

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MEPACT 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 4 mg de mifamurtide*.

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre ou agglomérat homogène de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose de mifamurtide recommandée pour l'ensemble des patients est de 2 mg/m² de surface corporelle. Elle doit être administrée en tant que traitement adjuvant après l'exérèse: deux fois par semaine à 3 jours d'intervalle minimum pendant 12 semaines, puis une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires, soit un total de 48 perfusions en 36 semaines.

Populations particulières

Adultes > 30 ans

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

Insuffisance rénale ou hépatique

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

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

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

Population pédiatrique < 2 ans

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

Mode d'administration

MEPACT est administré par perfusion intraveineuse sur une période d'1 heure.

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

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

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Détresse respiratoire

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

Neutropénie

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

Réaction inflammatoire

L'association du mifamurtide à des signes de réaction inflammatoire prononcée, notamment de péricardite et de pleurite, a été peu fréquente. Le médicament doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, de maladie inflammatoire ou d'autres

maladies du collagène. Pendant l'administration de mifamurtide, des signes ou symptômes inhabituels doivent être recherchés, par exemple une arthrite ou une synovite, évocateurs de réactions inflammatoires incontrôlées.

Maladies cardiovasculaires

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

Réactions allergiques

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

Toxicité gastro-intestinale

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

MEPACT contient du sodium

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon.

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

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

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

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

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

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

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

transcription du cytochrome P450 dans les cultures primaires d'hépatocytes humains fraîchement isolés. Par conséquent, le mifamurtide ne devrait pas interagir avec le métabolisme de substances qui sont des substrats du cytochrome P450 hépatique.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

MEPACT a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les effets indésirables étourdissement, vertige, fatigue et flou visuel ont été rapportés très fréquemment ou fréquemment lors d'un traitement par mifamurtide.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le mifamurtide a été étudié en monothérapie chez 248 patients atteints de tumeurs malignes à un stade essentiellement avancé dans le cadre d'études cliniques de phase I et II à un seul bras au stade initial. Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants: frissons, fièvre, fatigue, nausée, tachycardie et céphalées. Plusieurs des effets indésirables très couramment rapportés, et présentés dans le tableau récapitulatif suivant, sont considérés comme étant associés au mécanisme d'action du mifamurtide (voir le tableau 1). La plupart des effets indésirables rapportés étaient légers ou modérés.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies d'après la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Sepsie, Cellulite, Rhino-pharyngite, Infection au point d'insertion du cathéter, Infection des voies respiratoires supérieures, Infection urinaires, Pharyngite, Infection à <i>Herpes simplex</i>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquent	Douleur cancéreuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie
	Fréquent	Leucopénie, Thrombocytopénie, Granulocytopénie, Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie
	Fréquent	Déshydratation, Hypokaliémie, Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	État confusionnel, Dépression, Insomnie, Anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, Étourdissement
	Fréquent	Paresthésie, Hypoesthésie, Tremblement, Somnolence, Léthargie
Affections oculaires	Fréquent	Flou visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges, Acouphène, Perte de l'audition
Affections cardiaques	Très fréquent	Tachycardie
	Fréquent	Cyanose, Palpitations
	Fréquence indéterminée	Épanchement péricardique
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension, Hypotension
	Fréquent	Phlébite, Bouffées congestives, Pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, Tachypnée, Toux
	Fréquent	Épanchement pleural, Dyspnée exacerbée, Toux productive, Hémoptysie, Respiration sifflante, Épistaxis, Dyspnée d'effort, Congestion des sinus, Congestion nasale, Douleur pharyngolaryngée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements, Diarrhée, Constipation, Douleur abdominale, Nausée
	Fréquent	Douleur abdominale haute, Dyspepsie, Distension abdominale, Douleur abdominale basse
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatalgie

Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hyperhidrose
	Fréquent	Éruption cutanée, Prurit, Érythème, Alopécie, Sécheresse cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgie, Arthralgie, Dorsalgie, Douleur des extrémités
	Fréquent	Spasmes musculaires, Douleur cervicale, Douleur de l'aîne, Douleur osseuse, Douleur d'épaule, Douleur de la paroi thoracique, Rigidité musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Hématurie, Dysurie, Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre, Frissons, Fatigue, Hypothermie, Douleur, Malaise, Asthénie, Douleur thoracique
	Fréquent	Œdème périphérique, Œdème, Mucosite, Érythème au point d'injection, Réaction au point d'injection, Douleur au point d'insertion du cathéter, Gêne thoracique, Sensibilité au froid
Investigations	Fréquent	Perte de poids
Actes médicaux et chirurgicaux	Fréquent	Douleur après intervention

