

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

MEPACT 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 4 mg mifamurtide*.

Etter rekonstituering inneholder hver ml av suspensjon i hetteglasset 0,08 mg mifamurtide.

*fullstendig syntetisk analog av en komponent av *Mycobacterium sp.*-cellevegg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon.

Hvit til gråhvithomogen kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

MEPACT er indisert for barn, ungdom og unge voksne for behandling av høygradig resektabel ikke-metastatisk osteosarkom etter makroskopisk fullstendig kirurgisk reseksjon. Det brukes i kombinasjon med postoperativ kjemoterapi med flere stoffer. Sikkerhet og effekt er vurdert i studier med pasienter fra 2 til 30 års alderen ved første diagnose (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med mifamurtide skal igangsettes og overvåkes av spesialister med erfaring i diagnostisering og behandling av osteosarkom.

Dosering

Den anbefalte dosen mifamurtide for alle pasienter er 2 mg/m² kroppsoverflate. Den bør administreres som adjuvansterapi etter reseksjon: to ganger i uken med minst tre dagers mellomrom i 12 uker, etterfulgt av ukentlige behandlinger i ytterligere 24 uker; totalt 48 infusjoner på 36 uker.

Spesielle pasientgrupper

Voksne > 30 år

Ingen av pasientene behandlet i osteosarkom studiene var 65 år eller eldre. I den randomiserte studien fase III, bare pasienter opptil 30 års alderen ble tatt med. Det finnes derfor ikke nok data til å anbefale bruk av MEPACT hos pasienter > 30 år.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCL) \geq 30 ml/minutt) eller nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A eller B) har ingen klinisk betydningsfull effekt på mifamurtides farmakokinetikk. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering hos disse pasientene. Siden variabilitet i mifamurtides farmakokinetikk er større hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2) og sikkerhetsdata hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon er begrenset, anbefales det imidlertid forsiktighet når mifamurtide gis til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Siden det ikke finnes tilgjengelige farmakokinetiske data for mifamurtide hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon, anbefales det forsiktighet når mifamurtide gis til disse pasientene.

Løpende overvåking av nyre- og leverfunksjon anbefales hvis MEPACT brukes utover kjemoterapi til all behandling er fullført.

Pediatrik populasjon < 2 år

Sikkerhet og effekt av mifamurtide hos barn i alderen 0 til 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

MEPACT administreres intravenøst ved infusjon over en periode på 1 time.

MEPACT **skal ikke** administreres som bolusinjeksjon.

For flere instruksjoner om rekonstituering, filtrering med det medfølgende filteret og fortyning av legemidlet før administrasjon se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av ciklosporin eller andre calcineurinhemmere (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av høydose ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-er, cyklooksygenase-hemmere) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pustevansker

Hos pasienter som har eller har hatt astma eller annen kronisk obstruktiv lungesykdom, bør forebyggende administrasjon av bronkodilatorer vurderes. To pasienter med eksisterende astma utviklet milde til moderate pustevansker i forbindelse med behandlingen (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår en alvorlig luftveisreaksjon, bør administrasjonen av mifamurtide avbrytes og egnet behandling igangsettes.

Nøytropeni

Administrasjon av mifamurtide var ofte forbundet med midlertidig nøytropeni, vanligvis ved bruk sammen med kjemoterapi. Episoder av nøytropenisk feber bør overvåkes og behandles riktig. Mifamurtide kan gis under perioder med nøytropeni, men påfølgende feber som tilskrives behandlingen må overvåkes nøye. Feber eller frysninger som varer i over 8 timer etter administrasjon av mifamurtide, må utredes for mulig sepsis.

Betennelsesreaksjon

Tegn på uttalt betennelsesreaksjon, inkludert perikarditt og pleuritt, i forbindelse med mifamurtide var uvanlig. Det bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt autoimmune, inflammatoriske eller andre kollagene sykdommer. Under administrasjon av mifamurtide må pasientene overvåkes med hensyn til uvanlige tegn eller symptomer som artritt eller synovitt, som kan tyde på ukontrollerte betennelsesreaksjoner.

Kardiovaskulære lidelser

Pasienter som har hatt venetrombose, vaskulitt eller ustabile kardiovaskulære lidelser må overvåkes nøye under administrasjon av mifamurtide. Hvis symptomene er vedvarende og forverres, må administrasjonen utsettes eller avbrytes. Blødning ble observert hos dyr ved svært høye doser. Dette forventes ikke ved den anbefalte dosen, men overvåking av koaguleringsparametere etter den første dosen, og en gang til etter flere doser, anbefales.

Allergiske reaksjoner

Sporadiske allergiske reaksjoner har vært observert i forbindelse med behandling med mifamurtide, herunder utslett, kortpustethet og hypertensjon grad 4 (se pkt. 4.8). Det kan være vanskelig å skille allergiske reaksjoner fra overdrevne betennelsesreaksjoner, men pasientene bør overvåkes med hensyn til alle tegn på allergiske reaksjoner.

Gastrointestinal toksisitet

Kvalme, oppkast og tap av matlyst er svært vanlige bivirkninger av mifamurtide (se pkt. 4.8). Gastrointestinal toksisitet kan forverres når mifamurtide brukes i kombinasjon med høy dose kjemoterapi med flere stoffer, og var forbundet med en økt bruk av parenteral ernæring.

MEPACT inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per doseenheter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Begrensede undersøkelser av interaksjonen mellom mifamurtide og kjemoterapi er utført. Selv om disse undersøkelsene ikke er endelige, er det ikke påvist at mifamurtide har innvirkning på kjemoterapiens antitumorvirkning og omvendt.

Det anbefales å skille administrasjonstidspunktene for mifamurtide og doksorubicin eller andre lipofile preparater hvis de brukes i den samme kjemoterapibehandlingen.

