

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MEPACT 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 4 mg hætteglas indeholder 4 mg mifamurtid*.

Efter rekonstitution indeholder hver ml suspension i hætteglasset 0,08 mg mifamurtid.

*helt syntetisk analog til en komponent i cellevæggen i *Mycobacterium sp.*

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion.

Hvidt eller offwhite homogent pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

MEPACT er indiceret til børn, unge under 18 år og unge voksne til behandling af resektabel ikke-metastatisk osteosarkom med høj malignitetsgrad efter makroskopisk komplet kirurgisk resektion. Midlet anvendes i kombination med post-operativ kombinationskemoterapi. Produktets sikkerhed og effekt er blevet vurderet i studier af patienter, der var 2 til 30 år ved den indledende diagnose (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med mifamurtid bør iværksættes og overvåges af speciallæger med erfaring inden for diagnosticering og behandling af osteosarkom.

Dosering

Den anbefalede dosis af mifamurtid for alle patienter er 2 mg/m² legemsoverfladeareal. Lægemidlet bør gives som supplerende behandling efter resektion: to gange om ugen med mindst 3 dages mellemrum i 12 uger, efterfulgt af behandlinger én gang om ugen i yderligere 24 uger, det vil sige i alt 48 infusioner på 36 uger.

Særlige populationer

Voksne > 30 år

Ingen af de patienter, der blev behandlet i studierne af osteosarkom, var 65 år eller derover, og det randomiserede fase III-studie involverede kun patienter under 30 år. Derfor foreligger der ikke tilstrækkelig dokumentation for, at MEPACT kan anbefales til patienter på > 30 år.

Nyre- eller leverinsufficiens

Der er ingen klinisk relevante virkninger af let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance (CrCL) \geq 30 ml/min) eller leverinsufficiens (Child-Pugh klasse A eller B) på mifamurtids farmakokinetik; dosisjustering er derfor ikke nødvendig ved disse tilstande. Da der er større variabilitet i

mifamurtids farmakokinetik hos patienter med moderat leverinsufficiens (se pkt. 5.2), og da der er begrænsede sikkerhedsdata for patienter med moderat leverinsufficiens, anbefales forsigtighed ved administration af mifamurtid til patienter med moderat leverinsufficiens.

Da der ikke findes tilgængelige farmakokinetiske data for mifamurtid hos patienter med svær nyre- eller leverinsufficiens, anbefales forsigtighed ved administration af mifamurtid til disse patienter. Hvis mifamurtid anvendes, efter kemoterapien er afsluttet, anbefales det at fortsætte monitoreringen af nyre- og leverfunktionen, indtil hele behandlingen er afsluttet.

Pædeatrisk population < 2 år

Mifamurtids sikkerhed og virkning for børn mellem 0 og 2 år er ikke klarlagt. Ingen data er tilgængelige.

Administration

MEPACT indgives som intravenøs infusion i løbet af en periode på 1 time.

MEPACT **må ikke** indgives som en bolusinjektion.

For yderligere instruktioner om rekonstitution, filtrering gennem det medfølgende filter og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig anvendelse af ciclosporin eller andre calcineurinhæmmere (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af høje doser non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er, cyclooxygenase-hæmmere) (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Åndedrætsbesvær

Ved behandling af patienter med tidligere tilfælde af astma eller anden kronisk obstruktiv lungesygdom skal man overveje at indgive bronkodilatorer på profylaktisk basis. To patienter med allerede eksisterende astma udviklede let til moderat åndedrætsbesvær i forbindelse med behandlingen (se pkt. 4.8). Hvis der forekommer en svær respiratorisk reaktion, skal indgivelse af mifamurtid afbrydes, og en passende behandling igangsættes.

Neutropeni

Indgivelse af mifamurtid var ofte forbundet med forbigående neutropeni, som regel ved anvendelse sammen med kemoterapi. Tilfælde af neutropenisk feber bør overvåges og håndteres på en hensigtsmæssig måde. Mifamurtid kan gives i perioder med neutropeni, men efterfølgende feber, som tilskrives behandlingen, bør overvåges nøje. Feber eller kulderystelser, som fortsætter i over 8 timer efter indgivelse af mifamurtid, skal vurderes med hensyn til en eventuel blodforgiftning.

Inflammatorisk respons

I sjældne tilfælde var der en sammenhæng mellem mifamurtid og tegn på udtalt inflammatorisk respons, herunder pericarditis og pleuritis. Produktet bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere tilfælde af autoimmune, inflammatoriske eller andre kollagene sygdomme. Under indgivelsen af mifamurtid bør patienterne overvåges med henblik på usædvanlige tegn eller

symptomer som arthritis eller synovitis, som kan være tegn på ukontrollerede inflammatoriske reaktioner.

Kardiovaskulære sygdomme

Patienter med tidligere tilfælde af venøs trombose, vaskulitis eller ustabile kardiovaskulære sygdomme bør overvåges nøje under indgivelsen af mifamurtid. Hvis symptomerne bliver ved eller forværres, bør indgivelsen udsættes eller afbrydes. Ved meget høje doser blev der observeret blødninger hos dyr. Blødninger forventes ikke ved den anbefalede dosis, men det anbefales at overvåge koagulationsparametrene efter den første dosis og igen efter flere doser.

Allergiske reaktioner

Mifamurtid-behandlingen har undertiden været forbundet med allergiske reaktioner, herunder udslæt, kortåndethed og grad 4-hypertension (se pkt. 4.8). Det kan være vanskeligt at skelne allergiske reaktioner fra forøgede inflammatoriske responser, men patienterne bør overvåges for tegn på allergiske reaktioner.

Gastrointestinal toksicitet

Kvalme, opkastning og appetitløshed er meget almindelige bivirkninger af mifamurtid (se pkt. 4.8). Den gastrointestinale toksicitet kan forværres, hvis mifamurtid anvendes i kombination med højdosis kombinationskemoterapi, og blev sammenkædet med en øget anvendelse af parenteral ernæring.

