

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEPACT 4 mg polvere per concentrato per dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 4 mg di mifamurtide*.

Una volta ricostituito, ogni mL di sospensione nel flaconcino contiene 0,08 mg di mifamurtide.

*omologo interamente sintetico di un componente della parete cellulare di *Mycobacterium sp.*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per dispersione per infusione.

Polvere o polvere compattata omogenea di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MEPACT è indicato nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti per il trattamento dell'osteosarcoma non metastatico ad alto grado resecabile in seguito a resezione chirurgica macroscopicamente completa. Il medicinale viene utilizzato in associazione alla chemioterapia postoperatoria con più agenti. La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in studi condotti su pazienti di età compresa tra 2 e 30 anni al momento della diagnosi iniziale (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con mifamurtide deve essere avviato e tenuto sotto controllo da uno specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'osteosarcoma.

Posologia

La dose raccomandata di mifamurtide per tutti i pazienti è 2 mg/m² di area di superficie corporea. Il medicinale deve essere somministrato come terapia adiuvante in seguito a resezione: due volte alla settimana ad almeno 3 giorni di distanza l'una dall'altra per 12 settimane, per poi passare a trattamenti una volta alla settimana per altre 24 settimane, per un totale di 48 infusioni in 36 settimane.

Popolazioni speciali

Adulti di età superiore a 30 anni

Gli studi sull'osteosarcoma non comprendevano pazienti di età superiore a 65 anni. Lo studio randomizzato di fase III ha incluso soltanto pazienti di età fino a 30 anni. Pertanto, non vi sono sufficienti dati per raccomandare l'uso di MEPACT in pazienti di età superiore a 30 anni.

Compromissione renale o epatica

La compromissione da lieve a moderata della funzionalità renale (clearance della creatinina (CrCL) \geq 30 mL/min) o della funzionalità epatica (classe Child-Pugh A o B) non ha effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di mifamurtide; pertanto, non sono richiesti aggiustamenti della dose per questi pazienti. Tuttavia, dato che la variabilità della farmacocinetica di

mifamurtide è maggiore nei soggetti con compromissione moderata della funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2), ed i dati sulla sicurezza sono limitati nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica si raccomanda di procedere con cautela quando mifamurtide viene somministrato a pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica.

Poiché non sono disponibili dati di farmacocinetica su mifamurtide in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, si raccomanda di procedere con cautela quando mifamurtide viene somministrato a questi pazienti.

Si raccomanda il continuo monitoraggio della funzione renale ed epatica se MEPACT viene usato oltre il termine della chemioterapia fino al completamento del trattamento.

Popolazione pediatrica di età inferiore a 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di mifamurtide nei bambini da 0 a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

MEPACT viene somministrato per infusione intravenosa per un'ora.

MEPACT **non deve** essere somministrato con iniezione in bolo.

Per ulteriori istruzioni sulla ricostituzione, sulla filtrazione utilizzando il filtro fornito e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante con ciclosporina o altri inibitori della calcineurina (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei ad alto dosaggio (FANS, inibitori della ciclossigenasi) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Insufficienza respiratoria

Nei pazienti con anamnesi di asma o altra pneumopatia cronica ostruttiva, bisogna considerare la somministrazione di broncodilatatori come prevenzione. Due pazienti con asma preesistente hanno sviluppato insufficienza respiratoria di grado tra lieve e moderato associata al trattamento (vedere paragrafo 4.8). Se si sviluppa una reazione respiratoria di grado severo, la somministrazione di mifamurtide deve essere interrotta e deve essere avviata una terapia adeguata.

Neutropenia

La somministrazione di mifamurtide è stata comunemente associata a neutropenia transitoria, di solito quando il medicinale viene usato in associazione alla chemioterapia. Episodi di febbre neutropenica devono essere tenuti sotto controllo e sottoposti ad una terapia adeguata. Mifamurtide può essere somministrato durante i periodi di neutropenia, ma la conseguente febbre attribuita al trattamento deve essere tenuta rigorosamente sotto controllo. In caso di febbre o brividi persistenti per oltre 8 ore dopo la somministrazione di mifamurtide è necessario considerare la possibilità di sepsi.

Risposta infiammatoria

L'associazione tra mifamurtide e segni di marcata risposta infiammatoria, fra cui pericardite e pleurite, è stata non comune. Il medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con pregresse

malattie autoimmuni, infiammatorie o del collagene. Durante la somministrazione di mifamurtide, i pazienti devono essere tenuti sotto controllo per segni o sintomi insoliti, quali artrite o sinovite, che suggeriscono reazioni infiammatorie incontrollate.

Disturbi cardiovascolari

I pazienti con pregressa trombosi venosa, vasculite o disturbi cardiovascolari instabili devono essere tenuti attentamente sotto controllo durante la somministrazione di mifamurtide. Se i sintomi persistono e peggiorano, è necessario ritardare o sospendere la somministrazione. Negli animali, a dosaggi molto alti è stata osservata emorragia. Questi effetti non sono previsti alla posologia raccomandata ma si raccomanda comunque di tenere sotto controllo i parametri della coagulazione dopo la prima dose e ancora una volta dopo diverse dosi.

Reazioni allergiche

Al trattamento con mifamurtide sono state associate occasionali reazioni allergiche tra cui rash, fiato corto e ipertensione di grado 4 (vedere paragrafo 4.8). Può essere difficile distinguere le reazioni allergiche da risposte infiammatorie esagerate ma è necessario tenere sotto controllo i pazienti per segni di reazioni allergiche.

Tossicità gastrointestinale

Nausea, vomito e perdita d'appetito sono reazioni indesiderate molto comuni con mifamurtide (vedere paragrafo 4.8). La tossicità gastrointestinale può essere esacerbata se mifamurtide viene usato in associazione a chemioterapia ad alto dosaggio con più agenti ed è stata associata ad un aumento del ricorso alla nutrizione parenterale.

MEPACT contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità di dosaggio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati condotti solo studi limitati sull'interazione di mifamurtide con la chemioterapia. Sebbene questi studi non siano conclusivi, non vi sono segni di interferenze di mifamurtide con gli effetti antitumorali della chemioterapia e viceversa.