Bruk av mifamurtide samtidig med ciklosporin eller andre calcineurinhemmere er kontraindisert på grunn av deres hypotetiske virkning på spleniske makrofager og mononukleær fagocytffunksjon (se pkt. 4.3).

Det er også påvist *in vitro* at høydose NSAID-er (cyklooksygenasehemmere) kan blokkere makrofagaktiveringsvirkningen av liposomal mifamurtide. Bruken av høydose NSAID-er er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Fordi mifamurtide fungerer ved stimulering av immunsystemet, bør kronisk eller rutinemessig bruk av kortikosteroider unngås under behandling med mifamurtide.

In vitro-interaksjonsundersøkelser viste at liposomal og ikke-liposomal mifamurtide ikke hemmer den metaboliske aktiviteten til cytokrom P450 i humane levermikrosomer. Liposomal og ikke-liposomal mifamurtide fremkaller ikke den metabolske aktiviteten eller omdanningen av cytokrom P450 i primærkulturer av nylig isolerte humane hepatocytter. Mifamurtide forventes derfor ikke å interagere med metabolismen til stoffer som er substrater av levercytokrom P450.

I en stor, kontrollert randomisert undersøkelse der mifamurtide ble brukt med anbefalt dose og tidsplan sammen med andre legemidler som har kjente nyre (cisplatin, ifosfamide)- eller lever (høydose metotreksat, ifosfamide)-toksisiteter, ble ikke disse toksisitetene forverret, og det var ikke nødvendig å justere mifamurtidedosen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data fra bruk av mifamurtide hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige når det gjelder reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mifamurtide anbefales ikke under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker effektiv prevensjon.

Amming

Det er ukjent om mifamurtide utskilles i morsmelken. Utskillelsen av mifamurtide i melk er ikke studert på dyr. En beslutning om ammingen eller behandlingen skal fortsettes eller avbrytes skal gjøres etter avveining av fordelene ved amming for barnet, og fordelene av behandling med mifamurtide for kvinnen.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med mifamurtide (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

MEPACT har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, vertigo, fatigue og tåkesyn har vist seg å være svært vanlige eller vanlige bivirkninger av behandling med mifamurtide.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Mifamurtide ble studert som eneste substans hos 248 pasienter med hovedsakelig fremskredne ondartede lidelser i kliniske fase I- og II-studier. De vanligste bivirkningene er frysninger, feber, utmattelse, kvalme, takykardi og hodepine. Mange av svært vanlige rapporterte bivirkningene, som vist i tabellen nedenfor, regnes for å være relatert til mifamurtides virkemåte (se tabell 1). Flertallet av disse bivirkningene ble rapportert som enten milde eller moderate.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger klassifiseres i henhold til systemorganklasse og hyppighet. Hyppighetsgrupperingene defineres i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppe presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Sepsis, cellulitt, nasofaryngitt, kateterinfeksjon, infeksjoner i øvre luftveier, urinveisinfeksjon, faryngitt, <i>Herpes simplex</i> -infeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige	Kreftsmert

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi
	Vanlige	Leukopeni, trombocytopeni, granulocytopeni, febril nøyotropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Anoreksi
	Vanlige	Dehydrering, hypokalemi, redusert matlyst
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Forvirret tilstand, depresjon, søvnløshet, engstelse
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
	Vanlige	Parestesi, hypestesi, tremor, søvnighet, letargi
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo, tinnitus, hørselstap
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Takykardi
	Vanlige	Cyanose, palpitasjoner
	Ikke kjent	Perikardial effusjon
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon, hypotensjon
	Vanlige	Flebitt, rødhet, blekhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Dyspné, takypné, hoste
	Vanlige	Pleural effusjon, forverret dyspné, produktiv hoste, hemoptyse, hvesing, neseblod, anstrengelsesrelatert dyspné, tette bihuler, tett nese, faryngolaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Brekninger, diaré, forstoppelse, underlivssmerter, abdominalsmerte, kvalme
	Vanlige	Abdominalsmerte i øvre del, dyspepsi, oppblåsthet, abdominalsmerte i nedre del
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Leversmerter
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Hyperhidrose
	Vanlige	Utslett, kløe, erythema, håravfall, tørr hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi, artralgi, ryggsmarter, smerter i ekstremiteter
	Vanlige	Muskelspasmer, nakkesmerter, lyskesmerter, bensmerter, skuldresmerter, brystveggsmarter, stivhet i muskler og skjelett
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Haematuri, dysuri, pollakiuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Dysmenoré

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber, frysninger, fatigue, hypotermi, smerter, illebefinnende, asteni, brystmerter
	Vanlige	Perifert ødem, ødem, slimhinnebetennelse, infusjonserytem, infusjonsreaksjon, katetersmerter, brystubehag, frysninger
Undersøkelser	Vanlige	Vektreduksjon
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	Vanlige	Smerter etter prosedyre

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Anemi er svært vanlig rapportert når mifamurtide er brukt sammen med kjemoterapeutiske midler. I en randomisert kontrollert studie var forekomsten av ondartet myelogen sykdom (akutt myelogen leukemi/myelodysplastisk syndrom) den samme hos pasienter som fikk MEPACT pluss kjemoterapi som hos pasienter som bare fikk kjemoterapi (ca. 2,1 %).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Anoreksi (21 %) var svært vanlig rapportert i fase I- og II-studier med mifamurtide.

Nevrologiske sykdommer

De vanligste forstyrrelsene i nervesystemet var konsistent med andre generaliserte symptomer, og var hodepine (50 %) og svimmelhet (17 %). Én pasient i fase III-studien fikk 2 episoder med kramper grad 4 under behandling med kjemoterapi og mifamurtide. Den andre episoden involverte multiple grand mal anfall i løpet av dager. Behandling med mifamurtide ble fortsatt i resten av studien uten tilbakefall av anfall

Sykdommer i øre og labyrint

Selv om hørselstap kan tilskrives ototoksisk kjemoterapi, som cisplatin, er det uklart om MEPACT sammen med kjemoterapi med flere stoffer kan forverre hørselstap.