MEPACT indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosisenhed.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er kun gennemført et begrænset antal studier af interaktionen mellem mifamurtid og kemoterapi. Selv om disse studier ikke er fyldestgørende, er der ingen tegn på interferens mellem mifamurtid og kemoterapiens antitumor-virkninger eller omvendt.

Det anbefales at adskille indgivelsestiderne for mifamurtid og doxorubicin eller andre lipofile lægemidler, hvis de anvendes i samme kemoterapiregime.

Anvendelsen af mifamurtid samtidig med ciclosporin eller andre calcineurinhæmmere kontraindiceres på grund af de fremsatte hypoteser om deres virkning på makrofager i milten og den mononukleære fagocytiske funktion (se pkt. 4.3).

Det er *in vitro* også blevet påvist, at højdosis NSAID-præparater (cyclooxygenase-hæmmere) kan blokere den makrofagaktiverende effekt af liposomal mifamurtid. Derfor kontraindiceres anvendelsen af højdosis NSAID-præparater (se pkt. 4.3).

Da mifamurtid agerer gennem stimulering af immunsystemet, bør kronisk eller rutinemæssig brug af kortikosteroider undgås under behandlingen med mifamurtid.

In-vitro-interaktionsstudier viste, at liposomal og non-liposomal mifamurtid ikke hæmmer den metaboliske aktivitet af cytokrom P450 i poolede humane levermikrosomer. Liposomal og non-liposomal mifamurtid fremkalder ikke den metaboliske aktivitet eller transskriptionen af cytokrom P450 i primære kulturer af frisk isolerede humane hepatocytter. Mifamurtid forventes derfor ikke at interagere med metabolismen af stoffer, der er substrater for hepatisk cytokrom P450.

Et stort kontrolleret, randomiseret studie viste, at anvendelse af mifamurtid i den anbefalede dosis og efter den anbefalede doseringsplan sammen med andre lægemidler, der har kendte toksiske virkninger i nyre (cisplatin, ifosfamid) eller lever (højdosismethotrexat, ifosfamid), ikke forværrer disse toksiciteter, og der var ikke behov for at justere doseringen af mifamurtid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af mifamurtid til gravide kvinder. Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Mifamurtid er frarådet under graviditet og hos kvinder i den fertile alder, der ikke bruger effektiv prævention.

Amning

Det vides ikke, hvorvidt mifamurtid udskilles i human modermælk. Det er ikke undersøgt, hvorvidt mifamurtid udskilles i modermælken hos dyr. En beslutning om fortsættelse/afbrydelse af amning/behandling bør tages ud fra en vurdering af barnets fordele af amning og kvindens fordele af mifamurtid-behandling.

Fertilitet

Ingen særlige fertilitetsstudier er blevet udført for mifamurtid (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

MEPACT påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed, træthed og sløret syn har vist sig at være nogle af de meget almindelige eller almindelige uønskede bivirkninger af mifamurtid-behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Mifamurtid blev undersøgt som monoterapi hos 248 patienter med mest fremskredne maligniteter i de tidlige fase I og II kliniske studier med en enkelt behandlingsgruppe. De hyppigste bivirkninger er kulderystelser, feber, træthed, kvalme, takykardi og hovedpine. Mange af de hyppigst indberettede bivirkninger, som er vist i nedenstående tabel, menes at være relateret til mifamurtids virkningsmekanisme (se tabel 1). Hovedparten af disse tilfælde blev indberettet som værende af ”let” eller ”moderat” sværhedsgrad.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger klassificeres ud fra systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedsgrupperingerne defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er inden for hver enkelt frekvensgruppe opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1. Bivirkninger

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning (foretrukken term)
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Blodforgiftning, cellulitis, nasofaryngitis, infektion på kateterstedet, infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion, faryngitis, <i>Herpes simplex</i> -infektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)	Almindelig	Cancersmerter
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi
	Almindelig	Leukopeni, thrombocytopeni, granulocytopeni, febril neutropeni
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Anoreksi
	Almindelig	Dehydrering, hypokaliæmi, nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Forvirring, depression, søvnløshed, ængstelighed
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
	Almindelig	Paræstesi, hypæstesi, tremor, døsigthed, letargi
Øjne	Almindelig	Sløret syn
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo, tinnitus, høretab
Hjerte	Meget almindelig	Takykardi
	Almindelig	Cyanose, palpitationer
	Ikke kendt	Perikardieekssudat
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension, hypotension
	Almindelig	Flebitis, rødmen, bleghed
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Dyspnø, takypnø, hoste
	Almindelig	Pleural effusion, forværret dyspnø, produktiv hoste, hæmoptyse, hvæsende vejrtrækning, epistaxis, anstrengelsesdyspnø, tilstoppede bihuler, tilstoppet næse, pharyngolaryngeal smerte
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Opkastning, diarré, obstipation, mavesmerter, kvalme
	Almindelig	Smerter i øverste del af maven, dyspepsi, abdominal distension, smerter i nederste del af maven
Lever og galdeveje	Almindelig	Leversmerter

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning (foretrukken term)
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Hyperhidrose
	Almindelig	Udslæt, pruritus, erythema, alopeci, tør hud
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi, artralgi, rygsmerter, smerter i ekstremiteterne
	Almindelig	Muskelspasm, nakkesmerter, lyskesmerter, knoglesmerter, skuldersmerter, smerter i thoraxvæg, muskuloskeletal stivhed
Nyrer og urinveje	Almindelig	Hæmaturi, dysuri, pollakisuri
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Dysmenorrhoea
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Feber, kulderystelser, træthed, hypotermi, smerter, utilpashed, asteni, bryst smerter
	Almindelig	Perifert ødem, ødem, slimhindebetændelse, erythema på infusionsstedet, reaktion på infusionsstedet, smerte på kateterstedet, bryst smerter, kuldefølelse
Undersøgelser	Almindelig	Vægttab
Kirurgiske og medicinske procedurer	Almindelig	Smerter efter indgreb

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blod og lymfesystem

Anæmi indberettes meget ofte, når mifamurtid anvendes sammen med kemoterapi. I et randomiseret, kontrolleret studie var forekomsten af myeloid malignitet (akut myeloid leukæmi/myelodysplastisk syndrom) den samme hos patienter, der fik MEPACT plus kemoterapi, som hos patienter, der kun fik kemoterapi (2,1 %).

