

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MEPACT 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 4 mg mifamurtid*.

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion.

Vit till benvit homogen kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Rekommenderad dos av mifamurtid för alla patienter är 2 mg/m² kroppsytta. Det ska administreras som adjuvant terapi efter resektion: två gånger i veckan med minst 3 dagars mellanrum i 12 veckor, följt av behandlingar en gång i veckan i ytterligare 24 veckor, till totalt 48 infusioner under 36 veckor.

Särskilda populationer

Vuxna >30 år

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

säkerhetsdata för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade, ska försiktighet iakttas när mifamurtid ges till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

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

Pediatrik population <2 år

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

Administreringssätt

MEPACT administreras genom intravenös infusion under 1 timme.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Andnöd

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

Neutropeni

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

Inflammatoriskt svar

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

Kardiovaskulära störningar

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

Allergiska reaktioner

Enstaka allergiska reaktioner har varit förknippade med mifamurtid-behandling, inklusive hudutslag, andfåddhet och hypertoni av grad 4 (se avsnitt 4.8). Det kan vara svårt att skilja allergiska reaktioner från kraftiga inflammatoriska svar, men patienterna ska övervakas med avseende på tecken på allergiska reaktioner.

Gastrointestinal toxicitet

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

MEPACT innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenhet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

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

I en stor kontrollerad randomiserad studie, där mifamurtid användes i enlighet med rekommenderad dos och behandlingsschema tillsammans med andra läkemedel med känd renal (cisplatin, ifosfamid)

eller hepatisk (metotrexat i hög dos, ifosfamid) toxicitet, förvärrades inte denna toxicitet och mifamurtiddosen behövde inte justeras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

MEPACT har måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, vertigo, trötthet och dimsyn har framkommit som mycket vanliga eller vanliga biverkningar av mifamurtidbehandling.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Mifamurtid har studerats som enskild behandling i var och en av de 248 patienter med huvudsakligen avancerade maligniteter i de enarmade fas I- och II-studierna. De mest frekventa biverkningarna var frossa, feber, trötthet, illamående, takykardi och huvudvärk. Många av de mycket vanliga biverkningar som visas i nedanstående sammanfattningstabell (se tabell 1) anses ha samband med mifamurtids verkningsmekanism. De flesta av dessa biverkningar rapporterades vara lindriga eller måttliga.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna klassificeras efter organsystem och frekvens. Frekvensgrupperna definieras på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Frekvenskategori	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Sepsis, cellulit, nasofaryngit, infektion på kateterstället, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, faryngit, <i>Herpes simplex</i> -infektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Cancersmärta
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Leukopeni, trombocytopeni, granulocytopeni, febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anorexi
	Vanliga	Dehydrering, hypokalemi, minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Förvirringstillstånd, depression, insomni, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Vanliga	Parestesi, hypestesi, tremor, somnolens, letargi
Ögon	Vanliga	Dimsyn
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo, tinnitus, hörsel förlust
Hjärtat	Mycket vanliga	Takykardi
	Vanliga	Cyanos, palpitationer
	Ingen känd frekvens	Perikardiell utgjutning
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni, hypotoni
	Vanliga	Flebit, rodnad, blekhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Dyspné, takypné, hosta
	Vanliga	Pleurautgjutning, förvärrad dyspné, produktiv hosta, hemoptys, väsande andning, epistaxis, ansträngningsdyspné, sinuskongestion, nästäppa, faryngolaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar, diarré, förstoppning, buksmärtor, illamående
	Vanliga	Övre buksmärta, dyspepsi, uppspänd buk, nedre buksmärta
Lever och gallvägar	Vanliga	Levermärta
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hyperhidros