En høyere prosentdel av objektivt og subjektivt hørselstap ble registrert generelt hos pasienter som fikk MEPACT og kjemoterapi (henholdsvis 12 % og 4 %) i fase III-undersøkelsen (se pkt. 5.1 for en beskrivelse av studien) sammenlignet med pasientene som bare fikk kjemoterapi (7 % og 1 %). Alle pasientene fikk en total dose av cisplatin på 480 mg/m² som del av induksjonen (neoadjuvant) og/eller kjemoterapi for vedlikehold (adjuvant).

Hjerte- og karsykdommer

Mild/moderat takykardi (50 %), hypertensjon (26 %) og hypotensjon (29 %) ble svært vanlig rapportert i ukontrollerte studier med mifamurtide. Ett alvorlig tilfelle av subakutt trombose ble rapportert i tidlige undersøkelser, men ingen alvorlige hjertehendelser ble knyttet til mifamurtide i et stort randomisert, kontrollert studie (se pkt. 4.4).

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Åndedrettsforstyrrelser, inkludert dyspné (21 %), hoste (18 %) og takypné (13 %) ble svært ofte rapportert, og 2 pasienter med eksisterende astma utviklet milde til moderate pusteproblemer i forbindelse med MEPACT-behandling i en fase II-undersøkelse.

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale sykdommer ble ofte forbundet med administrasjon av mifamurtide, herunder kvalme (57 %) og brekninger (44 %) hos rundt halvparten av pasientene, forstoppelse (17 %), diaré (13 %) og magesmerter (se pkt. 4.4).

Hud- og underhudssykdommer

Hyperhidrose (11 %) var svært vanlig hos pasienter som fikk mifamurtide i ukontrollerte undersøkelser.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Lav grad av smerter var svært vanlig hos pasienter som fikk mifamurtide, herunder myalgi (31 %), rygg smerter (15 %), smerter i ekstremiteter (12 %) og artralgi (10 %).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

De fleste pasientene opplever frysninger (89 %), feber (85 %) og tretthet (53 %). Disse er vanligvis milde til moderate, midlertidige og responderer generelt på lindrende behandling (f. eks. paracetamol mot feber). Andre generelle symptomer som var milde til moderate og svært vanlige er hypotermi (23 %), illebefinnende (13 %), smerter (15 %), asteni (13 %) og bryst smerter (11 %). Ødem, ubehag i brystet, lokale infusjons- eller kateterreaksjoner og "frysninger" var ikke like hyppig rapportert hos disse pasientene, de fleste med ondartet lidelse på sent stadium.

Undersøkelser

En pasient med osteosarkom som hadde høyt kreatininnivå ved innrulling i en fase II-studie viste økning av urinstoff og kreatinin i blodet som var knyttet til bruk av mifamurtide.

Forstyrrelser i immunsystemet

I en fase I-studie var det en rapport om alvorlig allergisk reaksjon som oppsto etter den første infusjonen med 6 mg/m² mifamurtide. Pasienten fikk rystelser, frysninger, feber, kvalme, oppkast, ukontrollerbar hoste, kort pust, blålige lepper, svimmelhet, svakhet, hypotensjon, takykardi, hypertensjon og hypotermi som førte til studieavbrudd. Det var også en rapport om allergisk reaksjon grad 4 (hypertensjon) som krevde sykehusinnleggelse i fase III-studien (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Maksimum tolererbar dose i fase I-undersøkelser var 4-6 mg/m² med svært variable bivirkninger. Tegn og symptomer som ble knyttet til høyere doser og/eller var dosebegrensende var ikke livstruende, og omfattet feber, frysninger, tretthet, kvalme, brekninger, hodepine og hypo- eller hypertensjon.

En frisk voksen frivillig fikk ved et uhell en enkel dose på 6,96 mg mifamurtide og opplevde reversibel behandlingsrelatert ortostatisk hypotensjon.

Ved overdose anbefales det at egnet støttende behandling igangsettes. Støttende tiltak skal være basert på institusjonelle retningslinjer og de observerte kliniske symptomene. Eksempler er paracetamol mot feber, frysninger og hodepine og antiemetiske midler (andre enn steroider) mot kvalme og brekninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, andre immunstimulanter, ATC-kode: L03AX15

Virkningsmekanisme

Mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine, MTP-PE) er et helsyntetisk derivat av muramyldipeptid (MDP), den minste naturlige immunstimulerende komponenten av cellevegger fra *Mycobacterium sp.* Det har samme immunstimulerende effekt som naturlig MDP. MEPACT er en liposomal formulering spesielt utformet for *in vivo*-målretting mot makrofager via intravenøs infusjon.

MTP-PE er en bestemt ligand av NOD2, en reseptor som primært finnes på monocytter, dendrittiske celler og makrofager. MTP-PE er en kraftig aktivator av monocytter og makrofager. Aktivering av humane makrofager av mifamurtide er knyttet til produksjon av cytokiner, herunder tumornekrosefaktor (TNF- α), interleukin-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8 og IL-12 og adhesjonsmolekyler, inkludert lymfocytffunksjonstilknippet antigen-1 (LFA-1) og intercellulær adhesjonsmolekyl-1 (ICAM-1). *In vitro*-behandlede humane monocytter drepte allogeniske og autologe tumorceller (inkludert melanom, ovarie-, kolon- og nyrekarsinom), men hadde ingen toksisitet mot normale celler.

In vivo-administrasjon av mifamurtide resulterte i at tumorveksten ble hemmet i muse- og rottemodeller av lungemetastaser, hud- og leverkreft og fibrosarkom. Betydelig forbedring av sykdomsfri overlevelse ble også vist i behandlingen av hundeosteosarkom og -hemangiosarkom med mifamurtide som adjuvansterapi. Nøyaktig hvordan mifamurtide aktivering av monocytter og makrofager fører til antitumoraktivitet i dyr og mennesker er ennå ikke kjent.