Metabolisme og ernæring

Anoreksi (21 %) blev meget ofte indberettet i fase I og II studier med mifamurtid..

Nervesystemet

I overensstemmelse med andre generaliserede symptomer var de meget almindelige nervesystemsforstyrrelser hovedpine (50 %) og svimmelhed (17 %). En patient i fase III studiet oplevede 2 episoder af grad 4 krampeanfald under behandlingen med kemoterapi og mifamurtid. Den anden episode involverede gentagende grand mal anfald over flere dage. Mifamurtid-behandlingen fortsatte i resten af studieforløbet uden yderligere anfald.

Øre og labyrint

Selv om tab af høreevne kan tilskrives ototoksisk kemoterapi som cisplatin, er det uklart, om MEPACT i forbindelse med multi-kemoterapi kan forværre høretabet. Der blev generelt observeret en højere procentdel af objektive og subjektive høretab hos patienter, som fik MEPACT og kemoterapi (henholdsvis 12 % og 4 %) i fase III-studiet (se en beskrivelse af

studiet i pkt. 5.1) sammenlignet med de patienter, der kun fik kemoterapi (7 % and 1 %). Alle patienter fik en total dosis cisplatin på 480 mg/m² som en del af deres induktions- (neoadjuvant) og/eller vedligeholdelses- (adjuvant) kemoterapiregime.

Hjerte og vaskulære sygdomme

Let-moderat takykardi (50 %), hypertension (26 %) og hypotension (29 %) blev meget almindeligt indberettet i ukontrollerede studier af mifamurtid. Et alvorligt tilfælde af subakut trombose blev rapporteret i tidligere studier, men ingen alvorlige hjertetilfælde blev forbundet med mifamurtid i et stort randomiseret kontrolleret studie (se pkt. 4.4).

Luftveje, thorax og mediastinum

Åndedrætssygdomme, herunder dyspnø (21 %), hoste (18 %) og takypnø (13 %) blev meget ofte indberettet, og 2 patienter med allerede eksisterende astma udviklede let til moderat åndedrætsbesvær i forbindelse med MEPACT-behandling i et fase II-studie.

Mave-tarm-kanalen

Forstyrrelser i mave-tarmkanalen blev ofte forbundet med indgivelse af mifamurtid, herunder kvalme (57 %) og opkastning (44 %) hos ca. halvdelen af patienterne, forstoppelse (17 %), diarré (13 %) og smerter i maven (se pkt. 4.4).

Hud og subkutane væv

Hyperhidrose (11 %) var meget almindelig hos patienter, der fik mifamurtid i ukontrollerede studier.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Lette smerter var meget almindelig hos patienter, der fik mifamurtid, herunder myalgi (31 %), rygsmerter (15 %), ekstremitetssmerter (12 %) og artralgi (10 %).

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

De fleste patienter oplever kuldegysninger (89 %), feber (85 %) og træthed (53 %). Disse er typisk lette til moderate, forbigående af natur og reagerer generelt på palliativ behandling (f.eks. paracetamol til feber). Andre generaliserede symptomer, der typisk var lette til moderate og meget almindelige, omfattede hypotermi (23 %), utilpashed (13 %), smerter (15 %), asteni (13 %) og smerter i brystet (11 %). Ødemer, ubehag i brystet, reaktioner på lokal infusion eller på kateterstedet og 'kuldefølelse' blev indberettet mindre hyppigt hos disse patienter, som primært var i de sene stadier af en ondartet sygdom.

Studier

En patient med osteosarkom i et fase II studie, som havde højt kreatininniveau ved studiestart viste forhøjede mængder af urinstoffer og kreatinin i blodet, som blev forbundet med anvendelsen af mifamurtid.

Immunsystemet

I et fase I studie blev der rapporteret et tilfælde af alvorlig allergisk reaktion som fandt sted efter første infusion med mifamurtid i en dosis på 6 mg/m². Patienten oplevede rysten, kulderystelser, feber, kvalme, opkastninger, ukontrollerbar hoste, åndenød, cyanotiske læber, svimmelhed, svaghed, hypotension, takykardi, hypertension og hypotermi, hvilket medførte studieophør. Der blev derudover rapporteret et tilfælde af grad 4 allergisk reaktion (hypertension), som krævede hospitalsindlæggelse i fase III studiet (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Den maksimalt tolererede dosis i fase I-studierne var 4-6 mg/m² med meget varierende bivirkninger. De tegn og symptomer, der blev forbundet med højere doser og/eller var dosisbegrænsende, var ikke livstruende og omfattede blandt andet feber, kuldegysninger, træthed, kvalme, opkastning, hovedpine og hypo- eller hypertension.

En rask voksen frivillig forsøgsperson fik ved en fejltagelse en enkelt dosis mifamurtid på 6,96 mg og oplevede behandlingsrelateret reversibel ortostatisk hypotension.

I tilfælde af en overdosis anbefales det, at passende understøttende behandling igangsættes. Understøttende behandling bør baseres på institutionelle retningslinjer og de observerede kliniske symptomer. Som eksempler kan nævnes paracetamol til feber, kuldegysninger og hovedpine samt antiemetika (non-steroide) til kvalme og opkastning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunostimulanter, andre immunostimulanter, ATC-kode: L03AX15.

Virkningsmekanisme

Mifamurtid (muramyl tripeptid phosphatidyl ethanolamin, MTP-PE) er et fuldkommen syntetisk middel fra muramyl dipeptid (MDP), den mindste, naturligt forekommende immunstimulerende cellevægskomponent fra *Mycobacterium sp.* Dens immunstimulerende egenskaber ligner naturlig MDP. MEPACT er en liposomal formulering, der er specifikt lavet til *in vivo* målrettet mod makrofager ved intravenøs infusion.

