanta då maximal tolerabel dos mifamurtid (4-6 mg/m<sup>2</sup>) är 2-3 gånger högre än rekommenderad dos (2 mg/m<sup>2</sup>).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Hos känsliga arter (kanin och hund) var den högsta dagliga dosen av liposomalt mifamurtid, vilken inte gav biverkningar, 0,1 mg/kg, motsvarande 1,2 respektive 2 mg/m<sup>2</sup>. Den mifamurtid -

nivå som inte gav några biverkningar hos djur motsvarar grovt räknat den rekommenderade dosen på 2 mg/m<sup>2</sup> kroppsvikt hos människa.

Data från en sexmånaders hundstudie med dagliga intravenösa injektioner av upp till 0,5 mg/kg (10 mg/m<sup>2</sup>) av mifamurtid ger en 8- till 19-faldig säkerhetsmarginal avseende kumulativ exponering för uppenbar toxicitet vid avsedd klinisk dos hos människa. Huvudsakliga toxiska effekter förknippade med dessa höga dagliga och kumulativa doser av mifamurtid var främst kraftigt ökade farmakologiska effekter: pyrexia, tecken på uttalat inflammatoriskt svar som manifesterade sig som synovit, bronkopneumoni, perikardit och inflammatorisk nekros i lever och benmärg. Följande händelser observerades också: blödningar och förlängda koagulationstider, infarkter, morfologiska förändringar i väggen hos små artärer, ödem och kongestion i centrala nervsystemet, mindre hjärteffekter och lätt hyponatremi. Mifamurtid var inte mutagen och hade inte några teratogena effekter hos råtta och kanin. Embryotoxiska effekter observerades endast vid maternellt toxiska nivåer.

Det fanns inte några resultat från studier avseende allmäntoxicitet som tydde på skadliga effekter på hanars eller honors fortplantningsorgan. Specifika studier inriktade på reproduktionsförmåga, perinatal toxicitet och karcinogen potential har inte utförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (POPC)  
1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-fosfo-L-serinmononatriumsalt (OOPS)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska med pulver:  
30 månader

Färdigberedd suspension:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 6 timmar upp till 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel rekommenderas omedelbar användning. Om den beredda, filtrerade och utspädda lösningen inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens eget ansvar och får inte överstiga 6 timmar vid 25 °C. Förvara inte lösningen i kylskåp och frys den inte.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

50 ml injektionsflaska av typ I-glas med grå butylgummipropp, aluminiumförsigling och skyddslock i plast, innehållande 4 mg mifamurtid.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska och ett icke-pyrogent, sterilt engångsfilter för MEPACT levererat i blister av PVC.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

MEPACT måste beredas, filtreras med hjälp av det medföljande filtret och spädas ytterligare med hjälp av aseptisk teknik.

Varje injektionsflaska ska beredas med 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Efter beredning innehåller varje ml suspension 0,08 mg mifamurtid. Den volym av färdigberedd suspension som motsvarar den beräknade dosen dras upp genom det medföljande filtret och spädas ytterligare med 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion enligt de detaljerade instruktioner som visas nedan.

### Instruktioner för beredning av MEPACT för intravenös infusion

*Material som medföljer varje förpackning -*

- MEPACT pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion (injektionsflaska).
- Filter för MEPACT

*Material som behövs men inte medföljer -*

- Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, 100 ml påse
- En steril 60 eller 100 ml engångsspruta med Luer-lock-fattning
- Två medelgrova (18 G) sterila injektionsnålar

Det rekommenderas att beredningen av liposomsuspensionen sker i ett skåp med laminärt luftflöde med användning av sterila handskar och aseptisk teknik.

Det frystorkade pulvret ska tillåtas anta en temperatur på ca 20 °C–25 °C före beredning, filtrering med det medföljande filtret och spädning. Detta tar ungefär 30 minuter.

1. Injektionsflaskans lock ska tas av och proppen rengöras med hjälp av en spritsudd.
2. Filtret ska tas ut ur blisterförpackningen och locket tas av från filterspetsen. Spetsen ska därefter föras in i injektionsflaskans septum tills den sitter fast. Locket på filtrets Luer-anslutning ska inte tas bort ännu.
3. Påsen med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, nål och spruta ska packas upp (medföljer inte förpackningen).
4. Det ställe på påsen med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion där nålen ska stickas in ska torkas av med en spritsudd.
5. Med hjälp av nålen och sprutan ska 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion dras upp från påsen.
6. Efter att nålen har avlägsnats från sprutan ska sprutan fästas på filtret genom att öppna locket på filtrets Luer-anslutning (figur 1).