Si raccomanda di differenziare gli orari di somministrazione di mifamurtide e doxorubicina o altri medicinali lipofili se utilizzati nello stesso regime chemioterapico.

L'uso di mifamurtide in concomitanza con ciclosporina o altri inibitori della calcineurina è controindicato in considerazione del loro ipotetico effetto sui macrofagi splenici e sulla funzione dei fagociti mononucleati (vedere paragrafo 4.3).

Inoltre, è stato dimostrato *in vitro* che i FANS (inibitori della ciclossigenasi) ad alto dosaggio possono bloccare l'effetto attivante dei macrofagi della mifamurtide liposomiale. Pertanto, l'uso dei FANS ad alto dosaggio è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Poiché la mifamurtide agisce attraverso la stimolazione del sistema immunitario, l'uso cronico o abituale di corticosteroidi deve essere evitato durante il trattamento con mifamurtide.

Studi di interazione *in vitro* hanno dimostrato che la mifamurtide liposomiale e non liposomiale non inibisce l'attività metabolica del citocromo P450 in microsomi epatici umani raggruppati. La mifamurtide liposomiale e non liposomiale non induce l'attività metabolica o la trascrizione del citocromo P450 in colture primarie di epatociti umani isolati a fresco. Non si prevede, pertanto, che la mifamurtide possa interagire con il metabolismo di sostanze che sono substrati del citocromo P450 epatico.

In un grande studio randomizzato controllato, mifamurtide usato alla dose e alla posologia raccomandata con altri medicinali dalle note tossicità renali (cisplatino, ifosfamide) o epatiche (metotressato ad alto dosaggio, ifosfamide) non esacerbava tali tossicità e non c'era alcuna necessità di modificare la dose di mifamurtide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'impiego della mifamurtide nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali sono insufficienti per valutare la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di mifamurtide non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di una contraccezione efficace.

Allattamento

Non è noto se mifamurtide viene escreta nel latte umano. L'escrezione di mifamurtide nel latte non è stata studiata negli animali. Una decisione sull'opportunità di continuare/interrompere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia deve essere presa tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con mifamurtide per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici sulla fertilità con mifamurtide (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MEPACT altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Capogiri, vertigini, affaticamento e visione offuscata sono risultati effetti indesiderati molto comuni o comuni del trattamento con mifamurtide.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mifamurtide è stato studiato come agente singolo in 248 pazienti con neoplasie maligne prevalentemente in stadio avanzato durante i primi studi clinici a braccio singolo di fase I e II. Le più frequenti reazioni avverse sono brividi, piressia, affaticamento, nausea, tachicardia e cefalea. Molte delle reazioni avverse segnalate come molto comuni e indicate nella seguente tabella riepilogativa si ritengono associate al meccanismo d'azione della mifamurtide (vedere Tabella 1). Questi eventi erano per la maggior parte segnalati come lievi o moderati.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi e frequenza. Le classi di frequenza sono stabilite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazione avversa (termine preferito)
Infezioni e infestazioni	Comune	Sepsi, Cellulite, Infiammazione del rinofaringe, Infezione della sede del catetere, Infezioni delle vie respiratorie superiori, Infezioni delle vie urinarie, Faringite, Infezione da <i>Herpes simplex</i>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Dolore neoplastico
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
	Comune	Leucopenia, Trombocitopenia, Granulocitopenia, Neutropenia febbrile
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Anoressia
	Comune	Disidratazione, Ipotassiemia, Riduzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Stato confusionale, Depressione, Insonnia, Ansia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea, Capogiro
	Comune	Parestesia, Ipoestesia, Tremore, Sonnolenza, Letargia
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini, Acufeni, Perdita dell'udito
Patologie cardiache	Molto comune	Tachicardia
	Comune	Cianosi, Palpitazioni
	Non nota	Versamento pericardico
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione, Ipotensione
	Comune	Flebite, Flushing, Pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dispnea, Tachipnea, Tosse
	Comune	Versamento pleurico, Esacerbazione della dispnea, Tosse produttiva, Emottisi, Respiro sibilante, Epistassi, Dispnea da sforzo, Congestione sinusale, Congestione nasale, Dolore faringolaringeo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, Diarrea, Stitichezza, Dolore addominale, Nausea
	Comune	Dolore addominale superiore, Dispepsia, Distensione addominale, Dolore addominale inferiore
Patologie epatobiliari	Comune	Dolore epatico

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazione avversa (termine preferito)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Iperidrosi
	Comune	Rash, Prurito, Eritema, Alopecia, cute secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia, Artralgia, Dolore al dorso, Dolore agli arti
	Comune	Spasmi muscolari, Dolore al collo, Dolore all'inguine, Dolore alle ossa, Dolore alle spalle, Dolore della parete toracica, Rigidità muscolo scheletrica
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria, Disuria, Pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Dismenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Febbre, Brividi, Spossatezza, Ipotermia, Dolore, Malessere, Astenia, Dolore toracico
	Comune	Edema periferico, Edema, Infiammazione della mucosa, Eritema della sede d'infusione, Reazione della sede d'infusione, Dolore nella sede del catetere, Disturbi toracici, Sensazione di freddo
Esami diagnostici	Comune	Perdita di peso
Procedure mediche e chirurgiche	Comune	Dolore post-procedurale

Descrizione delle reazioni avverse selezionate:

Patologie del sistema emolinfopoietico

L'anemia è stata riportata molto comunemente quando mifamurtide viene usato in associazione ad agenti chemioterapici. In uno studio controllato randomizzato, l'incidenza di neoplasia maligna mieloide (leucemia mieloide acuta/sindrome mielodisplastica) nei pazienti che ricevevano MEPACT più chemioterapia era la stessa dei pazienti che ricevevano solo chemioterapia (2,1%).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

L'anoressia (21%) era segnalata molto comunemente negli studi di fase I e II di mifamurtide.