Klinisk sikkerhet og effekt

Sikkerheten ved liposomal mifamurtide er vurdert i over 700 pasienter med ulike typer og stadier av kreft, og i 21 friske voksne personer (se pkt. 4.8).

I en randomisert fase III-undersøkelse av 678 pasienter (i alderen 1,4 til 30,6 år) med nylig diagnostisert resektabel høygradig osteosarkom, resulterte bruken av adjuvant mifamurtide i tillegg til kjemoterapi (doksorubicin, cisplatin og metotreksat med eller uten ifosfamide) i signifikant økt totaloverlevelse etter 6 år og i en relativ reduksjon i risikoen for død på 28 % ($p = 0,0313$, hazard ratio (HR) = 0,72 [95 % konfidensintervall (KI): 0,53, 0,97]).

Pediatrik populasjon

På bakgrunn av sykdomsprevalensen ble barn og unge voksne undersøkt i hovedstudien. Det finnes imidlertid ingen tilgjengelige spesifikke undergruppeanalyser for pasienter < 18 år eller ≥ 18 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Mifamurtides farmakokinetikk er karakterisert hos friske voksne personer som fikk en intravenøs infusjon på 4 mg og hos pediatriske og voksne pasienter med osteosarkom som fikk en intravenøs infusjon på 2 mg/m².

Hos 21 friske voksne personer ble mifamurtide raskt eliminert fra serum (minutter) med en halveringstid på $2,05 \pm 0,40$ timer, noe som resulterte i en svært lav serumkonsentrasjon av total (liposomal og fri) mifamurtide. Gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) var $17,0 \pm 4,86$ h x nM og C_{max} (maksimal konsentrasjon) var $15,7 \pm 3,72$ nM.

Hos 28 pasienter med osteosarkom i alderen 6 til 39 år sank serumkonsentrasjon av total (liposomal og fri) mifamurtide raskt med en gjennomsnittlig halveringstid på $2,04 \pm 0,456$ timer. BSA-normalisert clearance og halveringstid var lik over aldersspennet og i overensstemmelse med det bestemt hos friske voksne personer, noe som understøtter anbefalt dose på 2 mg/m^2 .

I en separat undersøkelse med 14 pasienter var gjennomsnittlige serum-konsentrasjons-tidskurver for total og fri mifamurtide som ble vurdert etter den første infusjonen av mifamurtide og etter en siste infusjon 11 eller 12 uker senere, nesten identiske og de gjennomsnittlige AUC-verdiene av fri mifamurtide etter den første og siste infusjonen var tilsvarende. Disse dataene indikerer at verken total eller fri mifamurtide akkumulerte i løpet av behandlingsperioden.

6 timer etter injeksjon av radiomerkede liposomer som inneholder 1 mg mifamurtide, ble det funnet radioaktivitet i lever, milt, nasofarynx, skjoldbruskkjertel og i mindre grad i lunge. Liposomene ble utsatt for fagocytose av celler i retikuloendotelialsystemet. I 2 av 4 pasienter med lungemetastaser ble radioaktivitet forbundet med lungemetastaser.

Metabolisme av liposomal MTP-PE har ikke blitt undersøkt hos mennesker.

Etter injeksjon av radiomerkede liposomer som inneholder mifamurtide, var halveringstiden for radiomerket materiale tofasert med en α -fase på ca 15 minutter og en terminal halveringstid på ca 18 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken etter en enkel dose på 4 mg mifamurtide etterfulgt av 1 times intravenøs infusjon ble undersøkt hos voksne frivillige med mild ($n=9$) eller moderat ($n=8$) nedsatt nyrefunksjon og hos alders- kjønns- og vekttilpasset friske voksne med normal nyrefunksjon ($n=16$). Det var ingen effekt ved mild ($50 \text{ ml/min} \leq \text{kreatininclearance [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/min}$) eller moderat ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) nedsatt nyrefunksjon på clearance av total MTP-PE sammenlignet med det som ble observert hos friske voksne med normal nyrefunksjon ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). I tillegg var systemisk eksponering AUC fra null til uendelig (AUC_{inf}) av fri (ikke-liposomassosiert) MTP-PE hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon lik den som ble observert hos friske voksne med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken etter en enkel dose på 4 mg mifamurtide etterfulgt av 1 times intravenøs infusjon ble undersøkt hos voksne frivillige med mild (Child-Pugh klasse A; $n=9$) eller moderat (Child-Pugh klasse B; $n=8$) nedsatt leverfunksjon og hos alders- kjønns og vekttilpasset friske voksne med normal leverfunksjon ($n=19$). Det var ingen effekt ved mild nedsatt leverfunksjon på systemisk eksponering (AUC_{inf}) av fri MTP-PE. Moderat nedsatt leverfunksjon resulterte i en liten økning i AUC_{inf} av total MTP-PE, med gjennomsnittelig ratio (i %) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med gruppen med normal leverfunksjon på 119 % (90 % konfidensintervall [KI]: 94,1 % - 151 %). Farmakokinetisk variabilitet var høyere hos gruppen med moderat nedsatt leverfunksjon (variabilitetskoeffisienten i systemisk eksponering [AUC_{inf}] var 50 % versus < 30 % i de andre leverfunksjonsgruppene).