MTP-PE er en specifik ligand af NOD2, en receptor, der primært findes i monocytter, dendritiske celler og makrofager. MTP-PE er en potent aktivator af monocytter og makrofager. Mifamurtidsaktivering af humane makrofager forbindes med produktionen af cytokiner, herunder tumornekrosefaktor (TNF- α), interleukin-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8 og IL-12 og adhæsionsmolekyler, herunder lymfocytfunktionsforbundet antigen-1 (LFA-1) og intercellulær adhæsionsmolekyle-1 (ICAM-1). *In vitro*-behandlede humane monocytter dræbte allogene og autologe tumorceller (herunder melanom-, ovarie-, kolon- og nyrekarcinom), men havde ingen toksicitet mod normale celler.

In vivo indgivelse af mifamurtid resulterede i hæmmet tumorvækst i modeller af lungemetastase, hud- og leverkræft samt fibrosarcoma hos mus og rotter. Signifikant forbedring af sygdomsfri overlevelse blev også påvist i behandlingen af osteosarkom og hæmangiosarkom hos hunde med mifamurtid som adjuvant terapi. Den præcise mekanisme, hvorved mifamurtid-aktivering af monocytter og makrofager fører til antitumor-aktivitet hos dyr og mennesker, er endnu ikke kendt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden ved liposomal mifamurtid er blevet vurderet hos over 700 patienter med forskellige typer og stadier af cancer og hos 21 raske voksne forsøgspersoner (se pkt. 4.8).

I et randomiseret fase III-studie af 678 patienter (aldersgruppe fra 1,4 til 30,6 år) med nydiagnosticeret resektabel osteosarkom med høj malignitetsgrad, resulterede tilføjelsen af adjuvant mifamurtid til kemoterapi (enten doxorubicin cisplatin og methotrexat med eller uden ifosfamid) i en

signifikant forøgelse af den samlede 6-årige overlevelsestid og i en relativ reduktion af dødsrisikoen på 28 % ($p = 0,0313$, risikoforhold (HR) = 0,72 [95 % konfidensinterval (CI): 0,53; 0,97]).

Pædiatrisk population

På basis af sygdommens prævalens blev børn og unge voksne undersøgt i det pivotale studie. Der er dog ikke nogen specifikke analyser af undergrupper til rådighed angående virkning hos patienter på < 18 år og ≥ 18 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Mifamurtids farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske voksne forsøgspersoner efter intravenøs infusion af 4 mg og hos pædiatriske og voksne patienter med osteosarkom efter intravenøs infusion af 2 mg/m^2 .

Hos 21 raske voksne forsøgspersoner blev mifamurtid hurtigt udskilt fra serum (minutter) med en halveringstid på $2,05 \pm 0,40$ timer, hvilket resulterede i en meget lav serumkoncentration af total (liposomal og fri) mifamurtid. Det gennemsnitlige areal under kurven (AUC) var $17,0 \pm 4,86$ t x nM, og C_{\max} (maksimal koncentration) var $15,7 \pm 3,72$ nM.

Hos 28 patienter med osteosarkom i alderen 6 til 39 år faldt serumkoncentrationen af total (liposomal og fri) mifamurtid hurtigt med en gennemsnitlig halveringstid på $2,04 \pm 0,456$ timer. BSA-normaliseret clearance og halveringstid var sammenlignelige over hele aldersintervallet og svarede til de værdier, der er fastlagt hos raske voksne forsøgspersoner, hvilket understøtter den anbefalede dosis på 2 mg/m^2 .

I et særskilt studie af 14 patienter var de gennemsnitlige tidskurver for serumkoncentration af total og fri mifamurtid, der blev vurderet efter den første infusion af mifamurtid og efter en sidste infusion 11 eller 12 uger senere, næsten sammenfaldende, og de gennemsnitlige AUC-værdier af den fri mifamurtid efter første og sidste infusion var ens. Disse data tyder på, at hverken total eller fri mifamurtid akkumulerede i behandlingsperioden.

6 timer efter injektion af radioaktivt mærkede liposomer, der indeholdt 1 mg mifamurtid, blev der fundet radioaktivitet i lever, milt, næsesvælgrummet, skjoldbruskkirtlen og, i mindre omfang, i lungerne. Liposomerne blev fagocyteret af celler i det reticulo-endotele system. I 2 ud af 4 patienter med lungemetastaser blev radioaktivitet forbundet med lungemetastaser.

Metaboliseringen af liposomal MTP-PE er ikke blevet undersøgt hos mennesker.

Efter injektion af radioaktivt mærkede liposomer, der indeholdt mifamurtid, var halveringstiden af det radioaktivt mærkede materiale bifasisk med en α -fase på ca. 15 minutter og en terminal halveringstid på ca. 18 timer.

Særlige populationer

Nyreinsufficiens

Mifamurtids farmakokinetik efter en enkelt dosis på 4 mg givet over 1 time som intravenøs infusion blev evalueret hos voksne frivillige forsøgspersoner med let ($n = 9$) eller moderat ($n = 8$) nyreinsufficiens og hos raske voksne med normal nyrefunktion, der matchede i alder og vægt ($n = 16$). Let ($50 \text{ ml/min} \leq \text{kreatininclearance [CrCL]} \leq 80 \text{ ml/min}$) eller moderat ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 50 \text{ ml/min}$) nyreinsufficiens havde ingen effekt på clearance af total-MTP-PE ved sammenligning med raske voksne forsøgspersoner med normal nyrefunktion ($\text{CrCL} > 80 \text{ ml/min}$). Desuden svarede den systemiske eksponering AUC_{inf} (arealet under kurven fra nul til uendelig) for fri (ikke-liposom-associeret) MTP-PE hos personer med let eller moderat nyreinsufficiens til eksponeringen hos raske voksne forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Leverinsufficiens