Patologie del sistema nervoso

Coerentemente con altri sintomi generalizzati, i disturbi molto comuni a carico del sistema nervoso erano cefalea (50%) e capogiro (17%). Nello studio di fase III, un paziente ha presentato 2 episodi epilettici di grado 4 durante il trattamento in studio con chemioterapia e mifamurtide. Il secondo episodio ha comportato crisi multiple di grande male nel corso dei giorni. Il trattamento con mifamurtide è stato continuato per il resto dello studio senza ricomparsa di crisi.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Anche se la perdita dell'udito può essere attribuibile alla chemioterapia ototossica, come il cisplatino, non è chiaro se MEPACT in associazione alla chemioterapia con più agenti può aumentare la perdita dell'udito.

Un'elevata percentuale di perdita di udito oggettiva e soggettiva è stata osservata in particolare nei pazienti trattati con MEPACT e chemioterapia (rispettivamente 12% e 4%) nello studio di fase III (vedere paragrafo 5.1 per una descrizione dello studio) rispetto a quei pazienti trattati solo con chemioterapia (7% e 1%). A tutti i pazienti è stata somministrata una dose complessiva di cisplatino di 480 mg/m² nell'ambito del loro regime chemioterapico di induzione (neoadiuvante) e/o di mantenimento (adiuvante).

Disturbi cardiovascolari

Tachicardia tra lieve e moderata (50%), ipertensione (26%) e ipotensione (29%) venivano molto comunemente segnalate in studi non controllati su mifamurtide. Un evento serio di trombosi subacuta è stato segnalato nei primi studi ma nessun evento cardiaco serio veniva associato a mifamurtide in un grande studio controllato randomizzato (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi respiratori

Disturbi respiratori, tra cui dispnea (21%), tosse (18%) e tachipnea (13%) venivano segnalati molto comunemente e 2 pazienti con asma preesistente sviluppavano insufficienza respiratoria tra lieve e moderata associata al trattamento con MEPACT in uno studio di fase II.

Patologie gastrointestinali

Disturbi gastrointestinali venivano frequentemente associati alla somministrazione di mifamurtide, tra cui nausea (57%) e vomito (44%) in circa la metà dei pazienti, stitichezza (17%), diarrea (13%) e dolore addominale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e sottocutanee

L'iperidrosi (11%) era molto comune nei pazienti trattati con mifamurtide in studi non controllati.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Dolore di lieve entità era molto comune nei pazienti che ricevevano mifamurtide, tra cui mialgia (31%), mal di schiena (15%), dolore agli arti (12%) e artralgia (10%).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

La maggior parte dei pazienti manifesta brividi (89%), febbre (85%) e affaticamento (53%). Tali effetti sono generalmente tra lievi e moderati, di natura transitoria e in genere rispondono ad una terapia palliativa (ad es. paracetamolo per la febbre). Altri sintomi generalizzati, generalmente tra lievi e moderati e molto comuni, comprendevano ipotermia (23%), malessere (13%), dolore (15%), astenia (13%) e dolore toracico (11%). Edema, disturbi toracici, reazioni locali nella sede d'infusione o del catetere e sensazione di freddo venivano segnalati con una frequenza inferiore in questi pazienti, per lo più con malattia maligna in fase tardiva.

Esami diagnostici

In uno studio di fase II un paziente con osteosarcoma che aveva elevati livelli di creatinina all'arruolamento, ha mostrato aumento dell'azotemia e della creatininemia associato all'uso di mifamurtide.

Disordini del sistema immunitario

In uno studio di fase I vi fu un caso riferito di severa reazione allergica verificatosi dopo la prima infusione di mifamurtide alla dose di 6 mg/m². Il paziente ha presentato tremori, brividi, febbre, nausea, vomito, tosse incontrollabile, dispnea, labbra cianotiche, capogiro, debolezza, ipotensione, tachicardia, ipertensione ed ipotermia che hanno dato luogo all'interruzione dello studio. Vi è stato anche un caso riferito di reazione allergica di grado 4 (ipertensione) che ha richiesto l'ospedalizzazione nello studio di fase III (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata negli studi di fase I era 4-6 mg/m² con un'alta variabilità di reazioni avverse. Segni e sintomi associati a dosi più alte e/o dose-limitanti non erano potenzialmente fatali e comprendevano febbre, brividi, affaticamento, nausea, vomito, cefalea e ipo- o ipertensione.

Un volontario sano adulto ha ricevuto per errore una singola dose di 6,96 mg di mifamurtide e ha avuto un episodio di ipotensione ortostatica reversibile correlato al trattamento.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di avviare un'adeguata terapia di sostegno. Le misure di supporto dovrebbero basarsi su linee guida istituzionali e sui sintomi clinici osservati. Tra gli esempi si annoverano il paracetamolo per febbre, brividi e mal di testa e gli antiemetici (diversi dagli steroidi) per nausea e vomito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, altri immunostimolanti, codice ATC: L03AX15

Meccanismo d'azione

La mifamurtide (muramil tripeptide fosfatidil etanolamina, MTP-PE) è un derivato pienamente sintetico del muramil dipeptide (MDP), il più piccolo componente presente in natura della parete cellulare di *Mycobacterium sp.* con azione immunostimolante. I suoi effetti immunostimolanti sono analoghi a quelli del MPD naturale. MEPACT è una formulazione liposomiale realizzata specificamente per raggiungere in vivo i macrofagi mediante infusione endovenosa.

MTP-PE è un legante specifico di NOD2, un recettore riscontrato soprattutto nei monociti, nelle cellule dendritiche e nei macrofagi. MTP-PE è un potente attivatore di monociti e macrofagi. L'attivazione dei macrofagi umani da parte di mifamurtide è associata alla produzione di citochine, compreso il fattore di necrosi tumorale (TNF- α), interleuchina-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8, ed IL-12 e molecole d'adesione, compreso l'antigene-1 associato alla funzione dei linfociti (LFA-1) e la molecola-1 d'adesione intercellulare (ICAM-1). I monociti umani trattati *in vitro* hanno ucciso cellule tumorali allogeniche e autologhe (compresi melanoma, carcinoma ovarico, intestinale e renale), ma non hanno avuto alcuna tossicità verso le cellule normali.