Gjennomsnittelig halveringstid av total og fri MTP-PE ved mild nedsatt leverfunksjon var henholdsvis 2,02 timer og 1,99 timer og var sammenlignbar med gruppen med normal leverfunksjon (henholdsvis 2,15 timer og 2,26 timer). Gjennomsnittelig halveringstid av total og fri MTP-PE ved moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis 3,21 timer og 3,15 timer. I tillegg var gjennomsnittelig plasma AUC_{inf} av fri (ikke-liposomassosiert) MTP-PE ved mild og moderat nedsatt leverfunksjon 47 % høyere enn korresponderende verdier for gruppen med normal

leverfunksjon. Disse endringene ble ikke ansett å være klinisk betydningsfulle siden maksimal tolerert dose (4-6 mg/m²) av mifamurtide er 2-3 ganger den anbefalt dosen (2 mg/m²).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I følsomme arter (kanin og hund) var den høyeste daglige dosen av liposomal mifamurtide som ikke førte til bivirkninger på 0,1 mg/kg, tilsvarende henholdsvis 1,2 og 2 mg/m². Nivået for ingen alvorlige bivirkninger for mifamurtide i dyr tilsvarer omtrentlig den anbefalte dosen 2 mg/m² for mennesker.

Data fra en seks måneders studie på hunder med daglige intravenøse injeksjoner av opptil 0,5 mg/kg (10 mg/m²) mifamurtide gir en 8 til 19 ganger kumulativ eksponeringssikkerhetsmargin for åpenbar toksisitet for den beregnede kliniske dosen i mennesker. Hovedvekten av toksiske virkninger knyttet til disse høye daglige og kumulative dosene av mifamurtide var hovedsakelig overdrevne farmakologiske virkninger: feber, tegn på uttalt betennelsesreaksjon vist som synovitt, bronkopneumoni, perikarditt og betennelsesnekrose i lever og benmarg. Følgende ble også registrert: blødning og forlenget koaguleringsstid, infarkt, morfologiske endringer i veggene i små arterier, ødem og økt blodtilførsel til sentralnervesystemet, mindre hjertebivirkninger og lett hyponatremi. Mifamurtide var ikke mutagen og forårsaket ikke teratogene effekter i rotter og kaniner. Embryotoksiske effekter ble registrert bare på maternale toksiske nivåer.

Ingen resultater fra generelle toksisitetsundersøkelser påviste skadelige virkninger på kvinnelige eller mannlige reproduksjonsorganer. Spesifikke undersøkelser rettet mot reproduksjonsfunksjonen, perinatal toksisitet og karsinogent potensial er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glysero-3-fosfokolin (POPC)
1,2-dioleoyl-sn-glysero-3-fosfo-L-serin-mononatriumsalt (OOPS)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass med pulver

30 måneder

Rekonstituert suspensjon

Kjemisk og fysisk stabilitet er påvist i 6 timer ved høyst 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt anbefales umiddelbar bruk.

Hvis ikke brukt umiddelbart, må oppbevaringstidene og forholdene for den rekonstituerte, filtrerte og fortynnete oppløsningen før bruk av det rekonstituerte produktet ikke være lenger enn 6 timer ved høyst 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 –8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml hetteglass av type I glass med en grå butylgummistopp, aluminiumsforsegling og avtagbar plasthette, inneholder 4 mg mifamurtide.

Hver kartong inneholder 1 hetteglass og 1 ikke-pyrogent, sterilt engangsfiler for MEPACT i PVC-blister.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

MEPACT må rekonstrueres, filtreres med det medfølgende filteret og ytterligere fortynnes ved hjelp av en aseptisk teknikk, før administrering.

Hvert hetteglass skal rekonstrueres med 50 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Etter rekonstituering inneholder hver ml av suspensjon i hetteglasset 0,08 mg mifamurtide. Volumet rekonstituert suspensjon som tilsvarer beregnet dose trekkes ut gjennom det medfølgende filteret og fortynnes ytterligere med 50 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske i henhold til de detaljerte instruksjonene nedenfor.

Den rekonstituerte, filtrerte og fortynnede infusjonsvæsken er en homogen, hvit til off-white, ugjennomsiktig liposomsuspensjon uten synlige partikler, skum eller lipidklumper.

Instruksjoner for forberedelse av MEPACT til intravenøs infusjon

Materialer i hver pakke:

- MEPACT pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon (hetteglass)
- Filter til MEPACT

Nødvendig materiale som ikke følger med:

- Natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, 100 ml pose
- 1 60 eller 100 ml steril engangssprøyte med luer lock
- 2 sterile injeksjonsnåler av middels størrelse (18)

Det anbefales at rekonstitueringen av liposomalsuspensjonen utføres i et gjennomluftingskabinett med sterile hansker ved hjelp av en aseptisk teknikk.

Det frysetørrete pulveret skal oppnå en temperatur mellom ca. 20 - 25 °C før rekonstituering, filtrering med det medfølgende filteret og fortynning. Dette vil ta ca. 30 minutter.

1. Hetteglasshetten fjernes og stoppen rengjøres med en pute dyppet i alkohol.
2. Filteret tas ut av blisterpakken og hetten fjernes fra filterspissen. Spissen settes så inn i hetteglassets septumfarsegling til den sitter på plass. Filterets luerkontakthette skal ikke fjernes ennå.
3. Posen med 100 ml natriumkloridoppløsning på 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, nål og sprøyte pakkes ut (følger ikke med i pakken).
4. Stedet på posen med natriumkloridoppløsningen på 9 mg/ml (0,9 %) der nålen skal stikkes inn, vaskes med en pute dyppet i alkohol.
5. Trekk ut 50 ml natriumkloridoppløsning på 9 mg/ml (0,9 %) fra posen med nålen og sprøyten.
6. Når nålen er fjernet fra sprøyten, festes sprøyten til filteret ved å åpne filterets luerkontakthette (figure 1).