Organsystem	Frekvenskategori	Biverkningar
	Vanliga	Hudutslag, klåda, erytem, alopeci, torr hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi, artralgi, ryggsmärta, extremitetssmärta
	Vanliga	Muskelkramper, nacksmärta, ljumsksmärta, skelettsmärta, skuldersmärta, bröstväggssmärta, muskuloskeletal stelhet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hematuri, dysuri, pollakisuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Dysmenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber, frossbrytningar, trötthet, hypotermi, smärta, sjukdomskänsla, asteni, bröstsmärta
	Vanliga	Perifert ödem, ödem, slemhinneinflammation, erytem på infusionsstället, reaktion på infusionsstället, smärta på kateterstället, bröstobehag, frusenhet
Undersökningar	Vanliga	Viktminskning
Kirurgiska och medicinska åtgärder	Vanliga	Smärta efter ingrepp

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blodet och lymfsystemet

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

Metabolism och nutrition

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

Centrala och perifera nervsystemet

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

Öron och balansorgan

Även om hörsselförlust kan tillskrivas ototoxisk kemoterapi, såsom cisplatin, är det oklart huruvida MEPACT tillsammans med kombinationskemoterapi kan öka hörsselförlusten. En högre andel av objektiv och subjektiv hörsselförlust observerades allmänt hos patienter som fick MEPACT och kemoterapi (12 % respektive 4 %) i fas III-studien (se avsnitt 5.1 för en beskrivning av studien) jämfört med de patienter som endast fick kemoterapi (7 % och 1 %). Samtliga patienter fick en

totaldos av cisplatin på 480 mg/m² som del av sin induktions- (neoadjuvant) och/eller underhållskemoterapibehandling (adjuvant).

Hjärta och blodkärl

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

Andningsvägar

Respiratoriska störningar, inklusive dyspné (21 %), hosta (18 %) och takypné (13 %) rapporterades mycket ofta och 2 patienter med preexisterande astma utvecklade lindrig till måttlig andnöd i samband med MEPACT-behandling i en fas II-studie.

Magtarmkanalen

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

Hud och subkutan vävnad

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Undersökningar

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

Immunsystemet

Under en fas I-studie rapporterades ett fall av allvarlig allergisk reaktion som uppkom efter den första infusionen av 6 mg/m² mifamurtid. Patienten upplevde skakningar, frossbrytningar, feber, illamående, kräkningar, okontrollerade hostningar, andnöd, cyanotiska läppar, yrsel, svaghet, hypotension, takykardi, hypertension och hypotermi vilket ledde till att patientens deltagande i studien avbröts. Under fas III-studien förekom också en rapport om en allergisk reaktion grad 4 (hypertension) som krävde sjukhusvård (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Den högsta tolererade dosen i fas I-studier var 4–6 mg/m² kroppsytta, med stor variation när det gäller biverkningar. De tecken och symtom som var förknippade med högre doser och/eller var dosbegränsande var inte livshotande och omfattade feber, frossbrytningar, trötthet, illamående, kräkningar, huvudvärk och hypo- eller hypertoni.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Klinisk säkerhet och effekt

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

I en randomiserad fas III-studie på 678 patienter (i åldrarna 1,4 till 30,6 år) med nydiagnostiserat resektabelt osteosarkom med hög malignitetsgrad, resulterade tillägg av adjuvant mifamurtid till kemoterapi, bestående av doxorubicin, cisplatin eller metotrexat med eller utan ifosfamid, till en

signifikant ökning av 6-årsöverlevnaden och en relativ minskning av risken för död med 28 % ($p = 0,0313$, riskkvot (HR) = 0,72 [95 % konfidensintervall (KI): 0,53; 0,97]).

Pediatrisk population

Baserat på sjukdomens prevalens studerades barn och unga vuxna i den pivotala prövningen. Dock finns det inga specifika undergruppsanalyser avseende effekten hos patienter <18 år respektive ≥ 18 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Mifamurtids farmakokinetik har studerats hos friska vuxna personer efter intravenös infusion av 4 mg och hos barn och vuxna patienter med osteosarkom efter intravenös infusion av 2 mg/m².

Hos 21 friska vuxna personer eliminerades mifamurtid snabbt från serum (minuter) med en halveringstid på $2,05 \pm 0,40$ timmar, vilket resulterade i mycket låga serumkoncentrationer av totalt (liposomalt och fritt) mifamurtid. Genomsnittlig area under kurvan (AUC) var $17,0 \pm 4,86$ h x nM och C_{max} (maximal koncentration) var $15,7 \pm 3,72$ nM.