La somministrazione *in vivo* di mifamurtide ha causato l'inibizione della crescita dei tumori nei modelli di ratti e topi di metastasi ai polmoni, cancro alla pelle e al fegato e fibrosarcoma. Un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da malattia è stato dimostrato anche nella cura dell'osteosarcoma e dell'emangiosarcoma nei cani con mifamurtide come terapia adiuvante. Il meccanismo esatto mediante cui l'attivazione di mifamurtide dei monociti e dei macrofagi cagiona un'attività antitumorale negli animali e negli esseri umani non è ancora noto.

Efficacia e sicurezza clinica

Il profilo di sicurezza della mifamurtide liposomiale è stato studiato in più di 700 pazienti con vari tipi e stadi di cancro e in 21 soggetti adulti sani (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 678 pazienti (fascia di età compresa tra 1,4 e 30,6 anni) con nuova diagnosi di osteosarcoma resecabile ad alto grado, l'aggiunta di mifamurtide adiuvante alla chemioterapia (doxorubicina cisplatino e metotressato con o senza ifosfamide), ha determinato un aumento significativo della sopravvivenza complessiva a 6 anni e una riduzione

relativa del rischio di decesso del 28% ($p = 0,0313$, rapporto tra i rischi (HR) = 0,72 [95% intervallo di confidenza (CI): 0,53-0,97]).

Popolazione pediatrica

In base alla prevalenza della malattia, bambini e giovani adulti sono stati oggetto di studio nella sperimentazione pivotale. Tuttavia, non sono disponibili analisi specifiche di sottogruppo per i pazienti di età < 18 anni e per i pazienti di età ≥ 18 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di mifamurtide è stata caratterizzata in soggetti sani in età adulta dopo infusione di 4 mg per via endovenosa ed in pazienti sia in età pediatrica che adulta con osteosarcoma dopo infusione di 2 mg/m² per via endovenosa.

In 21 soggetti adulti sani, mifamurtide veniva rapidamente eliminata dal siero (minuti), con un'emivita di $2,05 \pm 0,40$ ore e conseguenti concentrazioni sieriche molto basse di mifamurtide totale (liposomiale e libera). La media dell'area sotto la curva (AUC) era di $17,0 \pm 4,86$ nM/ora e la C_{max} (concentrazione massima) era di $15,7 \pm 3,72$ nM.

In 28 pazienti con osteosarcoma aventi un'età da 6 a 39 anni le concentrazioni sieriche di mifamurtide totale (liposomiale e libera) sono diminuite rapidamente con un'emivita media di $2,04 \pm 0,456$ ore. La clearance normalizzata per area di superficie corporea e l'emivita erano simili a tutte le età e coerenti con quelle rilevate nei soggetti sani in età adulta, a supporto della dose raccomandata di 2 mg/m².

In uno studio separato in 14 pazienti, le curve concentrazione/tempo medie nel siero della mifamurtide totale e libera calcolate dopo la prima infusione di mifamurtide e dopo un'ultima infusione 11 o 12 settimane dopo, erano quasi sovrapponibili ed i valori medi dell'AUC della mifamurtide libera dopo la prima e l'ultima infusione erano simili. Questi dati indicano che, durante il periodo di trattamento, non si accumulavano né la mifamurtide totale né quella libera.

A 6 ore dall'iniezione di liposomi radiomarcanti contenenti 1 mg di mifamurtide, si riscontrava radioattività nel fegato, nella milza, nel rinofaringe, nella tiroide e, in misura inferiore, nel polmone. I liposomi venivano fagocitati dalle cellule del sistema reticoloendoteliale. In 2 pazienti su 4 con metastasi dei polmoni, la radioattività veniva associata a metastasi polmonari. Il metabolismo di MTP-PE liposomiale non è stato studiato nell'uomo.

Dopo iniezione di liposomi radiomarcanti contenenti mifamurtide, l'emivita media di materiale radiomarcato era bifasica con una fase α di circa 15 minuti ed un'emivita terminale di circa 18 ore.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

La farmacocinetica di una singola dose di 4 mg di mifamurtide dopo un'infusione per via endovenosa della durata di 1 ora è stata studiata in volontari adulti con compromissione della funzionalità renale di grado lieve ($n=9$) o moderato ($n=8$) ed in adulti sani con funzionalità renale normale di pari età, sesso e peso ($n=16$). Non è stato rilevato alcun effetto dell'insufficienza renale di grado lieve ($50 \text{ mL/min} \leq \text{clearance della creatinina [CLcr]} \leq 80 \text{ mL/min}$) o moderato ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$) sulla clearance di MTP-PE totale, rispetto ai soggetti adulti sani con funzionalità renale normale ($\text{CLcr} > 80 \text{ mL/min}$). Inoltre, l'esposizione sistemica con AUC da zero a infinito (AUC_{inf}) a MTP-PE libero (non associato a liposomi) nell'insufficienza renale lieve o moderata era simile a quella rilevata nei soggetti adulti sani con funzionalità renale normale.

Insufficienza epatica

La farmacocinetica di una singola dose di 4 mg di mifamurtide dopo un'infusione per via endovenosa della durata di 1 ora è stata studiata in volontari adulti con compromissione della funzionalità epatica

lieve (Child-Pugh classe A; n=9) o moderata (Child-Pugh classe B; n=8) ed in adulti sani con funzionalità epatica normale di pari età, sesso e peso (n=19). Non è stato rilevato alcun effetto della compromissione della funzionalità epatica di grado lieve sull'esposizione sistemica (AUC_{inf}) a MTP-PE totale. La compromissione della funzionalità epatica di grado moderato ha determinato un modesto incremento della AUC_{inf} di MTP-PE totale, con il rapporto fra le medie geometriche ponderato per i minimi quadrati (espressi in %) per la compromissione della funzionalità epatica di grado moderato rispetto al gruppo con funzionalità epatica normale pari al 119% (intervallo di confidenza [IC] al 90%: 94,1%-151%). La variabilità farmacocinetica era più elevata nel gruppo con compromissione della funzionalità epatica di grado moderato (il coefficiente di variazione nell'esposizione sistemica [AUC_{inf}] era pari al 50% rispetto a < 30% negli altri gruppi di funzionalità epatica).