Figur 1

7. Natriumkloridoppløsningen på 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske sprøytes inn i hetteglasset ved å trykke inn sprøytstempelet langsomt, men bestemt. **Filteret og sprøyten må ikke fjernes fra hetteglasset.**
8. Hetteglasset skal nå stå uforstyrret i 1 minutt for å sikre grundig hydrering av det tørre stoffet.
9. **Hetteglasset skal så rystes kraftig i 1 minutt mens filteret og sprøyten fremdeles er festet til hetteglasset.** I løpet av denne tiden dannes liposomene spontant (figur 2).



Figur 2

10. Den ønskede dosen kan trekkes ut av hetteglasset ved å snu hetteglasset og trekke sprøytstempelet sakte tilbake (figur 3). Hver ml rekonstituert suspensjon inneholder 0,08 mg mifamurtide. Suspensjonsvolumet som skal trekkes ut for dosemengdene beregnes som følger:

Volum som skal trekkes ut = $[12,5 \times \text{beregnet dose (mg)}]$ ml

For å gjøre det enklere har vi laget følgende samsvarstabell:

<u>Dose</u>	<u>Volum</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. Sprøyten skal så fjernes fra filteret, og en ny nål settes inn i den suspensjonsfylte sprøyten. Injeksjonsstedet på posen tørkes av med en pute dyppet i alkohol, og suspensjonen i sprøyten injiseres i originalposen som inneholder de gjenværende 50 ml av natriumkloridoppløsning på 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske (figur 4).



Figur 4

12. Posen vris forsiktig rundt for å blande oppløsningen.
13. Pasientidentifikasjon, klokkeslett og dato legges til på etiketten på posen som inneholder den rekonstituerte, filtrerte og fortynnete liposomalsuspensjonen.
14. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist til 6 timer ved romtemperatur (mellom ca. 20 - 25 °C).
15. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis ikke brukt umiddelbart, er oppbevaringstidene og forholdene før bruk brukerens ansvar, og bør normalt ikke være lenger enn 6 timer ved romtemperatur.
16. Siden preparatet inneholder liposomer, anbefales det ikke å bruke infusjonssett med in-line filter under administrering.
17. Liposomalsuspensjonen infuseres intravenøst over en periode på ca. 1 time.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/08/502/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. mars 2009

Dato for siste fornyelse: 20. februar 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EUDR-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

MEPACT 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
mifamurtide

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hvert hetteglass inneholder 4 mg mifamurtide. Etter rekonstituering, inneholder hver ml av suspensjon i hetteglasset 0,08 mg mifamurtide.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: palmitoyl-2-oleoyl-sn-glysero-3-fosfokolin (POPC),
1,2-dioleoyl-sn-glysero-3-fosfo-L-serin mononatriumsalt (OOPS)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
Pakke med 1 hetteglass med pulver, 1 sterilt filter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
For intravenøs bruk etter rekonstituering, filtrering med det medfølgende filteret og ytterligere fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 –8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrike

12. NUMMER (NUMRE) FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EU/1/08/502/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON I BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

MEPACT 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
mifamurtide

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hvert hetteglass inneholder 4 mg mifamurtide. Etter rekonstituering inneholder hver ml av suspensjon i hetteglasset 0,08 mg mifamurtide.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: palmitoyl-2-oleoyl-sn-glysero-3-fosfokolin (POPC),
1,2-dioleoyl-sn-glysero-3-fosfo-L-serin mononatriumsalt (OOPS)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
4 mg mifamurtide

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk
For intravenøs bruk etter rekonstituering, filtrering med det medfølgende filteret og ytterligere fortykning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 –8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrike

12. NUMMER (NUMRE) FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EU/1/08/502/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON I BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

MEPACT 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon mifamurtide

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt legen din.
- Kontakt lege, dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MEPACT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker MEPACT
3. Hvordan du bruker MEPACT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MEPACT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere opplysninger

1. Hva MEPACT er og hva det brukes mot

MEPACT inneholder den aktive substansen mifamurtide, tilsvarende en komponent i celleveggen av visse bakterier. Det stimulerer immunsystemet for å hjelpe kroppen å drepe tumorceller.

MEPACT brukes til å behandle osteosarkom (benkreft) hos barn, ungdom og unge voksne (mellom 2 og 30 år). Det brukes etter kirurgi for å fjerne tumoren, og sammen med kjemoterapi for å drepe gjenværende kreftceller og redusere faren for at kreften kommer tilbake.

2. Hva du må vite før bruker MEPACT

Bruk ikke MEPACT dersom:

- du er allergisk overfor mifamurtide eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du tar medisiner som inneholder ciklosporin eller andre kalsinevrinhemmere eller høye doser av ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAID)(se "Bruk av andre legemidler sammen med MEPACT" nedenfor).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker MEPACT dersom:

- du har eller har hatt problemer med hjertet eller blodkar, for eksempel blodpropp (trombose), blødning eller betennelse i vener (vaskulitt). Du bør overvåkes nøye når du får MEPACT-behandling. Hvis du har langvarige symptomer eller symptomer som forverres, skal du kontakte legen din. Det kan være nødvendig å utsette eller avbryte MEPACT-behandlingen.
- du har hatt astma eller andre luftveisproblemer. Før du bruker MEPACT, bør du konferere med legen om du bør ta medisin for astmaen mens du bruker MEPACT.
- du har hatt betennelser eller autoimmun sykdom eller hvis du har vært behandlet med kortikosteroider eller andre medisiner som kan påvirke immunsystemet.
- du har allergisk reaksjon overfor legemidler som utslett, andpustethet og høyt blodtrykk. Hvis du har symptomer som forverrer seg, skal du kontakte lege, siden dette kan forårsakes av MEPACT.
- du har mageproblemer som kvalme, oppkast og redusert matlyst. Hvis problemene dine øker, skal du kontakte lege, siden dette kan forårsakes av MEPACT når det brukes sammen med kjemoterapi.

- du får frysninger, skjelvinger eller varmfølelse. Du bør måle temperaturen din siden du kan ha feber. Feber med et lavt antall hvite blodlegemer (nøytropeni) kan være tegn på alvorlig infeksjon.