Hos 28 osteosarkopatients mellan 6 och 39 år minskade de totala serumkoncentrationerna av mifamurtid (liposomalt och fritt) snabbt med en genomsnittlig halveringstid på $2,04 \pm 0,456$ timmar. BSA-normaliserat clearance och halveringstid var oförändrade över ålder och överensstämde med det som fastställts hos friska vuxna personer, vilket stöder den rekommenderade dosen på 2 mg/m².

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

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av en singeldos 4 mg mifamurtid efter en timmes intravenös infusion utvärderades hos vuxna frivilliga med lindrigt ($n = 9$) eller måttligt ($n = 8$) nedsatt njurfunktion jämfört med ålder-, kön- och viktmatchade friska vuxna med normal njurfunktion ($n = 16$). Clearance av totalt MTP-PE påverkades inte av lindrigt ($50 \text{ ml/min} \leq \text{kreatininclearance [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/min}$) eller måttligt ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) nedsatt njurfunktion jämfört med det som sågs hos vuxna friska frivilliga med normal njurfunktion ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). Dessutom liknade den systemiska exponeringen AUC från noll till oändligheten (AUC_{inf}) av fritt (icke-liposombundet) MTP-PE vid lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion den hos vuxna friska frivilliga med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Medelhalveringstiderna för totalt och fritt MTP-PE vid lindrigt nedsatt leverfunktion var 2,02 resp. 1,99 timmar och var jämförbara med värdena hos personer med normal leverfunktion (2,15 resp. 2,26 timmar). Medelhalveringstiderna för totalt och fritt MTP-PE vid måttligt nedsatt leverfunktion var 3,21 resp. 3,15 timmar. Dessutom var det geometriska medelvärdet av AUC_{inf} i plasma av fritt (icke-liposombundet) MTP-PE vid lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion 47 % högre än motsvarande värden i de matchade grupperna med normal leverfunktion. Dessa skillnader ansågs inte vara kliniskt relevanta då maximal tolerabel dos mifamurtid (4-6 mg/m²) är 2-3 gånger högre än rekommenderad dos (2 mg/m²).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos känsliga arter (kanin och hund) var den högsta dagliga dosen av liposomalt mifamurtid, vilken inte gav biverkningar, 0,1 mg/kg, motsvarande 1,2 respektive 2 mg/m². Den mifamurtid-nivå som inte gav några biverkningar hos djur motsvarar grovt räknat den rekommenderade dosen på 2 mg/m² kroppsvikt hos människa.

Data från en sexmånaders hundstudie med dagliga intravenösa injektioner av upp till 0,5 mg/kg (10 mg/m²) av mifamurtid ger en 8- till 19-faldig säkerhetsmarginal avseende kumulativ exponering för uppenbar toxicitet vid avsedd klinisk dos hos människa. Huvudsakliga toxiska effekter förknippade med dessa höga dagliga och kumulativa doser av mifamurtid var främst kraftigt ökade farmakologiska effekter: pyrexia, tecken på uttalat inflammatoriskt svar som manifesterade sig som synovit, bronkopneumoni, perikardit och inflammatorisk nekros i lever och benmärg. Följande händelser observerades också: blödningar och förlängda koagulationstider, infarkter, morfologiska förändringar i väggen hos små artärer, ödem och kongestion i centrala nervsystemet, mindre hjärteffekter och lätt hyponatremi. Mifamurtid var inte mutagen och hade inte några teratogena effekter hos råttor och kanin. Embryotoxiska effekter observerades endast vid maternellt toxiska nivåer.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-fosfo-L-serinmononatriumsalt (OOPS)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska med pulver

30 månader

Färdigberedd suspension

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

Ur mikrobiologisk synvinkel rekommenderas omedelbar användning.

Om den beredda, filtrerade och utspädda lösningen inte används omedelbart får förvaringstider och förhållanden före användning inte överstiga 6 timmar vid 25°C.