L'emivita media di MTP-PE totale e libero nella compromissione della funzionalità epatica di grado lieve era rispettivamente pari a 2,02 ore e 1,99 ore, sovrapponibili a quella rilevata nei soggetti con funzionalità epatica normale (rispettivamente 2,15 ore e 2,26 ore). L'emivita media di MTP-PE totale e libero nella compromissione della funzionalità epatica di grado moderato era rispettivamente di 3,21 ore e 3,15 ore. Inoltre, la media geometrica dell' AUC_{inf} plasmatica di MTP-PE libero (non associato ai liposomi) nella compromissione della funzionalità epatica di grado lieve e moderato era del 47% più elevata dei valori corrispondenti nei gruppi appaiati con funzionalità epatica normale. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente significative, poiché la dose massima tollerata (4-6 mg/m²) di mifamurtide è pari a 2-3 volte la dose raccomandata (2 mg/m²).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In specie sensibili (coniglio e cane) la dose giornaliera più alta di mifamurtide liposomiale che non provocava effetti indesiderati era 0,1 mg/kg, corrispondente rispettivamente a 1,2 e 2 mg/m². Il livello senza effetti indesiderati di mifamurtide negli animali corrisponde approssimativamente alla dose raccomandata da 2 mg/m² nell'uomo.

I dati tratti da uno studio di sei mesi sui cani con iniezioni endovenose giornaliere di mifamurtide fino a 0,5 mg/kg (10 mg/m²) forniscono un margine di sicurezza per l'esposizione cumulativa da 8 a 19 volte per la tossicità manifesta per la dose clinica prevista per gli esseri umani. I principali effetti tossici associati a queste alte dosi giornaliere e cumulative di mifamurtide erano per lo più effetti farmacologici esagerati: febbre, segni di marcata risposta infiammatoria sotto forma di sinovite, broncopolmonite, pericardite e necrosi infiammatoria del fegato e del midollo osseo. Si osservavano, inoltre, i seguenti eventi: emorragia e prolungamento dei tempi di coagulazione, infarti, alterazioni morfologiche della parete delle piccole arterie, edema e congestione del sistema nervoso centrale, effetti cardiaci minori e leggera iponatriemia. Mifamurtide non si dimostrava mutageno né causava effetti teratogeni nei ratti e nei conigli. Effetti embriotossici venivano osservati solo a livelli tossici materni.

Non vi erano risultati di studi sulla tossicità generale che suggerissero effetti nocivi sugli organi riproduttivi maschili o femminili. Non sono stati condotti studi specifici sulla funzione riproduttiva, la tossicità perinatale e il potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC)
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sale monosodico (OOPS)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino di polvere non aperto

3 anni

Sospensione ricostituita

La stabilità fisica e chimica è stata dimostrata per 6 ore fino a 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, se ne raccomanda un uso immediato. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione della soluzione ricostituita, filtrata e diluita non devono essere superiori a 6 ore ad una temperatura di 25 °C. Non refrigerare o congelare la soluzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I da 50 mL con tappo in gomma butilica grigio, chiusura in alluminio e capsula flip off in plastica contenente 4 mg di mifamurtide.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino ed 1 filtro monouso, apirogeno, sterile per MEPACT fornito in un blister di PVC.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

MEPACT deve essere ricostituito, filtrato utilizzando il filtro fornito e ulteriormente diluito seguendo una tecnica asettica prima della somministrazione.

Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 50 mL di soluzione iniettabile sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Dopo la ricostituzione, ogni mL di sospensione nel flaconcino contiene 0,08 mg di mifamurtide. Il volume di sospensione ricostituito corrispondente alla dose calcolata è estratto mediante il filtro fornito ed è poi ulteriormente diluito con 50 mL aggiuntivi di soluzione per iniezione contenente 9 mg/mL (0,9%) di cloruro di sodio in base alle istruzioni dettagliate menzionate qui di seguito.

La sospensione per infusione ricostituita, filtrata e diluita è una sospensione liposomiale opaca e omogenea di colore tra bianco e biancastro, priva di particelle visibili, di schiuma e di masse lipidiche.

Istruzioni per la preparazione di MEPACT per infusione intravenosa

Materiale fornito in ciascuna confezione:

- MEPACT polvere per concentrato per dispersione per infusione (flaconcino)
- Filtro per MEPACT

Materiale richiesto ma non fornito:

- Soluzione iniettabile sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), sacca da 100 mL
- 1 siringa sterile monouso da 60 mL o 100 mL con *luer lock*
- 2 aghi sterili per iniezione di medio calibro (18)

Si raccomanda di ricostituire la sospensione liposomiale in una cabina a flusso laminare usando guanti sterili e seguendo una tecnica asettica.

Lasciare che la polvere liofilizzata raggiunga una temperatura compresa approssimativamente tra 20 °C e 25 °C prima della ricostituzione, della filtrazione mediante il filtro fornito e della diluizione. In genere ci vogliono circa 30 minuti.

1. Togliere la capsula del flaconcino e pulire il tappo con un tampone di alcool.
2. Togliere il filtro dalla confezione blister e il cappuccio dalla punta del filtro. Quindi, inserire con decisione la punta nel setto del flaconcino finché non raggiunge la posizione. Non togliere ancora il cappuccio del connettore *luer* del filtro.
3. Togliere dall'imballo la sacca della soluzione iniettabile di 100 mL sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), l'ago e la siringa (non forniti nella confezione).
4. Pulire con un tampone di alcool il punto della sacca della soluzione iniettabile sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) in cui si andrà ad inserire l'ago.
5. Con l'ago e la siringa, prelevare dalla sacca 50 mL di soluzione iniettabile sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
6. Dopo aver tolto l'ago dalla siringa, collegare la siringa al filtro aprendo il cappuccio del connettore *luer* del filtro (Figura 1).