Detaljer informasjon om advarsler og forsiktighetsregler forbundet med bivirkninger som kan oppstå mens du tar dette legemidlet presenteres i avsnitt 4.

Barn

Det er ikke anbefalt å gi dette legemidlet til barn under 2 år siden informasjon om sikkerhet og hvordan dette legemidlet virker ikke er tilgjengelig for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og MEPACT

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler. Det er spesielt viktig å fortelle legen om du tar medisiner som inneholder noen av de følgende virkestoffene:

- ciklosporin, takrolimus, brukt etter transplantasjon for å hindre avvisning av transplanterte organer, eller andre immunosuppressiva brukt for eksempel til å behandle psoriasis (en hudsykdom).
- ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-er), for eksempel acetylsalisylsyre, ibuprofen eller diklofenak, brukt til behandling av hodepine, feber eller smerter. Du må ikke bruke MEPACT sammen med høye doser av NSAID-er.
- kortikosteroider, brukt til å behandle betennelser, allergier eller astma. Vanlig bruk av kortikosteroider skal unngås ved bruk av MEPACT siden dette kan påvirke måten medisinen virker på.

Det anbefales å skille administrasjonstidspunktene for MEPACT og doksorubicin eller andre lipofile preparater hvis de brukes i den samme kjemoterapibehandlingen.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

MEPACT er ikke testet på gravide. MEPACT skal derfor ikke brukes under graviditet eller hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker effektiv prevensjon. Du bør bruke sikker prevensjon hvis du behandles med MEPACT.

Det er ikke kjent om MEPACT går over i morsmelken. Hvis du ammer, bør du snakke med legen om dette.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen svært vanlige og vanlige bivirkninger av MEPACT-behandling (som svimmelhet, tretthet og uklart syn) kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **MEPACT inneholder natrium** Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker MEPACT

Dose og behandlingsvarighet

MEPACT vil bare bli gitt under overvåking av spesialist.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Anbefalt MEPACT-dose er 2 mg mifamurtide/m² kroppsoverflate. Det vil bli gitt to ganger i uken (med minst tre dager mellom) de første 12 ukene, deretter én gang i uken i 24 uker til.

Tidsplanen for MEPACT-behandlingene kan justeres etter kjemoterapiplanen. Det er ikke nødvendig å avbryte tidsplanen for MEPACT hvis kjemoterapien blir forsinket. Du skal fullføre 36 uker (9 måneder) med behandling med MEPACT uten avbrudd.

Hvordan MEPACT administreres

Det frysetørrete pulveret må rekonstitueres til en flytende suspensjon, filtreres med det medfølgende filteret og fortynnes ytterligere før bruk. MEPACT infuseres så direkte inn i åren (intravenøst) over en periode på ca. 1 time. Dette gjøres av legen eller en sykepleier, som også vil overvåke deg mens dette pågår. Du trenger ikke å legges inn på sykehus for å få MEPACT. Det kan også administreres av poliklinikk.

Dersom du tar for mye av MEPACT

Du kan oppleve mer alvorlige bivirkninger, herunder feber, frysninger, tretthet, kvalme, brekninger, hodepine og høy eller lavt blodtrykk. Kontakt legen eller nærmeste sykehus i tilfelle overdose.

Dersom du avbryter behandling med MEPACT

Du skal ikke avbryte behandling med MEPACT før tidsplanen er avsluttet uten å diskutere dette med lege din først. Spør lege hvis du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan MEPACT forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste pasientene opplever frysninger, feber og tretthet særlig etter første infusjon med MEPACT. Disse er vanligvis milde til moderate og midlertidige, og kan vanligvis behandles av legen din, for eksempel med paracetamol mot feber.

Behandling med MEPACT kan ofte forårsake mageproblemer som kvalme, brekninger og redusert matlyst, når det brukes med kjemoterapi.

Kontakt legen øyeblikkelig dersom:

- du har vedvarende feber eller frysninger i over 8 timer etter dosen med MEPACT, da dette kan være et tegn på en infeksjon
- du får utslett eller pusteproblemer (hveser)
- du får mageproblemer

Svært vanlige bivirkninger (berører flere enn 1 av 10 brukere):

- feber, skjelving, svakhet, tretthet eller generelt ubehag
- kvalme og/eller brekninger, diaré eller forstoppelse
- hodepine eller svimmelhet
- hjerteklapp
- høyt eller lavt blodtrykk
- ingen matlyst
- svetting
- smerter, herunder generelle smerter, smerter i muskler og/eller ledd og smerter i rygg, bryst, mage, armer eller ben
- hoste, pustebesvær eller hurtig pusting
- lav kroppstemperatur
- lavt antall røde blodceller

Vanlige bivirkninger (berører opptil 1 av 10 brukere):

- blåfarget vev, eksempelvis hud eller tannkjøtt, forårsaket av for lite oksygen
- merkbar økning i frekvens eller kraft i hjerteslag
- hevelser i armer eller ben eller annen hevelse
- ubehag i brystet
- urolig mage, redusert matlyst eller vekttap