Mifamurtids farmakokinetik efter en enkelt 4 mg dosis mifamurtid givet over 1 time som intravenøs infusion blev evalueret hos voksne frivillige forsøgspersoner med let (Child-Pugh klasse A; n = 9) eller moderat (Child-Pugh klasse B; n = 8) leverinsufficiens og hos raske voksne med normal leverfunktion, der matchede i alder og vægt (n = 19). Let leverinsufficiens havde ingen effekt på den systemiske eksponering (AUC_{inf}) for total MTP-PE. Moderat leverinsufficiens resulterede i en lille stigning i AUC_{inf} af total MTP-PE med en geometrisk gennemsnitsratio (udtrykt i % - beregnet efter mindste kvadraters metode) for moderat leverinsufficiens i forhold til den matchede gruppe med normal leverfunktion på 119 % (90 % konfidensinterval [CI]: 94,1-151 %). Variabiliteten i farmakokinetikken var højere i gruppen med moderat leverinsufficiens (variationskoefficienten for systemisk eksponering [AUC_{inf}] var 50 % *versus* < 30 % i de andre leverfunktionsgrupper).

De gennemsnitlige halveringstider for total og fri MTP-PE ved let leverinsufficiens var henholdsvis 2,02 timer og 1,99 timer og var sammenlignelige med halveringstiderne hos forsøgspersoner med normal leverfunktion (henholdsvis 2,15 timer og 2,26 timer). De gennemsnitlige halveringstider for total og fri MTP-PE ved moderat leverinsufficiens var henholdsvis 3,21 timer og 3,15 timer. Desuden var den geometriske middelværdi for plasma- AUC_{inf} af fri (ikke-liposom-associeret) MTP-PE ved let og moderat leverinsufficiens 47 % højere end den tilsvarende værdi i den matchede gruppe med normal leverfunktion. Disse ændringer blev ikke anset for at være klinisk relevante, da den maksimalt tolererede dosis (4-6 mg/m²) af mifamurtid er 2-3 gange højere end den anbefalede dosis (2 mg/m²).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I følsomme arter (kanin og hund) resulterede den højeste daglige dosis af liposomal mifamurtid i ingen bivirkninger, 0,1 mg/kg, svarende til henholdsvis 1,2 og 2 mg/m². Det niveau, hvor der ikke blev observeret bivirkninger af mifamurtid til dyr, svarer nogenlunde til den anbefalede dosis for mennesker på 2 mg/m².

Data fra et seks måneders forsøg med hunde, som bestod af daglige intravenøse injektioner på op til 0,5 mg/kg (10 mg/m²) mifamurtid, gav en 8- til 19-gange akkumuleret sikkerhedsmargen for åbenlys toksicitet ved den påtænkte kliniske dosis til mennesker. De vigtigste toksiske virkninger forbundet med disse høje daglige og akkumulerede doser af mifamurtid var primært øgede farmakologiske virkninger: pyreksi, tegn på udtalt inflammatorisk respons som f.eks. synovitis, bronkopneumoni, pericarditis og inflammatorisk nekrose i lever og knoglemarv. Følgende hændelser blev også observeret: blødning og forlænget koagulationstid, infarkter, morfologiske forandringer i de små arterievægge, ødem og kongestion i det centrale nervesystem, mindre kardiale virkninger og let hyponatriæmi. Mifamurtid var ikke mutagen og gav ingen teratogene virkninger hos rotter og kaniner. Embryotoksiske virkninger blev kun observeret på maternelle toksiske niveauer.

Ingen af de generelle toksicitetsstudier tydede på skadelige virkninger på mandlige eller kvindelige reproduktionsorganer. Der er ikke gennemført specifikke studier, som omhandler forplantningsfunktionen, den perinatale toksicitet og det karcinogene potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC)

1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine mononatriumsalt (OOPS)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas med pulver

30 måneder

Rekonstitueret suspension

Den kemiske og fysiske stabilitet er blevet påvist for 6 timer ved op til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt anbefales øjeblikkelig anvendelse.

Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, må opbevaringstiden og opbevaringsforholdene af den opløste, filtrerede og fortyndede blanding inden anvendelsen ikke overskride 6 timer ved 25 °C. Opløsningen må ikke opbevares i køleskab og må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2° C – 8° C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml hætteglas af type I med en grå butylgummiprop, aluminiumssegel og aftagelig plastikhætte indeholdende 4 mg mifamurtid.

Hver karton indeholder 1 hætteglas og 1 ikke-pyrogent, sterilt filter til engangsbrug til MEPACT leveret i en PVC-klasse blisterpakning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

MEPACT skal under aseptiske forhold opløses, filtreres gennem det medfølgende filter og fortyndes yderligere før administration.

Hvert hætteglas skal blandes med 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsopløsning. Efter opløsning indeholder hver ml suspension i hætteglasset 0,08 mg mifamurtid. Mængden af opløst suspension, som svarer til den beregnede dosis, udvindes gennem det medfølgende filter og fortyndes yderligere med endnu en 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion efter de detaljerede instruktioner nedenfor.

Den rekonstituerede, filtrerede og fortyndede suspension til infusion er en homogen hvid til off-white uigennemsigtig liposomal suspension uden synlige partikler, uden skum og uden lipidpartikler.

Vejledning i forberedelse af MEPACT til intravenøs infusion

Materialer leveret i hver pakke:-

- MEPACT pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion (hætteglas)
- Filter til MEPACT

Nødvendige materialer, som ikke leveres -

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion, 100 ml pose
- 1 steril engangs-luerlock-sprøjte til 60 eller 100 ml
- 2 mellemstore (18)-gauge sterile kanyler til injektion

Det anbefales, at den liposomale suspension blandes i et stinkskab/kabine med laminar-flow (LAF) med sterile handsker og under aseptiske forhold.

Det frysetørrede pulver bør inden opløsning, filtrering og fortynding nå en temperatur på mellem ca. 20 °C – 25 °C. Dette burde vare ca. 30 minutter.