Figura 1

7. Aggiungere la soluzione iniettabile sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) al flaconcino esercitando sullo stantuffo una pressione lenta e decisa. **Non staccare il filtro e la siringa dal flaconcino.**
8. Lasciar riposare il flaconcino in posizione verticale per 1 minuto al fine di assicurare un'accurata idratazione della sostanza secca.
9. **Quindi, agitare energicamente il flaconcino per 1 minuto senza staccare il filtro e la siringa.** Con questa operazione si formano spontaneamente i liposomi (Figura 2).



Figura 2

10. Prelevare la dose desiderata dal flaconcino capovolgendo il flaconcino e tirando lentamente all'indietro lo stantuffo della siringa (Figura 3). Ogni mL di sospensione ricostituita contiene 0,08 mg di mifamurtide. Il volume di sospensione da prelevare per le quantità di dosaggio si calcola come segue:

Volume da prelevare = [12,5 x dose calcolata (mg)] mL

Per praticità, fare riferimento alla seguente tabella di concordanza:

<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



Figura 3

11. Staccare, quindi, la siringa dal filtro e mettere un ago nuovo sulla siringa contenente la sospensione. Strofinare il sito di iniezione della sacca con un batuffolo imbevuto di alcool ed iniettare la sospensione contenuta nella siringa nella sacca originale che contiene i restanti 50 mL di soluzione per iniezione contenente 9 mg/mL (0,9%) di soluzione per iniezioni (Figura 4).

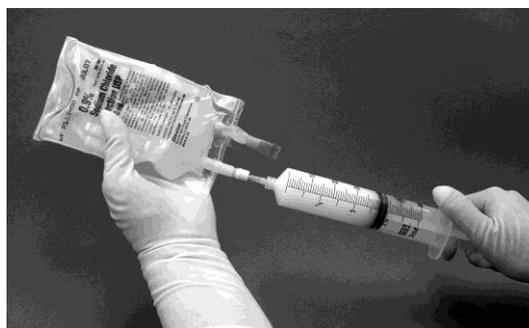


Figura 4

12. Ruotare delicatamente la sacca per miscelare la soluzione.
13. Aggiungere i dati identificativi del paziente, la data e l'ora sull'etichetta della sacca contenente la sospensione liposomiale ricostituita e diluita.
14. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 6 ore a temperatura ambiente (tra circa 20 °C e 25 °C).
15. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità di chi usa il medicinale e normalmente non superano le 6 ore a temperatura ambiente.
16. Data la natura liposomiale del prodotto, si sconsiglia l'impiego di un set per infusione con filtro integrato durante la somministrazione.
17. L'infusione endovenosa della sospensione liposomiale dura circa 1 ora.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Parigi
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/502/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 marzo 2009
Data dell'ultimo rinnovo: 20 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEPACT 4 mg polvere per concentrato per dispersione per infusione
mifamurtide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 4 mg di mifamurtide. Una volta ricostituito, ogni mL di sospensione nel flaconcino contiene 0,08 mg di mifamurtide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC),
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sale monosodico (OOPS)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per dispersione per infusione
Confezione da 1 flaconcino di polvere, 1 filtro sterile

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usa endovenoso dopo ricostituzione, filtrazione mediante l'apposito filtro fornito e ulteriore diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/502/001

13. NUMERO DI LOTTO

LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DETTAGLIATE DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEPACT 4 mg polvere per concentrato per dispersione per infusione
mifamurtide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 4 mg di mifamurtide. Dopo la ricostituzione, ogni mL di sospensione nel flaconcino contiene 0,08 mg di mifamurtide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC)
1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sale monosodico (OOPS)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per dispersione per infusione
4 mg di mifamurtide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usa endovenoso dopo ricostituzione, filtrazione mediante il filtro fornito e ulteriore diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/502/001

13. NUMERO DI LOTTO

LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

MEPACT 4 mg polvere per concentrato per dispersione per infusione mifamurtide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è MEPACT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare MEPACT
3. Come usare MEPACT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MEPACT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è MEPACT e a cosa serve

MEPACT contiene il principio attivo mifamurtide, simile ad un componente della parete cellulare di alcuni batteri. La sostanza stimola il sistema immunitario per aiutare l'organismo ad uccidere le cellule tumorali.

MEPACT viene utilizzato per il trattamento dell'osteosarcoma (cancro delle ossa) nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti (tra 2 a 30 anni). Il medicinale viene impiegato in seguito all'intervento chirurgico per l'asportazione di un tumore ed insieme alla chemioterapia per uccidere le restanti cellule cancerose e ridurre il rischio che il cancro ritorni.

2. Cosa deve sapere prima di usare MEPACT

Non usi MEPACT

- se è allergico al mifamurtide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se assume medicinali contenenti ciclosporina o altri inibitori della calcineurina o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ad alto dosaggio (vedere paragrafo "Assunzione di altri medicinali").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare MEPACT:

- Se ha avuto o ha problemi al cuore o ai vasi sanguigni, ad esempio coaguli di sangue (trombosi), sanguinamento (emorragie) o infiammazione delle vene (vasculite). Durante il trattamento con MEPACT, sarà attentamente controllato dal medico. Se i sintomi durano più a lungo o peggiorano, deve contattare il medico, perché potrebbe essere necessario ritardare o sospendere il trattamento con MEPACT.
- Se ha una storia di asma o altri disturbi respiratori. Prima di usare MEPACT, deve parlare con il medico dell'eventuale necessità di assumere medicinali per l'asma durante il trattamento con MEPACT.
- Se ha avuto malattie infiammatorie o autoimmunitarie oppure è stato sottoposto a trattamento con corticosteroidi o altri medicinali che possono agire sul sistema immunitario.

- Se ha reazioni allergiche a qualche medicinale quali eruzione cutanea, mancanza di respiro e pressione sanguigna elevata. Se i sintomi peggiorano, deve contattare il medico, poiché questi possono essere stati causati da MEPACT.
- Se ha problemi allo stomaco quali nausea, vomito o perdita di appetito. Se i suoi problemi aumentano, deve contattare il medico, poiché questi possono essere stati causati da MEPACT quando usato con la chemioterapia.
- Se presenta brividi, tremore o sente freddo. Deve misurare la temperatura in quanto potrebbe avere la febbre. La febbre con una conta dei globuli bianchi bassa (neutropenia) può essere un segno di infezione grave.