Figur 1

7. Natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) för injektion ska tillsättas i injektionsflaskan genom långsam, bestämd nedtryckning av sprutkolven. **Filtret och sprutan får inte avlägsnas från injektionsflaskan.**
8. Injektionsflaskan ska stå orörd i en minut för att säkerställa fullständig hydratisering av den torra substansen.
9. **Injektionsflaskan ska därefter skakas kraftigt i en minut med festsatt filter och spruta.** Under denna tid bildas liposomerna spontant (figur 2).



Figur 2

10. Önskad dos kan dras upp från injektionsflaskan genom att vända injektionsflaskan upp och ned och långsamt dra tillbaka sprutkolven (figur 3). Varje ml färdigberedd suspension innehåller 0,08 mg mifamurtid. Den volym suspension som ska dras upp för olika dosmängder beräknas enligt följande:

$$\text{Volym som ska dras upp} = [12,5 \times \text{beräknad dos (mg)}] \text{ ml}$$

För bekvämlighetens skull tillhandahålls följande konkordanstabell:

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



Figur 3

11. Sprutan ska därefter tas bort från filtret och en ny nål placeras på den suspensionsfyllda sprutan. Påsens injektionsställe torkas med en spritsudd och suspensionen i sprutan injiceras i originalpåsen innehållande återstående 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion (figur 4).



Figur 4

12. Påsen ska snurras försiktigt så att lösningen blandas.
13. Patientidentifikation, tid och datum skrivs på etiketten på påsen som innehåller den färdigberedda, filtrerade och utspädda liposomsuspensionen.
14. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 6 timmar vid rumstemperatur (ca 20 °C–25 °C).
15. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 6 timmar vid rumstemperatur.
16. Liposomsuspensionen ges som intravenös infusion under ca en timme.

#### *Destruktion*

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/502/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

06/03/2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAs) hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan (RMP)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTRE FÖRPACKNING**

#### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

MEPACT 4 mg pulver för koncentrat till infusionsvätska, dispersion  
Mifamurtid

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 4 mg mifamurtid. Efter beredning innehåller varje ml beredd suspension i injektionsflaskan 0,08 mg mifamurtid.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (POPC), 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-fosfo-L-serin mononatriumsalt (OOPS)

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver för koncentrat till infusionsvätska, dispersion Förpackning med 1 injektionsflaska med pulver , 1 sterilt filter för MEPACT

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning efter beredning, filtrering med hjälp av medföljande filter och ytterligare spädning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

Utg dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/502/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

LOT

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN**

### **INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

MEPACT 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion  
mifamurtid

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 4 mg mifamurtid. Efter beredning innehåller varje ml beredd suspension i injektionsflaskan 0,08 mg mifamurtid.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (POPC), 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-fosfo-L-serin mononatriumsalt (OOPS)

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion  
4 mg mifamurtid

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning efter beredning, filtrering med hjälp av medföljande filter och ytterligare spädning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

Utg dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/502/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

LOT

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **MEPACT 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion** Mifamurtid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- 

#### **I denna bipacksedel finner du information om:**

1. Vad MEPACT är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får MEPACT
3. Hur du använder MEPACT
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MEPACT ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad MEPACT är och vad det används för**

MEPACT innehåller den aktiva substansen mifamurtid, som liknar en beståndsdel i cellväggen hos vissa bakterier. Det stimulerar ditt immunsystem, så att din kropp får hjälp att döda tumörcellerna.

MEPACT används för behandling av osteosarkom (skelettcancer) hos barn, ungdomar och unga vuxna (mellan 2 och 30 år gamla). Det används efter att du har fått tumören borttagen genom operation och tillsammans med kemoterapi för att döda återstående cancerceller för att minska risken för att cancer ska komma tillbaka.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får MEPACT**

##### **Använd inte MEPACT:**

- om du är allergisk mot mifamurtid eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar läkemedel innehållande ciklosporin eller takrolimus eller höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) (läs avsnittet ”Användning av andra läkemedel” nedan).