Description de certains effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

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

Affections du système nerveux

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe

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

Un pourcentage plus élevé de perte auditive objective et subjective a été observé en général chez les patients ayant reçu MEPACT en association avec une chimiothérapie (respectivement 12 % et 4 %) dans l'étude de phase III (voir la rubrique 5.1 pour la description de l'étude) par rapport aux patients ayant reçu une chimiothérapie seule (7 % et 1 %). Tous les patients ont reçu une dose totale de cisplatine de 480 mg/m² dans le cadre de leur chimiothérapie d'induction (néoadjuvante) et/ou d'entretien (adjuvante).

Affections cardiaques et vasculaires

Une tachycardie légère à modérée (50 %), une hypertension (26 %) et une hypotension (29 %) ont été très fréquemment observées dans des études non contrôlées portant sur le mifamurtide. Un épisode grave de thrombose subaiguë a été rapporté dans de premières études; cependant, aucun épisode cardiaque grave n'a été associé au mifamurtide dans une vaste étude contrôlée randomisée (voir la rubrique 4.4).

Affections respiratoires

Des troubles respiratoires, notamment la dyspnée (21 %), la toux (18 %) et la tachypnée (13 %), sont très fréquemment rapportés. Par ailleurs, dans une étude de phase II, 2 patients ayant un asthme préexistant ont présenté une détresse respiratoire légère à modérée associée au traitement par MEPACT.

Affections gastro-intestinales

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

Investigations

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

Affections du système immunitaire

Dans une étude de phase I, un cas de réaction allergique sévère a été rapporté suite à la première perfusion de mifamurtide à la dose de 6 mg/m². Chez ce patient, il a été observé des tremblements, frissons, fièvre, nausées, vomissements, toux incontrôlable, essoufflement, cyanose des lèvres, étourdissement, faiblesse, hypotension, tachycardie, hypertension et hypothermie ayant conduit à

l'interruption de l'étude. Un cas de réaction allergique de grade 4 (hypertension) nécessitant une hospitalisation a également été rapporté lors de l'étude de phase III (voir la rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

La dose maximale tolérée était de 4 à 6 mg/m² dans les études de phase I, avec une grande variabilité d'effets indésirables. Les signes et symptômes associés aux doses élevées et/ou limitant la posologie n'engagent pas le pronostic vital, et incluent la fièvre, les frissons, la fatigue, la nausée, les vomissements, les céphalées et l'hypo- ou l'hypertension.

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

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

monocytes et macrophages entraîne une activité antitumorale chez l'animal et l'être humain n'est pas encore connu.

Efficacité et sécurité clinique

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

Dans une étude randomisée de phase III menée sur 678 patients (tranche d'âge de 1,4 à 30,6 ans) souffrant d'un ostéosarcome de haut grade nouvellement diagnostiqué, l'association de mifamurtide en tant qu'adjuvant à une chimiothérapie (à base de cisplatine ou de doxorubicine et de méthotrexate avec ou sans ifosfamide) a entraîné une augmentation significative de la survie globale à 6 ans et une diminution relative du risque de décès de 28 % ($p = 0,0313$, risque relatif = 0,72 [intervalles de confiance de 95 % : 0,53, 0,97]).

Population pédiatrique

Selon la prévalence de la maladie, des enfants et des jeunes adultes ont été étudiés dans le cadre de l'essai pivot. Cependant, aucune analyse de sous-groupes relative à l'efficacité n'est disponible chez les patients de moins de 18 ans et de 18 ans et plus.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique de mifamurtide a été étudié chez des adultes sains traités par perfusion intraveineuse de 4 mg et chez des patients pédiatriques et adultes atteints d'ostéosarcome traités par perfusion intraveineuse de 2 mg/m².