Informazioni dettagliate su avvertenze e precauzioni relative a effetti indesiderati che possono verificarsi durante l'assunzione del medicinale sono presentati nel paragrafo 4.

Bambini

Si raccomanda di non somministrare questo medicinale ai bambini di età inferiore ai 2 anni, perché le informazioni su come sia sicuro e quanto funzioni bene questo farmaco non sono disponibili per questa fascia di età.

Altri medicinali e MEPACT

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. È particolarmente importante informare il medico se assume medicinali che contengono una qualsiasi delle seguenti sostanze attive:

- Ciclosporina, tacrolimus usati dopo un trapianto per prevenire il rigetto degli organi trapiantati, o altri immunosoppressori usati ad esempio per il trattamento della psoriasi (una malattia della pelle).
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), quali acido acetilsalicilico, ibuprofene o diclofenac, usati per il trattamento del mal di testa, della febbre o del dolore. Non usi MEPACT se assume farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ad alto dosaggio.
- Corticosteroidi, usati per il trattamento di infiammazioni, allergie o asma. L'uso regolare di corticosteroidi deve essere evitato quando si usa MEPACT poiché questo può influenzare il modo in cui il medicinale funziona.

Si raccomanda di separare gli orari di somministrazione di MEPACT e doxorubicina o altri medicinali se utilizzati nello stesso regime di trattamento chemioterapico.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

MEPACT non è stato studiato nelle donne in gravidanza. Pertanto, MEPACT non deve essere usato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di una contraccezione efficace.

Deve fare uso di contraccezione efficace se è in cura con MEPACT.

Non è noto se MEPACT passi nel latte umano. Se sta allattando, ne deve parlare col medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni effetti indesiderati molto comuni e comuni del trattamento con MEPACT (capogiro, vertigini, affaticamento e vista offuscata) possono influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

MEPACT contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità di dosaggio, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare MEPACT

Dose e durata del trattamento

MEPACT verrà somministrato solo sotto la supervisione di un medico specialista.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del suo medico. Se ha dubbi consulti il suo medico.

La dose raccomandata di MEPACT è di 2 mg di mifamurtide per m² di superficie corporea. Le sarà somministrato due volte alla settimana (ad almeno tre giorni di distanza) per le prime 12 settimane, poi una volta alla settimana per altre 24 settimane.

Il regime terapeutico può essere adattato al suo regime chemioterapico. Non è necessario interrompere il trattamento con MEPACT se la chemioterapia viene ritardata; deve portare a termine 36 settimane (9 mesi) di terapia con MEPACT senza interruzioni.

Come si somministra MEPACT

La polvere liofilizzata deve essere ricostituita in una sospensione liquida, filtrata utilizzando il filtro fornito e ulteriormente diluita prima dell'uso. MEPACT viene, quindi, somministrato per infusione direttamente in vena (endovenosa) per circa 1 ora. Questa somministrazione viene praticata dal medico o da un infermiere che la terrà sotto controllo per tutta la durata dell'infusione. Non è necessario essere ricoverati in ospedale per assumere MEPACT. Può essere somministrato anche a pazienti ambulatoriali.

Se usa più MEPACT di quanto deve

Potrebbe sviluppare effetti indesiderati più gravi, tra cui febbre, brividi, affaticamento, nausea, vomito, mal di testa e innalzamento o abbassamento della pressione sanguigna. In caso di sovradosaggio, contatti il medico o l'ospedale più vicino.

Se interrompe il trattamento con MEPACT

Non deve interrompere il trattamento con MEPACT prima di terminare il corso del trattamento senza parlarne prima con il medico. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, MEPACT può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte dei pazienti manifesta brividi, febbre e affaticamento soprattutto durante la prima somministrazione di MEPACT. Questi effetti sono generalmente lievi o moderati e di natura transitoria e di solito possono essere curati dal medico, ad esempio con il paracetamolo per la febbre.

Quando utilizzato con la chemioterapia, il trattamento con MEPACT può causare spesso problemi allo stomaco, come nausea, vomito e perdita di appetito.

Contatti **immediatamente** il medico:

- se ha febbre o brividi continui per più di 8 ore dopo la dose di MEPACT perché potrebbe trattarsi di un segno d'infezione; oppure
- se sviluppa eruzione cutanea o ha difficoltà a respirare (respiro sibilante); oppure
- se manifesta problemi allo stomaco.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- febbre, tremore, brividi, debolezza, stanchezza o malessere generale
- nausea e/o vomito, diarrea o stitichezza
- mal di testa o capogiro

- battito cardiaco accelerato
- pressione sanguigna alta o bassa
- mancanza d'appetito
- sudorazione
- dolore generale, compresi dolore ai muscoli e/o alle articolazioni e mal di schiena, al torace, all'addome, alle braccia o alle gambe
- tosse, difficoltà respiratorie o accelerazione del ritmo respiratorio
- bassa temperatura corporea
- basso numero di globuli rossi