##### **Varningar och försiktighet** Tala med läkare innan du använder MEPACT:

- om du har eller haft problem med hjärta eller blodkärl, såsom blodproppar (trombos), blödningar eller inflammation i venerna (vaskulit), du bör övervakas mer noggrant under tiden du får MEPACT-behandling. Om du har långvariga eller förvärrade symtom ska du kontakta din läkare, eftersom MEPACT-behandlingen kan behöva uppskjutas eller avbrytas.
- om du har haft astma eller andra andningsstörningar. Innan MEPACT används ska du diskutera med din läkare om du bör ta läkemedel mot din astma när MEPACT används.
- om du har haft en inflammation eller autoimmun sjukdom eller om du har behandlats med kortikosteroider eller andra läkemedel som kan påverka ditt immunsystem.
- om du har fått allergiska reaktioner (hudutslag, andnöd, högt blodtryck) av andra mediciner. Om du upplever att symtomen förvärras ska du kontakta din läkare eftersom dessa kan ha orsakats av MEPACT.
- om du har magproblem såsom illamående, kräkningar och förlorad aptit. Om problemen förvärras ska du kontakta din läkare eftersom de kan ha orsakats av MEPACT vid samtidigt användning av kemoterapi.

- om du får frossa eller skakningar eller känner dig varm. Mät din kroppstemperatur (ta tempen) eftersom du kan ha feber. Ett lågt antal vita blodkroppar (neutropeni) kan vara ett tecken på en allvarlig infektion.

I avsnitt 4 kan du läsa mer detaljerad information om varningar och försiktigheter kopplade till biverkningar som kan upplevas i samband med att du får den här medicinen.

### **Barn och ungdomar**

Ge inte den här medicinen till barn under 2 år eftersom information saknas om hur säker medicinen är och hur bra den verkar för den här åldersgruppen.

### **Andra läkemedel och MEPACT**

Tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit eller planerar att ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du tar läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser:

- ciklosporin, takrolimus, som används efter transplantation för att förhindra avstötning av transplanterade organ eller andra immunosuppressiva läkemedel som används t.ex. för att behandla psoriasis (en hudsjukdom).
- icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), såsom acetylsalicylsyra, ibuprofen eller diklofenak som används för att behandla huvudvärk, feber eller smärta. Använd inte MEPACT om du tar höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID).
- kortikosteroider som används för behandling av inflammationer, allergier eller astma. Regelbunden oanvändning av kortikosteroider bör undvikas när du använder MEPACT eftersom det kan påverka hur medicinen fungerar.

Det rekommenderas att tidpunkterna för administrering av MEPACT och doxorubicin eller andra läkemedel separeras om de används i samma kemoterapeutiska behandlingsregim.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

MEPACT har inte undersökts hos gravida kvinnor. MEPACT ska därför inte användas under graviditet eller av kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod. Du ska använda en effektiv preventivmetod om du behandlas med MEPACT. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du är gravid, tror att du är gravid eller planerar att bli gravid.

Det är inte känt om MEPACT går över i bröstmjolk. Om du ammar ska du diskutera med din läkare.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vissa mycket vanliga eller vanliga biverkningar av MEPACT-behandling (såsom yrsel, svindel, trötthet och dimsyn) kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

## **3. Hur du använder MEPACT**

### **Dos och behandlingsschema**

MEPACT ska bara administreras under översyn av specialistläkare. Använd alltid medicinen exakt enligt din läkares anvisning. Fråga din doktor om du är osäker.

Vanlig dos av MEPACT är 2 mg mifamurtid/m<sup>2</sup> kroppsytta. Det ges två gånger i veckan (med minst tre dagars mellanrum) under de första 12 veckorna, därefter en gång i veckan i ytterligare 24 veckor.

Behandlingsschemat för MEPACT kan anpassas för att passa ditt kemoterapieschema. Det är inte nödvändigt att avbryta behandlingsschemat för MEPACT om din kemoterapi skjuts upp. Du ska fullfölja 36 veckors (9 månaders) behandling med MEPACT utan avbrott.