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

Chez 28 patients âgés de 6 à 39 ans et atteints d'ostéosarcome, les concentrations de mifamurtide total sériques (liposomal et libre) ont diminué rapidement avec une demi-vie moyenne de $2,04 \pm 0,456$ heures. La clairance et la demi-vie normalisées en fonction de la surface corporelle étaient similaires dans les tranches d'âge et conformes à celles déterminées chez des adultes sains, justifiant la dose recommandée de 2 mg/m².

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

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

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

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Des données extraites d'une étude menée durant six mois chez le chien, au cours de laquelle ont été administrées, par voie intraveineuse, des doses quotidiennes de mifamurtide allant jusqu'à 0,5 mg/kg (10 mg/m^2), indiquent une marge de sécurité pour l'exposition cumulative de 8 à 19 fois quant à la toxicité manifeste pour la dose clinique prévue chez l'homme. Les principaux effets toxiques associés à ces doses quotidiennes de mifamurtide élevées et cumulatives sont essentiellement des effets pharmacologiques exacerbés: pyrexie, signes d'une réaction inflammatoire prononcée se manifestant par une synovite, bronchopneumonie, péricardite et nécrose inflammatoire du foie et de la moelle osseuse. Les effets suivants ont également été observés: hémorragie et allongement des temps de coagulation, infarctus, changements

morphologiques de la paroi des petites artères, œdème et congestion du système nerveux central, effets cardiaques mineurs, et hyponatrémie légère. Le mifamurtide n'est pas mutagène et n'a entraîné aucun effet tératogène chez le rat et le lapin. Des effets embryotoxiques sont observés à des doses correspondant à celles de la toxicité maternelle.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon de poudre non ouvert

3 ans

Suspension reconstituée

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

Du point de vue microbiologique, un usage immédiat est recommandé. Si la suspension reconstituée, filtrée et diluée avant usage n'est pas utilisée immédiatement, les conditions et délais de conservation du produit reconstitué ne doivent pas dépasser 6 heures à 25 °C.

Ne pas réfrigérer ni congeler la solution.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Chaque boîte contient 1 flacon et 1 filtre stérile, non pyrogène, à usage unique, pour MEPACT fourni dans une plaquette thermoformée en PVC.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

La suspension pour perfusion reconstituée, filtrée et diluée est une suspension liposomale opaque homogène, de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles, de mousse et de dépôts lipidiques.

Instructions pour la préparation de MEPACT pour injection par voie intraveineuse

Matériel fourni dans chaque emballage:

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

Matériel nécessaire mais non fourni:

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

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

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

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

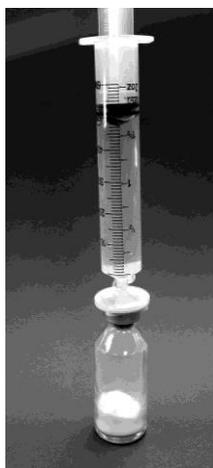


Figure 1

7. Injecter la solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection dans le flacon en pressant lentement et fermement le piston de la seringue. **Le filtre et la seringue ne peuvent pas être retirés du flacon.**
8. Ne pas manipuler le flacon pendant 1 minute afin de garantir la dissolution complète de la substance lyophilisée.
9. **Ensuite, secouer le flacon vigoureusement pendant 1 minute tout en maintenant le filtre et la seringue attachés.** Pendant cette étape, les liposomes se forment spontanément (figure 2).

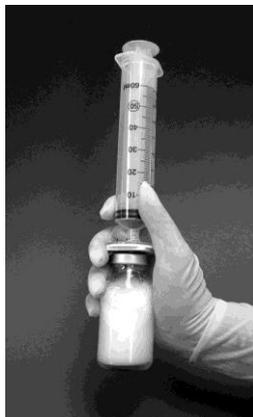


Figure 2

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

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

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

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



Figure 3

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



Figure 4

12. Agiter la poche délicatement pour mélanger la solution.
13. Indiquer l'identifiant du patient, l'heure et la date sur l'étiquette de la poche contenant la suspension liposomale reconstituée, filtrée et diluée.
14. La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 6 heures à température ambiante (approximativement entre 20 et 25 °C).
15. Du point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les conditions et délais de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et le produit ne doit pas être conservé pendant plus de 6 heures à température ambiante.
16. Compte tenu de la nature liposomale du produit, l'utilisation d'un kit de perfusion avec un filtre en ligne pendant l'administration n'est pas recommandée.
17. La suspension liposomale est injectée par voie intraveineuse pendant environ 1 heure.