1. Fjern hætteglassets låg, og rens proppen med en spritpude.
2. Fjern filteret fra blisterpakken og låget fra filterspidsen. Indfør derefter spidsen i hætteglassets skillevæg, indtil den sidder fast. Fjern ikke filter-luerlock-forbindeshætten på dette tidspunkt.
3. Pak 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektionsposen, kanylen og sprøjte ud (følger ikke med pakken).
4. Rens det sted på posen (med den 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsopløsning), hvor kanylen skal indføres med en spritpude.
5. Ved hjælp af kanylen og sprøjten trækkes injektionsopløsningen med 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) ud af posen.
6. Efter kanylen er fjernet fra sprøjten, fastgøres sprøjten til filteret ved at åbne luerlock-forbindeshætten til filteret (figur 1).



Figur 1

7. Den 9 mg/ml (0,9 %) injektionsopløsning af natriumklorid føjes til hætteglasset ved at trykke sprøjtenes stempel ned med en langsom, fast bevægelse. **Filteret og sprøjten må ikke fjernes fra hætteglasset.**
8. Hætteglasset skal have lov til at stå uforstyrret i 1 minut for at sikre grundig hydrering af det tørre stof.
9. **Hætteglasset skal derefter rystes kraftigt i 1 minut, mens filteret og sprøjten sidder fast.** I løbet af denne tid dannes liposomerne spontant (figur 2).



Figur 2

10. Den ønskede dosis kan herefter trækkes ud af hætteglasset ved at vende glasset om og langsomt trække tilbage i sprøjtestemplet (figur 3). Hver ml opløst suspension indeholder 0,08 mg/ml mifamurtid. Den mængde suspension, der skal trækkes ud til dosismængder beregnes på følgende måde:

Mængde, der skal trækkes ud = $[12,5 \times \text{beregnet dosis (mg)}]$ ml

For nemheds skyld medfølger denne dosistabel:

<u>Dosis</u>	<u>Mængde</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. Sprøjten fjernes derefter fra filteret, og en ny kanyle sættes på sprøjten, som er fyldt med suspension. Rens det sted på posen, hvor kanylen indføres med en spritpude, og sprøjt suspensionen i sprøjten ind i den oprindelige pose, som indeholder de resterende 50 ml af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsopløsning (figur 4).



Figur 4

12. Posen vugges forsigtigt, så opløsningen blandes.
13. Patientidentifikation, tid og dato påføres på posens etiket.
14. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 6 timer ved stuetemperatur (mellem ca. 20 °C – 25 °C).
15. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 6 timer ved stuetemperatur.
16. Grundet produktets liposomale beskaffenhed, frarådes brug af infusionsset med in-line filter under administrationen.
17. Den liposomale suspension infunderes intravenøst i ca. 1 time.

Ingen særlige forholdsregler for bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/502/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. marts 2009

Dato for seneste fornyelse: 20. februar 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af Modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

UDVENDIG EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MEPACT 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion.
mifamurtid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 4 mg mifamurtid. Efter rekonstitution indeholder hver ml suspension i hætteglasset 0,08 mg mifamurtid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC), 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine mononatriumsalt (OOPS)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion.
Pakke med 1 hætteglas pulver, 1 sterilt filter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs brug efter rekonstitution, filtrering gennem det medfølgende filter og yderligere fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/502/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATIONER I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MEPACT 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion.
mifamurtid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 4 mg mifamurtid. Efter rekonstitution indeholder hver ml suspension i hætteglasset 0,08 mg mifamurtid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC), 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine mononatriumsalt (OOPS)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion
4 mg mifamurtid

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs brug efter opløsning, filtrering gennem det medfølgende filter og yderligere fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/502/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

MEPACT 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion. mifamurtid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge MEPACT
3. Sådan skal du bruge MEPACT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

MEPACT indeholder det aktive stof mifamurtid, der ligner en komponent i cellevæggen hos visse bakterier. Det stimulerer dit immunsystem og hjælper dermed din krop med at dræbe svulstceller.

MEPACT anvendes til at behandle osteosarkom (knoglecancer) hos børn, unge under 18 år og unge voksne (mellem 2 og 30 år). Det anvendes sammen med kemoterapi, efter du har fået fjernet svulsten, for at dræbe de resterende cancerceller og nedsætte risikoen for, at canceren kommer tilbage.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge MEPACT

Brug ikke MEPACT:

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for mifamurtid eller et af de øvrige indholdsstoffer i MEPACT (angivet i punkt 6).
- hvis du får medicin, der indeholder ciclosporin eller tacrolimus, andre calcineurinhæmmere eller høje doser af Non-Steroidale Anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) (se ”Anvendelse af anden medicin” nedenfor).

Advarsler og forsigtighedsregler:

Kontakt lægen, før du bruger MEPACT:

- hvis du har eller har haft problemer med dit hjerte eller blodkar som f.eks. blodpropper (trombose) eller blødninger eller betændelse i venerne (vaskulitis), skal du overvåges mere nøje, mens du bliver behandlet med MEPACT. Hvis symptomerne varer længe eller forværres, bør du kontakte lægen, da behandlingen med MEPACT i så tilfælde måske skal udsættes eller afbrydes.
- hvis du har eller har haft astma eller andre åndedrætssygdomme. Før behandlingen, bør du spørge din læge, om du skal tage din astmamedicin, mens du behandles med MEPACT.
- hvis du har haft en betændelsesagtig eller autoimmun sygdom eller er blevet behandlet med kortikosteroider eller anden medicin, som kan påvirke dit immunsystem.
- hvis du har oplevet allergiske reaktioner over for lægemidler, såsom udslæt åndenød og forhøjet blodtryk. Hvis du har forværrede symptomer, bør du kontakte din læge, da disse symptomer muligvis kan have været forårsaget af MEPACT.