Förvara inte lösningen i kylskåp och frys den inte.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska och 1 icke-pyrogen, sterilt engångsfilter för MEPACT levererat i blister av PVC.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

Den färdigberedda, filtrerade och utspädda suspensionen för infusion är en homogen, vit till benvit, opak liposomsuspension, fri från synliga partiklar, skum och lipidklumpar.

Instruktioner för beredning av MEPACT för intravenös infusion

Material som medföljer varje förpackning:

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

Material som behövs men inte medföljer:

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

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

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

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



Bild 1

7. Natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) för injektion ska tillsättas i injektionsflaskan genom långsam, bestämd nedtryckning av sprutkolven. **Filtret och sprutan får inte avlägsnas från injektionsflaskan.**
8. Injektionsflaskan ska stå orörd i 1 minut för att säkerställa fullständig hydratisering av den torra substansen.
9. **Injektionsflaskan ska därefter skakas kraftigt i 1 minut med fastsatt filter och spruta.** Under denna tid bildas liposomerna spontant (bild 2).



Bild 2

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

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

För bekvämlighetens skull tillhandahålls följande konkordanstabell:

Dos	Volym
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Bild 3

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



Bild 4

12. Påsen ska snurras försiktigt så att lösningen blandas.
13. Patientidentifikation, tid och datum skrivs på etiketten på påsen som innehåller den färdigberedda, filtrerade och utspädda liposomsuspensionen.
14. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 6 timmar vid rumstemperatur (ca 20°C–25°C).
15. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 6 timmar vid rumstemperatur.
16. Med tanke på produktens liposomgenskaper rekommenderas inte användning av infusionsset med inbyggt filter under administreringen.
17. Liposomsuspensionen ges som intravenös infusion under ca 1 timme.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras i enlighet med gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/502/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 mars 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 20 februari 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

- **Riskhanteringsplan (RMP)**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MEPACT 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion
mifamurtid

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/502/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MEPACT 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion
mifamurtid

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion
4 mg mifamurtid

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/502/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

MEPACT 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion mifamurtid

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

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

I denna bipacksedel finner du information om:

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

1. Vad MEPACT är och vad det används för

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

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

2. Vad du behöver veta innan du får MEPACT

Använd inte MEPACT:

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder MEPACT:

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

- om du har magproblem såsom illamående, kräkningar och förlorad aptit. Om problemen förvärras ska du kontakta din läkare eftersom de kan ha orsakats av MEPACT vid samtidigt användning av kemoterapi.
- om du får frossa eller skakningar eller känner dig varm. Mät din kroppstemperatur (ta tempen) eftersom du kan ha feber. Ett lågt antal vita blodkroppar (neutropeni) kan vara ett tecken på en allvarlig infektion.

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

Barn

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

Andra läkemedel och MEPACT

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

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

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

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

MEPACT har inte undersökts hos gravida kvinnor. MEPACT ska därför inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod.

Du ska använda en effektiv preventivmetod om du behandlas med MEPACT.

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

MEPACT innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenhet, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder MEPACT

Dos och behandlingsschema

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

Den rekommenderade dosen MEPACT är 2 mg mifamurtid/m² kroppsyta. Det ges två gånger i veckan (med minst tre dagars mellanrum) under de första 12 veckorna, därefter en gång i veckan i ytterligare 24 veckor.

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

Hur MEPACT ges

Det frystorkade pulvret måste beredas till en vätskesuspension, filtreras med hjälp av det medföljande filtret och spädas ytterligare före användning. MEPACT ges därefter som infusion (dropp) direkt in i en ven (intravenöst) under omkring 1 timme. Detta utförs av din läkare eller en sköterska, som också kommer att övervaka dig under denna tid. Du behöver inte läggas in på sjukhus för att få MEPACT. Det kan också administreras till en öppenvårdspatient.

Om du använt för stor mängd av MEPACT

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

Om du slutar använda MEPACT

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

4. Eventuella biverkningar

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

De flesta patienter drabbas av frossbrytningar, feber och trötthet, framför allt under den första administreringen av MEPACT. Dessa biverkningar är vanligtvis lindriga till måttliga och övergående och de kan vanligtvis behandlas av din läkare, till exempel med paracetamol mot feber. Användandet av MEPACT samtidigt med kemoterapi kan ofta orsaka magproblem såsom illamående, kräkningar och förlorad aptit.