- rødhet ved injeksjonssted eller kateter, hevelser, infeksjon eller annen lokal reaksjon
- utslett eller rødhet, betennelse i huden, kløe, tørr hud, blekhet eller midlertidig rødhet
- betennelse i hud, sener, muskler eller liknende vev som støtter kroppsstrukturen
- årebetennelse
- smerter i øvre del av magen eller bryst, oppblåst mage eller magesmerter, fordøyelsesproblemer eller smerter i leveren
- andre smerter, herunder nakke, skuldre, underliv, skjelett eller hals, smerter etter en operasjon
- muskelspasmmer eller stivhet
- kuldefølelser
- tretthet, døsighet eller søvnighet
- brennende, prikkende følelse, redusert følsomhet eller sanseførmelse uten ytre påvirkning
- ufrivillige bevegelser
- dehydrering
- lav konsentrasjon av kalium i blodet
- slimhinnebetennelse
- nese-, hals- eller bihulebetennelse eller -betennelse
- infeksjoner i øvre luftveier (for eksempel forkjølelse) eller urinrøret (som blæreinfeksjon)
- generell infeksjon
- *Herpes simplex* (virus)-infeksjon
- produktiv hoste, hvesing eller anstrengelsesrelatert eller forverret kortpustethet
- spyting av blod eller neseblod
- væske i lungekaviteter
- blod i urinen, vanskeligheter eller smerter ved urinering eller hyppig urinering
- søvnproblemer, depresjon, angstelse eller forvirring
- svimmelhet
- ringing i ørene
- uklart syn
- hårtap
- vanskelig og smertefull menstruasjon
- hørselstap
- lavt antall hvite blodceller med eller uten feber, lavt antall blodplater

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- væske rundt hjertet (perikardial effusjon)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MEPACT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og kartongen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 –8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert suspensjon

Når rekonstituert i natriumkloridoppløsning på 9 mg/ml (0,9 %), oppbevares i romtemperatur (ca. 20 ° - 25 °C) og brukes innen 6 timer.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du oppdager synlige tegn på forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av MEPACT

- Virkestoffet er mifamurtide. Hvert hetteglass inneholder 4 mg mifamurtide. Etter rekonstituering inneholder hver ml suspensjon 0,08 mg mifamurtide.
- De andre ingrediensene er 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glysero-3-fosfokolin (POPC) og 1,2-dioleoyl-sn-glysero-3-fosfo-L-serin mononatriumsalt (OOPS). Se avsnitt 2 “MEPACT inneholder natrium”

Hvordan MEPACT ser ut og innholdet i pakken

MEPACT er en hvit til gråhvitt homogen kake eller pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon.

MEPACT leveres i en kartong som inneholder

- Ett 50 ml hetteglass med en grå butylstopp, aluminiumsforsegling og plasthette
- Ett sterilt filter til MEPACT i blister

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrike

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Denne informasjonen er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for preparering av MEPACT til intravenøs infusjon

Materialer i hver pakke -

- 1 hetteglass MEPACT (mifamurtide)
- 1 filter til MEPACT

Nødvendig materiale som ikke følger med -

- Natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, 100 ml pose
- 1 60 eller 100 ml steril engangssprøyte med luer lock
- 2 sterile injeksjonsnåler av middels størrelse (18)

Det anbefales at rekonstitueringen av liposomalsuspensjonen utføres i et gjennomluftingskabinett med sterile hansker ved hjelp av en aseptisk teknikk.

Det frysetørrete pulveret skal ha en temperatur mellom ca. 20 °C - 25 °C før rekonstituering, filtrering med det medfølgende filteret og fortykning. Dette vil ta ca. 30 minutter.

1. Hetteglassheten fjernes og stoppen rengjøres med en pute dyppet i alkohol.
2. Filteret tas ut av blisterpakken og hetten fjernes fra filterspissen. Spissen settes så inn i hetteglassets septumforsegling til den sitter på plass. Filterets luerkontaktthette skal ikke fjernes ennå.
3. Posen med 100 ml natriumkloridoppløsning på 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, nål og sprøyte pakkes ut (følger ikke med i pakken).
4. Stedet på posen med natriumkloridoppløsningen på 9 mg/ml (0,9 %) der nålen skal stikkes inn, vaskes med en pute dyppet i alkohol.
5. Trekk ut 50 ml natriumkloridoppløsning på 9 mg/ml (0,9 %) fra posen med nålen og sprøyten.
6. Når nålen er fjernet fra sprøyten, festes sprøyten til filteret ved å åpne filterets Luerkontaktthette (figur 1).



Figur 1

7. Natriumkloridoppløsningen på 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske sprøytes inn i hetteglasset ved å trykke inn sprøtestempelet langsomt, men bestemt. **Filteret og sprøyten må ikke fjernes fra hetteglasset.**
8. Hetteglasset skal nå stå uforstyrret i 1 minutt for å sikre grundig hydrering av det tørre stoffet.
9. **Hetteglasset skal så rystes kraftig i 1 minutt mens filteret og sprøyten fremdeles er festet til hetteglasset.** I løpet av denne tiden dannes liposomene spontant (figur 2).



Figur 2

10. Den ønskede dosen kan trekkes ut av hetteglasset ved å snu hetteglasset og trekke sprøytestempelet sakte tilbake (figur 3). Hver ml rekonstituert suspensjon inneholder 0,08 mg mifamurtide. Suspensjonsvolumet som skal trekkes ut for dosemengdene beregnes som følger:

Volum som skal trekkes ut = $[12,5 \times \text{beregnet dose (mg)}]$ ml

For å gjøre det enklere har vi laget følgende samsvarstabell:

<u>Dose</u>	<u>Volum</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. Sprøyten skal så fjernes fra filteret, og en ny nål settes inn i den suspensjonsfylte sprøyten. Injeksjonsstedet på posen tørkes av med en pute dyppet i alkohol, og suspensjonen i sprøyten injiseres i originalposen som inneholder de gjenværende 50 ml av natriumkloridoppløsning på 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske (figur 4).



Figur 4

12. Posen vrir forsiktig rundt for å blande oppløsningen.
13. Pasientidentifikasjon, klokkeslett og dato føyes til på etiketten på posen som inneholder den rekonstituerte, filtrerte og fortynnete liposomalsuspensjonen.
14. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist til 6 timer ved romtemperatur (mellom ca. 20 °C - 25 °C).
15. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis ikke brukt umiddelbart, er oppbevaringstidene og forholdene før bruk brukerens ansvar, og bør normalt ikke være lenger enn 6 timer ved romtemperatur.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.