- hvis du har problemer med maven, såsom kvalme, opkastninger og manglende appetit. Hvis dine problemer forværres, bør du kontakte din læge, da disse kan have været forårsaget af MEPACT, når det bruges med kemoterapi.
- hvis du har oplevet kuldegysninger, kulderystelser eller føles varm. Du bør tage din temperatur, da du kan have feber. Feber med et lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni) kan være et tegn på alvorlig infektion.

Punkt 4 indeholder yderligere oplysninger vedrørende advarsler og forsigtighedsregler relateret til eventuelle bivirkninger, der kan indtræde, mens du tager lægemidlet.

Børn

Det er ikke anbefalet at give dette lægemiddel til børn under 2 år, da der ikke er tilgængelige oplysninger om sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel i den aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med MEPACT

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig, eller overvejer at gøre det. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det er særlig vigtigt at fortælle det til din læge, hvis du bruger medicin, der indeholder en eller flere af følgende aktive stoffer:

- ciclosporin eller tacrolimus, som bruges efter transplantationer for at forhindre, at de transplanterede organer afstødes, eller andre immunsuppressive stoffer, som f.eks. bruges til at behandle hudsygdommen psoriasis.
- non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID = non-steroidal-anti-inflammatory drugs) som acetylsalicylsyre, ibuprofen eller diclofenac, som bruges til behandling af hovedpine, feber eller smerter. Du må ikke få MEPACT sammen med høje doser af disse typer medicin.
- kortikosteroider, der bruges til behandling af betændelse, allergier eller astma. Du må ikke få MEPACT samtidig med regelmæssig brug af kortikosteroider, da dette kan påvirke den måde, medicinen virker.

Det anbefales at give MEPACT, doxorubicin eller andre typer medicin, der anvendes i samme kemoterapibehandling på forskellige tidspunkter.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, inden du bruger dette lægemiddel.

MEPACT er ikke blevet undersøgt til gravide kvinder. Derfor må hverken gravide eller kvinder i den fødedygtige alder, der ikke bruger sikker prævention, behandles med MEPACT.

Hvis du behandles med MEPACT, skal du bruge sikker prævention.

Man ved ikke, om MEPACT udskilles i modermælk. Hvis du ammer, skal du tale med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

MEPACT-behandlingen giver i mange tilfælde bivirkninger (som svimmelhed, træthed og sløret syn), som kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken.

MEPACT indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosisenhed, hvilket vil sige, at det faktisk er ”natrium-frit”.

3. Sådan skal du bruge MEPACT

Dosis og behandlingsvarighed

MEPACT vil kun indgives under overvågning af en speciallæge. Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt, som din læge har fortalt dig. Spørg din læge, hvis du ikke er sikker.

Den anbefalede dosis af MEPACT er 2 mg mifamurtid/m² legemsoverfladeareal. Du skal behandles med MEPACT to gange om ugen (med mindst tre dages mellemrum) i de første 12 uger, derefter én gang om ugen i yderligere 24 uger.

Doseringsplanen kan justeres, så den passer med dine kemoterapibehandlinger. Det er ikke nødvendigt at afbryde behandlingen med MEPACT, hvis din kemoterapi udsættes; du skal gennemføre 36 ugers (9 måneders) behandling med MEPACT uden afbrydelse.

Sådan bliver du behandlet med MEPACT

Det frysetørrede pulver skal rekonstitueres til en flydende suspension, som filtreres med brug af det medfølgende filter og yderligere fortyndes, før det indgives. Du får MEPACT intravenøst (direkte i din vene) i løbet af ca. 1 time. Dette gøres af lægen eller en sygeplejerske, som også overvåger dig under behandlingen. Du skal ikke være indlagt for at få MEPACT. Du kan også få det som ambulans patient.

Hvis du har brugt for meget MEPACT

Du kan komme ud for mere alvorlige bivirkninger, herunder feber, kuldegysninger, træthed, kvalme, opkastning, hovedpine og for højt eller for lavt blodtryk. Kontakt din læge eller skadestuen, hvis du mener, du har fået en overdosis.

Hvis du holder op med at bruge MEPACT

Du bør ikke stoppe behandlingen med MEPACT, før du har afsluttet behandlingsforløbet, uden at drøfte det med lægen først. Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste patienter oplever kuldegysninger, feber og træthed, specielt efter første behandling med MEPACT. Disse er typisk lette til moderate og forbigående, og de kan som regel behandles af din læge, f.eks. med Paracetamol til feber.

Behandling med MEPACT kan ofte give maveproblemer, såsom kvalme, opkastning og manglende appetit, når det anvendes sammen med kemoterapi.

Kontakt **straks** din læge:

- hvis du har feber eller kuldegysninger, som fortsætter i mere end 8 timer efter din behandling med MEPACT. Dette kan være tegn på en infektion, eller
- hvis du får udslæt eller problemer med vejrtrækningen (hvæsende åndedræt).
- hvis du får maveproblemer.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

- feber, rysten/kulderystelser, svaghed, træthed eller almindeligt ubehag
- kvalme og/eller opkastning, diarré eller forstoppelse
- hovedpine eller svimmelhed
- hurtig puls
- højt blodtryk eller lavt blodtryk
- ingen appetit
- svedafsondring
- smerte, herunder generel smerte, smerter i muskler og/eller led og smerte i ryg, bryst, mave, arme eller ben
- hoste, åndedrætsbesvær eller hurtig puls
- lav kropstemperatur
- lavt antal røde blodceller