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- colorazione blu dei tessuti, ad es. la pelle o le gengive, causata da carenza di ossigeno
- aumento percettibile della frequenza o della forza del battito cardiaco
- gonfiore di braccia o gambe o altro tipo di gonfiore
- disturbi al torace
- mal di stomaco, riduzione dell'appetito o perdita di peso
- rossore, gonfiore, infezione o altra reazione locale della sede d'iniezione o della sede del catetere
- eruzione cutanea o rossore, infiammazione della pelle, prurito, pelle secca, aspetto pallido o temporaneo
- rossore
- infiammazione della pelle, dei tendini, dei muscoli o tessuti simili che sostengono la struttura del corpo
- infiammazione di una vena
- dolore dell'alto addome o della parete toracica; gonfiore o dolore addominale; indigestione o dolore al fegato
- dolore di altro tipo (collo, spalle, inguine, ossa o mal di gola); dolore dopo un intervento chirurgico
- spasmi o rigidità dei muscoli
- sensazione di freddo
- sensazione di stanchezza, sopore o sonnolenza
- sensazione di bruciore, pizzicore/formicolio, ridotta sensibilità o percezione di sensazioni senza stimolo
- tremore involontario
- disidratazione
- bassa concentrazione di potassio nel sangue
- infiammazione delle mucose
- congestione o infiammazione del naso, della gola o dei seni paranasali
- infezioni delle vie respiratorie superiori (ad es. raffreddore) o delle vie urinarie (ad es. infezione della vescica)
- infezione generalizzata
- infezione da virus Herpes simplex
- tosse produttiva, respiro sibilante o fiato corto da sforzo o esacerbato
- sangue nell'espettorato o sangue dal naso
- liquido nella cavità del polmone
- sangue nelle urine, difficoltà o dolore mentre si urina o minzione frequente difficoltà a prendere sonno, depressione, ansia o confusione
- capogiro
- ronzii alle orecchie
- vista offuscata
- perdita dei capelli
- problemi mestruali, mestruazioni dolorose
- perdita dell'udito
- basso numero di globuli bianchi con o senza febbre, basso numero di piastrine

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- accumulo anomalo di liquido attorno al cuore (versamento pericardico)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[Allegato V](#)*. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare MEPACT

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione esterna del flaconcino dopo la dicitura "SCAD/EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcino non aperto

Conservare in frigo (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Sospensione ricostituita

Una volta ricostituito in soluzione sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), conservare il prodotto a temperatura ambiente (circa 20 °C – 25 °C) e utilizzarlo entro 6 ore.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene MEPACT

- Il principio attivo è mifamurtide. Ogni flaconcino contiene 4 mg di mifamurtide. Una volta ricostituito, ogni mL di sospensione contiene 0,08 mg di mifamurtide.
- Gli altri componenti sono 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC) e 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sale monosodico (OOPS). Vedere paragrafo 2 "MEPACT contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di MEPACT e contenuto della confezione

MEPACT è una polvere o polvere compattata omogenea di colore da bianco a biancastro per concentrato per dispersione per infusione.

MEPACT viene fornito in una scatola che contiene

- un flaconcino da 50 mL con tappo in gomma butilica grigio, chiusura in alluminio e capsula flip-off in plastica.
- un filtro sterile per MEPACT fornito in un blister.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Parigi
Francia

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

Такеда 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 ΕΛΛΑΣ 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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la preparazione di MEPACT per infusione intravenosa***Materiale fornito in ciascuna confezione***

- 1 flaconcino di MEPACT (mifamurtide)
- 1 filtro per MEPACT

Materiale richiesto ma non fornito

- Soluzione iniettabile sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), sacca da 100 mL
- 1 siringa sterile monouso da 60 o 100 mL con *luer lock*
- 2 aghi sterili per iniezione di medio calibro (18)

Si raccomanda di costituire la sospensione liposomiale in una cabina a flusso laminare usando guanti sterili e seguendo una tecnica asettica.

Lasciare che la polvere liofilizzata raggiunga una temperatura compresa tra circa 20 °C e 25 °C prima della ricostituzione, della filtrazione usando il filtro fornito e della diluizione. In genere ci vogliono circa 30 minuti.

1. Togliere la capsula del flaconcino e pulire il tappo con un tampone di alcool.
2. Togliere il filtro dalla confezione blister e il cappuccio dall'ago del filtro.
Quindi, inserire con decisione l'ago nel setto del flaconcino finché non raggiunge la posizione.
Non togliere ancora il cappuccio del connettore *luer* del filtro.

3. Togliere dall'imballo la sacca della soluzione iniettabile di 100 mL sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), l'ago e la siringa (non forniti nella confezione).
4. Pulire con un tampone di alcool il punto della sacca della soluzione iniettabile sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) in cui si andrà ad inserire l'ago.
5. Con l'ago e la siringa, prelevare dalla sacca 50 mL di soluzione iniettabile sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
6. Dopo aver tolto l'ago dalla siringa, collegare la siringa al filtro aprendo il cappuccio del connettore *luer* del filtro (Figura 1).



Figura 1

7. Aggiungere la soluzione iniettabile sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) al flaconcino esercitando sullo stantuffo una pressione lenta e decisa. **Non staccare il filtro e la siringa dal flaconcino.**
8. Lasciare il flaconcino indisturbato in posizione verticale per 1 minuto al fine di assicurare un'accurata idratazione della sostanza secca.
9. **Quindi, agitare energicamente il flaconcino per 1 minuto senza staccare il filtro e la siringa.** Con questa operazione si formano spontaneamente i liposomi (Figura 2).



Figura 2

10. Prelevare la dose desiderata dal flaconcino capovolgendo il flaconcino e tirando lentamente all'indietro lo stantuffo della siringa (Figura 3). Ogni mL di sospensione ricostituita contiene 0,08 mg di mifamurtide. Il volume di sospensione da prelevare per le quantità di dosaggio si calcola come segue:

$$\text{Volume da prelevare} = [12,5 \times \text{dose calcolata (mg)}] \text{ mL}$$

Per praticità, fare riferimento alla seguente tabella di concordanza:

Dose	Volume
1,0 mg	12,5 mL
2,0 mg	25 mL
3,0 mg	37,5 mL
4,0 mg	50 mL



Figura 3

11. Staccare, quindi, la siringa dal filtro e mettere un ago nuovo sulla siringa contenente la sospensione. Pulire la sede dell'iniezione della sacca con un tampone di alcool e iniettare la sospensione della siringa nella sacca originale contenente i restanti 50 mL di soluzione iniettabile sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (Figura 4).



Figura 4

12. Ruotare delicatamente la sacca per miscelare la soluzione.
13. Aggiungere i dati identificativi del paziente, la data e l'ora sull'etichetta della sacca contenente la sospensione liposomiale ricostituita e diluita.
14. La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore a temperatura ambiente (tra circa 20 °C e 25 °C).
15. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità di chi usa il medicinale e normalmente non superano le 6 ore a temperatura ambiente.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.