### **Hur MEPACT ges**

Det frystorkade pulvret måste beredas till en vätskesuspension, filtreras med hjälp av det medföljande filtret och spädas ytterligare före användning. MEPACT ges därefter som infusion (dropp) direkt in i en ven (intravenöst) under omkring en timme. Detta utförs av din läkare eller en sköterska, som också kommer att övervaka dig under denna tid. Du behöver inte läggas in på sjukhus för att få MEPACT. Det kan också administreras till en öppenvårdspatient.

### **Om du använt för stor mängd av MEPACT**

Du kan drabbas av allvarigare biverkningar, däribland feber, frossbrytningar, trötthet, illamående, kräkningar, huvudvärk och för lågt eller för högt blodtryck. Vid en sådan överdos, kontakta din läkare eller närmaste sjukhus.

### **Om du slutar använda MEPACT**

Du bör inte upphöra med MEPACT-behandlingen innan behandlingsschemat är avslutat utan att först diskutera med din läkare. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta din läkare.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan MEPACT orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De flesta patienter drabbas av frossbrytningar, feber och trötthet, framför allt under den första administreringen av MEPACT. Dessa biverkningar är vanligtvis lindriga till måttliga och övergående och de kan vanligtvis behandlas av din läkare, till exempel med paracetamol mot feber.

Användandet av MEPACT samtidigt med kemoterapi kan ofta orsaka magproblem såsom illamående, kräkningar och förlorad aptit.

Kontakta **omedelbart** din läkare

- om du får ihållande feber eller frossbrytningar i mer än 8 timmar efter din dos av MEPACT, eftersom detta kan vara ett tecken på en infektion eller
- om du får hudutslag eller får svårt att andas (väsende andning)
- om du upplever magproblem.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- Feber, skakningar/skälvnningar, svaghet, trötthet eller allmänt obehag.
- Illamående och/eller kräkningar, diarré eller förstoppning.
- Huvudvärk eller yrsel.
- Snabba hjärtslag.
- Högt blodtryck eller lågt blodtryck.
- Ingen matlust.
- Svette.
- Smärta, däribland allmän smärta, smärta i muskler och/eller leder samt smärta i rygg, bröstorg, buk, armar eller ben.
- Hosta, andningssvårigheter eller snabb andning.
- Låg kroppstemperatur.
- Lågt antal röda blodkroppar.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- Blåfärgning av vävnader såsom hud eller tandkött på grund av för lite syre.
- Märkbar ökning av hjärtslagens frekvens eller kraft.
- Svullnad i armar eller ben eller annan svullnad.
- Obehag i bröstorganen.
- Magbesvär, minskad aptit eller viktförlust.
- Rodnad, svullnad, infektion eller annan lokal reaktion på injektionsstället.

- Hudutslag eller rodnad, hudinflammation, klåda, torr hud, blekhet eller övergående rodnad.
- Inflammation i hud, senor, muskler eller likartade vävnader som ger stöd åt kroppen.
- Inflammation i en ven.
- Smärta i övre delen av buken eller bröstorgsväggen, uppsvälld eller smärtande buk.
- Annan smärta, däribland smärtor i nacke, skuldror eller strupe.
- Kramper eller stelhet i muskler.
- Frusenhet.
- Trötthetskänsla, dåsighet eller sömnhet.
- Brännande, stickande/svidande känsla eller minskad känslighet för sinnesförmåelser.
- Ofrivilliga skakningar.
- Uttorkning.
- Slemhinneinflammation.
- Tåppt eller inflammerad näsa, hals eller bihålor.
- Infektioner i de övre luftvägarna (såsom förkylning) eller urinvägarna (såsom blåskatarr).
- Allmän infektion.
- *Herpes simplex* (virus)-infektion.
- Produktiv hosta (slemhosta), väsande andning eller ansträngd andning eller försämrad andfåddhet.
- Blodspottning eller näsblod.
- Vätska i brösthålan.
- Blod i urinen, svårigheter eller smärtor vid urinering eller täta urineringar.
- Sömnsvårigheter, depression, ångest eller förvirring.
- Yrsel.
- Öronringning.
- Dimsyn.
- Håravfall.
- Svår, smärtsam menstruation.
- Hörsselförlust.
- Lågt antal vita blodkroppar med eller utan feber, lågt antal blodplättar.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur MEPACT ska förvaras**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen.

### Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### Färdigberedd suspension

När läkemedlet har beretts i natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), förvaras det vid rumstemperatur (ungefär 20 °C - 25 °C) och används inom 6 timmar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mifamurtid. Varje injektionsflaska innehåller 4 mg mifamurtid. Efter beredning innehåller varje ml suspension 0,08 mg mifamurtid.
- Övriga innehållsämnen är 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (POPC) och 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-fosfo-L-serinmononatriumsalt (OOPS).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

MEPACT är ett vit till benvit homogen kaka eller pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion.

MEPACT levereras i en kartong som innehåller

- en 50 ml injektionsflaska med grå butylpropp, aluminiumförsegling och skyddslock av plast,
- ett latex-fritt, sterilt filter för MEPACT som levereras i blister.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

### Tillverkare:

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.

### Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu/>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU- /EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

---

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Instruktioner för beredning av MEPACT för intravenös infusion

*Material som medföljer varje förpackning -*

- 1 injektionsflaska med MEPACT (mifamurtid)
- 1 filter för MEPACT

*Material som behövs men inte medföljer -*

- Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion, 100 ml påse
- En steril 60 eller 100 ml engångsspruta med Luer-lock-fattning
- Två medelgrova (18 G) sterila injektionsnålar

Det rekommenderas att beredningen av liposomsuspensionen sker i ett skåp med laminärt luftflöde med användning av sterila handskar och aseptisk teknik.

Det frystorkade pulvret ska tillåtas anta en temperatur på ca 20 °C–25 °C före beredning, filtrering med det medföljande filtret och spädning. Detta tar ungefär 30 minuter.

1. Injektionsflaskans lock ska tas av och proppen rengöras med hjälp av en spritsudd.
2. Filtret ska tas ut ur blisterförpackningen och locket tas av från filterspetsen. Spetsen ska därefter föras in i injektionsflaskans septum tills den sitter fast. Locket på filtrets Luer-anslutning ska inte tas bort ännu.
3. Påsen med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion, nål och spruta ska packas upp (medföljer inte förpackningen).
4. Det ställe på påsen med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion där nålen ska stickas in ska torkas av med en spritsudd.
5. Med hjälp av nålen och sprutan ska 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion dras upp från påsen.
6. Efter att nålen har avlägsnats från sprutan ska sprutan fästas på filtret genom att öppna locket på filtrets Luer-anslutning (figur 1).



Figur 1

7. Natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9%) för injektion ska tillsättas i injektionsflaskan genom långsam, bestämd nedtryckning av sprutkolven. **Filtret och sprutan får inte avlägsnas från injektionsflaskan.**
8. Injektionsflaskan ska stå orörd i en minut för att säkerställa fullständig hydratisering av den torra substansen.
9. **Injektionsflaskan ska därefter skakas kraftigt i en minut med fastsatt filter och spruta.** Under denna tid bildas liposomerna spontant (figur 2).



Figur 2

10. Önskad dos kan dras upp från injektionsflaskan genom att vända injektionsflaskan upp och ned och långsamt dra tillbaka sprutkolven (figur 3). Varje ml färdigberedd suspension innehåller 0,08 mg mifamurtid. Den volym suspension som ska dras upp för olika dosmängder beräknas enligt följande:

$$\text{Volym som ska dras upp} = [12,5 \times \text{beräknad dos (mg)}] \text{ ml}$$

För bekvämlighetens skull tillhandahålls följande konkordanstabell:

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



Figur 3

11. Sprutan ska därefter tas bort från filtret och en ny nål placeras på den suspensionsfyllda sprutan. Påsens injektionsställe torkas med en spritsudd och suspensionen i sprutan injiceras i originalpåsen innehållande återstående 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion (figur 4).



Figur 4

12. Påsen ska snurras försiktigt så att lösningen blandas.
13. Patientidentifikation, tid och datum skrivs på etiketten på påsen som innehåller den färdigberedda, filtrerade och utspädda liposomsuspensionen.
14. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 6 timmar vid rumstemperatur (ca 20 °C–25 °C).
15. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 6 timmar vid rumstemperatur.

#### *Destruktion*

Inga särskilda anvisningar.