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- blåfarvet væv i f.eks. hud eller gummer på grund af for lidt ilt
- mærkbar stigning i pulsens hyppighed og styrke
- hævelse i arme eller ben eller anden hævelse
- ubehag i brystet
- maveproblemer, nedsat appetit eller vægttab
- rødme, hævelse, infektion på indsprøjtning- eller kateterstedet eller anden lokal reaktion
- udslæt eller rødme, betændelse i huden, kløe, tør hud, blegt eller forbigående rødligt udseende
- betændelse i hud, sener, muskler eller lignende væv, der understøtter kropsstrukturen
- betændelse i en vene
- smerter i øverste del af mave eller brystvæg, oppustet mave eller smerter i maven, fordøjelsesbesvær eller leversmerter
- anden smerte, herunder i hals, nakke, skulder, lysken, knoglesmerter eller halssmerter, smerter som efter en operation
- muskelkramper eller stivhed
- kuldefølelse
- træthedfølelse, døsighed eller søvnighed
- brænden, prikkende/snurrende følelse, nedsat følesans eller sådanne følelser uden stimulation
- ufrivillig rysten
- dehydrering
- lav kaliumkoncentration i blodet
- betændelse i slimhinder
- tilstoppet næse, hals eller bihuler eller betændelse
- infektioner i de øvre luftveje (som f.eks. en forkølelse) eller urinvejene (som f.eks. en blærebetændelse)
- generel infektion
- forkølelsessår
- hoste med slim, hvæsende vejrtrækning eller besværet vejrtrækning ved anstrengelse
- blodigt sput eller næseblod
- væske i lungehulrummet
- blod i urinen, vanskelighed eller smerter ved vandladning eller hyppig vandladning
- søvnbesvær, depression, ængstelighed eller forvirring
- svimmelhed
- ringen for øret
- sløret syn
- hårtab
- vanskelig, smertefuld menstruation
- høretab
- et lavt antal hvide blodlegemer med eller uden feber, lavt antal blodplader

Ikke kendt(kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- unormal ophobning af væske omkring hjertet (perikardieekssudat)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og på æsken efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnet hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton, da det er følsomt for lys.

Opløst suspension

Efter opløsning i en natriumkloridopløsning på 9 mg/ml (0,9 %) opbevares blandingen ved stuetemperatur (ca. 20 °C – 25 °C) og anvendes inden for 6 timer.

Brug ikke lægemidlet, hvis du ser synlige tegn på nedbrydning. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

MEPACT indeholder:

- Aktivt stof: mifamurtid. Hvert hætteglas indeholder 4 mg mifamurtid. Efter blanding indeholder hver ml opløsning 0,08 mg mifamurtid.
- Øvrige indholdsstoffer: 1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC) og 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine mononatriumsalt (OOPS), se pkt. 2 Mepact indeholder natrium”.

Udseende og pakningsstørrelser

MEPACT er et hvidt eller off-white ensartet pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion.

MEPACT leveres i en pakning, der indeholder

- et 50 ml glashætteglas med en grå butylprop, aluminiumshætte og plastik-afrivningshætte
- et sterilt filter i en blisterpakning til MEPACT

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrig

Fremstiller:

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersonale:

Vejledning i forberedelse af MEPACT til intravenøs infusion

Materialer leveret i hver pakke -

- 1 hætteglas MEPACT (mifamurtid)
- 1 filter til MEPACT

Nødvendige materialer, som ikke leveres -

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion, 100 ml pose
- 1 steril engangs-luerlock-sprøjte til 60 eller 100 ml
- 2 mellemstore (18)-gauge sterile kanyler til injektion

Det anbefales, at den liposomale suspension blandes i et stinkskab/kabine med laminar-flow (LAF) med sterile handsker og under aseptiske forhold.

Det frysetørrede pulver bør inden opløsning, filtrering og fortynding nå en temperatur på mellem ca. 20 °C – 25 °C. Dette burde vare ca. 30 minutter.

1. Fjern hætteglassets låg, og rens proppen med en spritpude.
2. Fjern filteret fra blisterpakken og låget fra filterspidsen. Indfør derefter spidsen i hætteglassets skillevæg, indtil den sidder fast. Fjern ikke filter-luerlock-forbindelseslåget på dette tidspunkt.
3. Pak 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektionsposen, kanylen og sprøjte ud (følger ikke med pakken).
4. Rens det sted på posen med den 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsopløsning, hvor kanylen skal indføres med en spritpude.
5. Ved hjælp af kanylen og sprøjten trækkes injektionsopløsningen med 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) ud af posen.
6. Efter kanylen er fjernet fra sprøjten, fastgøres sprøjten til filteret ved at åbne luerlock-forbindeshætten til filteret (figur 1).



Figur 1

7. Den 9 mg/ml (0,9 %) injektionsopløsning af natriumchlorid føjes til hætteglasset ved at trykke sprøjtens stempel ned med en langsom, fast bevægelse. **Filteret og sprøjten må ikke fjernes fra hætteglasset.**
8. Hætteglasset skal have lov til at stå uforstyrret i 1 minut for at sikre grundig hydrering af det tørre stof.
9. **Hætteglasset skal derefter rystes kraftigt i 1 minut, mens filteret og sprøjten sidder fast.** I løbet af denne tid dannes liposomerne spontant (figur 2).



Figur 2

10. Den ønskede dosis kan herefter trækkes ud af hætteglasset ved at vende glasset om og langsomt trække tilbage i sprøjtestemplet (figur 3). Hver ml opløst suspension indeholder 0,08 mg/ml mifamurtid. Den mængde suspension, der skal trækkes ud til dosismængder, beregnes på følgende måde:

Mængde, der skal trækkes ud = $[12,5 \times \text{beregnet dosis (mg)}]$ ml

For nemheds skyld medfølger denne dosistabel:

Dosis	Mængde
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. Sprøjten fjernes derefter fra filteret, og en ny kanyle sættes på sprøjten, som er fyldt med suspension. Rens det sted på posen, hvor kanylen indføres med en spritpude, og sprøjt suspensionen i sprøjten ind i den oprindelige pose, som indeholder de resterende 50 ml af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsopløsning (figur 4).



Figur 4

12. Posen vugges forsigtigt, så opløsningen blandes.
13. Patientidentifikation, tid og dato påføres på posens etiket.
14. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 6 timer ved stuetemperatur (mellem ca. 20 °C – 25 °C).
15. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 6 timer ved stuetemperatur.

Ingen særlige forholdsregler for bortskaffelse.