Pas d'exigences d'élimination particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
France

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

EU/1/08/502/001

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

Date de première autorisation: 6 Mars 2009
Date de dernier renouvellement: 20 février 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

Les exigences relatives à la soumission de rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MEPACT 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
mifamurtide

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
Emballage contenant 1 flacon de poudre, 1 filtre stérile

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
France

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

EU/1/08/502/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MEPACT 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
mifamurtide

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
4 mg de mifamurtide

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
France

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

EU/1/08/502/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

MEPACT 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion mifamurtide

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

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

Que contient cette notice ?

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

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

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

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

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

N'utilisez jamais MEPACT:

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre MEPACT:

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

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

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

Enfants

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

Autres médicaments et MEPACT

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

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

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

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

MEPACT n'a pas été évalué chez la femme enceinte. Par conséquent, MEPACT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez la femme en âge de procréer ne prenant pas de contraception efficace. Utilisez une contraception efficace en cas de traitement avec MEPACT.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

MEPACT contient du sodium.

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon et est donc essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre MEPACT

Posologie et durée du traitement

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

La dose recommandée de MEPACT est de 2 mg de mifamurtide/m² de surface corporelle. Il doit être administré deux fois par semaine (au moins à trois jours d'intervalle) pendant les 12 premières semaines, puis une fois par semaine, pendant 24 semaines supplémentaires.

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

Comment MEPACT est-il administré

La poudre lyophilisée doit être reconstituée en une suspension liquide, filtrée au moyen du filtre fourni, puis diluée avant toute administration. MEPACT est ensuite injecté par perfusion directement dans votre veine (administration intraveineuse) pendant environ 1 heure. Cette procédure est réalisée par votre médecin ou une infirmière, qui contrôlera également votre état de santé pendant toute la durée de l'administration. Vous ne devez pas être hospitalisé pour recevoir MEPACT. Le médicament peut également être administré chez des patients en consultation externe.

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

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

Si vous arrêtez de prendre MEPACT

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

Contactez votre médecin **immédiatement**:

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

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

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

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

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

- perte de l'ouïe
- faible nombre de globules blancs avec ou sans fièvre, faible nombre de plaquettes

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- accumulation anormale de liquide autour du cœur (épanchement péricardique)

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver MEPACT

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après « EXP ».

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert

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

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

Suspension reconstituée

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

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient MEPACT

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

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

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

MEPACT est fourni dans une boîte qui contient

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:

Takeda France SAS
112 avenue Kléber

75116 Paris
France

Fabricant:

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такедa България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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

Instructions pour la préparation de MEPACT pour injection par voie intraveineuse

Matériel fourni dans chaque emballage -

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

Matériel nécessaire mais non fourni -

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

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

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

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



Figure 1

7. Injecter la solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection dans le flacon en pressant lentement et fermement le piston de la seringue. **Le filtre et la seringue ne peuvent pas être retirés du flacon.**
8. Ne pas manipuler le flacon pendant 1 minute afin de garantir la dissolution complète de la substance lyophilisée.
9. **Ensuite, secouer le flacon vigoureusement pendant 1 minute tout en maintenant le filtre et la seringue attachés.** Pendant cette étape, les liposomes se forment spontanément (figure 2).



Figure 2

10. Retourner le flacon, puis extraire la dose souhaitée en tirant lentement le piston de la seringue (figure 3). Chaque mL de suspension reconstituée contient 0,08 mg de mifamurtide. Le

volume de suspension à extraire pour obtenir les quantités posologiques est calculé comme suit:

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

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

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



Figure 3

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

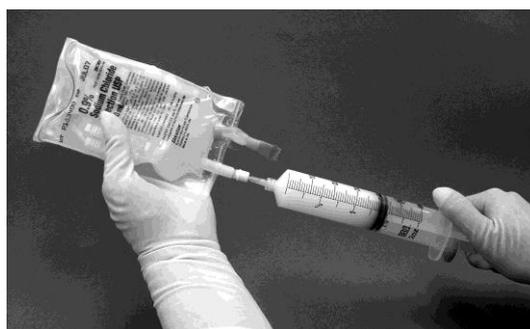


Figure 4

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

Pas d'exigences d'élimination particulières.