Kontakta **omedelbart** din läkare

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

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

- feber, skakningar/skälvnningar, svaghet, trötthet eller allmänt obehag
- illamående och/eller kräkningar, diarré eller förstoppning
- huvudvärk eller yrsel
- snabba hjärtslag
- högt blodtryck eller lågt blodtryck
- ingen matlust
- svettning
- smärta, däribland allmän smärta, smärta i muskler och/eller leder samt smärta i rygg, bröstorg, buk, armar eller ben
- hosta, andningssvårigheter eller snabb andning
- låg kroppstemperatur
- lågt antal röda blodkroppar.

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

- blåfärgning av vävnader såsom hud eller tandkött på grund av för lite syre
- märkbar ökning av hjärtslagens frekvens eller kraft
- svullnad i armar eller ben eller annan svullnad
- obehag i bröstkorgen
- magbesvär, minskad aptit eller viktförlust
- rodnad, svullnad, infektion eller annan lokal reaktion på injektionsstället
- hudutslag eller rodnad, hudinflammation, klåda, torr hud, blekhet eller övergående rodnad
- inflammation i hud, senor, muskler eller likartade vävnader som ger stöd åt kroppen
- inflammation i en ven
- smärta i övre delen av buken eller bröstkorgsväggen, uppsvälld eller smärtande buk, matsmältningsbesvär eller smärtor i levern
- annan smärta, däribland smärtor i nacke, skuldror, ljumskar, skelett eller strupe, smärtor efter en operation
- kramper eller stelhet i muskler
- frusenhet
- trötthetskänsla, dåsighet eller sömnlighet
- brännande, stickande/svidande känsla, minskad känslighet för sinnesförmimmelser, eller känner sinnesförmimmelser utan stimulans
- ofrivilliga skakningar
- uttorkning
- låg kaliumkoncentration i blodet
- slemhinneinflammation
- täppt eller inflammerad näsa, hals eller bihålor
- infektioner i de övre luftvägarna (såsom förkylning) eller urinvägarna (såsom blåskatarr).
- allmän infektion
- *Herpes simplex* (virus)-infektion
- produktiv hosta (slemhosta), väsande andning eller ansträngd andning eller försämrad andfäddhet
- blodspottning eller näsblod
- vätska i brösthålan
- blod i urinen, svårigheter eller smärtor vid urinering eller täta urineringar.
- sömnsvårigheter, depression, ångest eller förvirring
- yrsel
- öronringning
- dimsyn
- håravfall
- svår, smärtsam menstruation
- hörsel förlust
- lågt antal vita blodkroppar med eller utan feber, lågt antal blodplättar.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- onormal vätskeansamling runt hjärtat (hjärtsäcksutgjutning).

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur MEPACT ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnad injektionsflaska

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

Färdigberedd suspension

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

Använd inte detta läkemedel om det finns synliga tecken på försämringar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

MEPACT levereras i en kartong som innehåller

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

Innehavare av godkännande för försäljning

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Frankrike

Tillverkare:

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för beredning av MEPACT för intravenös infusion

Material som medföljer varje förpackning -

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

Material som behövs men inte medföljer -

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

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

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

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



Bild 1

7. Natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) för injektion ska tillsättas i injektionsflaskan genom långsam, bestämd nedtryckning av sprutkolven. **Filtret och sprutan får inte avlägsnas från injektionsflaskan.**
8. Injektionsflaskan ska stå orörd i 1 minut för att säkerställa fullständig hydratisering av den torra substansen.
9. **Injektionsflaskan ska därefter skakas kraftigt i 1 minut med fastsatt filter och spruta.** Under denna tid bildas liposomerna spontant (bild 2).



Bild 2

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

Volym som ska dras upp = [12,5 x beräknad dos (mg)] ml

För bekvämlighetens skull tillhandahålls följande konkordanstabell:

Dos	Volym
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Bild 3

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



Bild 4

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.