

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MEPACT 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní disperzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje mifamurtidum 4 mg*.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze v injekční lahvičce mifamurtidum 0,08 mg.

*plně syntetický analog součásti buněčné stěny bakterie *Mycobacterium sp.*

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní disperzi.

Bílý až téměř bílý homogenní lyofylovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek MEPACT je indikován u dětí, dospívajících a mladých dospělých k léčbě resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci. Používá se v kombinaci s pooperační chemoterapií sestávající z více léčiv. Bezpečnost a účinnost byla hodnocena ve studiích u pacientů, jimž byla počáteční diagnóza stanovena mezi 2. a 30. rokem věku (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu mifamurtidem mají zahajovat a sledovat specializovaní lékaři zkušený v diagnostice a léčbě osteosarkomu.

Dávkování

Doporučená dávka mifamurtidu pro všechny pacienty je 2 mg/m² tělesného povrchu. Tato dávka má být podávána jako adjuvantní léčba následující po resekci: dvakrát týdně s odstupem nejméně 3 dnů po dobu 12 týdnů a dále jedenkrát týdně po dobu dalších 24 týdnů, takže celkové podané množství je 48 infuzí za 36 týdnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Dospělí > 30 let

Žádnému z pacientů, kteří byli léčeni v rámci studií týkajících se osteosarkomu, nebylo 65 či více let a do randomizované studie fáze III byli zahrnuti pouze pacienti do 30 let. Neexistuje tedy dostatek údajů, aby mohlo být používání přípravku MEPACT doporučeno u pacientů starších 30 let.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Nebyly prokázány žádné klinicky významné účinky lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL) \geq 30 ml/min) nebo poruchy funkce jater (Child-Pugh třída A nebo B) na farmakokinetiku mifamurtidu, proto není pro tyto pacienty třeba úprava dávky.

Protože variabilita farmakokinetiky mifamurtidu je však u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater větší (viz bod 5.2) a údaje o bezpečnosti jsou u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater omezené, doporučuje se při podávání mifamurtidu pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater opatrnost.

Protože nejsou dostupné žádné údaje týkající se farmakokinetiky mifamurtidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater, doporučuje se při podávání mifamurtidu těmto pacientům opatrnost.

Pokud je mifamurtid používán déle než chemoterapie, doporučuje se kontinuální sledování funkce ledvin a jater, dokud není skončena veškerá léčba.

Pediatrická populace <2 roky

Bezpečnost a účinnost mifamurtidu u dětí od 0 do 2 let věku nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek MEPACT se podává pomocí intravenózní infuze v průběhu 1 hodiny.

Přípravek MEPACT **nesmí** být podáván jako bolusová injekce.

Další instrukce týkající se rekonstituce, filtrování přes přiložený filtr a ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání cyklosporinu nebo jiných inhibitorů kalcineurinu (viz bod 4.5).

Současné užívání vysokých dávek nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID, inhibitory cyklooxygenázy) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dechová nedostatečnost

U pacientů s anamnézou astmatu nebo jiného chronického obstrukčního plicního onemocnění, má být zváženo profylaktické podávání bronchodilatačních přípravků. U dvou pacientů, u kterých se již dříve projevovalo astma, se rozvinula v souvislosti s léčbou lehká až středně závažná dechová nedostatečnost (viz bod 4.8). V případě výskytu těžké dechové nedostatečnosti se má podávání mifamurtidu přerušit a zahájit odpovídající léčba.

Neutropenie

V souvislosti s podáváním mifamurtidu se běžně vyskytovala přechodná neutropenie, obvykle v případě, že byl přípravek užíván současně s chemoterapií. Epizody neutropenické horečky mají být sledovány a adekvátně léčeny. Mifamurtid může být podáván během období neutropenie, ale následná horečka připisovaná této léčbě má být přísně sledována. Je třeba vyšetřit, zda horečka či třesavka, která přetrvává po více než 8 hodin po podání mifamurtidu, není způsobena sepsí.

Zánětlivá reakce

Spojení podávání mifamurtidu se známkami výrazné zánětlivé reakce, včetně perikarditidy a pleuritidy, bylo méně časté. Přípravek má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou autoimunitního, zánětlivého nebo jiného onemocnění kolagenu. Během podávání mifamurtidu

mají být u pacientů sledovány neobvyklé známky či příznaky, jako je artritida nebo synovitida, které mohou naznačovat nekontrolované zánětlivé reakce.

Kardiovaskulární poruchy

Pacienti s anamnézou žilní trombózy, vaskulitidy nebo nestabilních kardiovaskulárních onemocnění mají být během podávání mifamurtidu přísně sledováni. Pokud příznaky přetrvávají nebo se zhoršují, podávání přípravku má být odloženo nebo přerušeno. U zvířat, jimž byly podávány velmi vysoké dávky, bylo pozorováno krvácení. Při podávání doporučené dávky se krvácení neočekává, doporučuje se však vyšetřit parametry krevní srážlivosti po první dávce a pak ještě jednou po podání několika dávek.

Alergické reakce

V souvislosti s léčbou mifamurtidem se objevily občasné alergické reakce, které zahrnovaly vyrážku, dušnost a hypertenzi stupně 4 (viz bod 4.8). Může být obtížné odlišit alergické reakce od výrazných zánětlivých reakcí, ale u pacientů má být sledován výskyt známek alergických reakcí.

Gastrointestinální toxicita

Nauzea, zvracení a ztráta chuti k jídlu jsou velmi časté nežádoucí účinky při podávání mifamurtidu (viz bod 4.8). Gastrointestinální toxicita se může zhoršovat, je-li mifamurtid používán v kombinaci s vysokými dávkami chemoterapie skládající se z více léčiv a byla-li spojena se zvýšeným používáním parenterální výživy.

Přípravek MEPACT obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Byl proveden jen omezený počet studií interakcí mifamurtidu s chemoterapií. Ačkoliv tyto studie nejsou konečné, neexistuje důkaz, že by mifamurtid ovlivňoval protinádorové účinky chemoterapie a naopak.

Doporučuje se časově oddělit podávání mifamurtidu a doxorubicinu či jiných lipofilních léčivých přípravků, jsou-li používány ve stejném režimu chemoterapie.

Používání mifamurtidu současně s cyklosporinem či dalšími inhibitory kalcineurinu je kontraindikováno kvůli jejich předpokládanému účinku na fagocytární funkci makrofágů a mononukleárních buněk ve slezině (viz bod 4.3).

In vitro bylo také prokázáno, že vysoké dávky NSAID (inhibitorů cyklooxygenázy) mohou blokovat aktivující účinek lipozomálního mifamurtidu na makrofágy. Užívání vysokých dávek NSAID je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Protože mifamurtid působí přes stimulaci imunitního systému, má být během léčby mifamurtidem vyloučeno chronické nebo pravidelné užívání kortikosteroidů.

Studie interakcí *in vitro* ukázaly, že lipozomální ani nelipozomální mifamurtid neinhibuje ve skupině lidských jaterních mikrozomů metabolickou aktivitu cytochromu P450. Lipozomální ani nelipozomální mifamurtid neindukuje v primárních kulturách čerstvě izolovaných lidských hepatocytů metabolickou aktivitu ani transkripci cytochromu P450. Neočekává se tedy, že by mifamurtid ovlivňoval metabolismus látek, které jsou substráty jaterního cytochromu P450.

Ve velké kontrolované randomizované studii nezvyšoval mifamurtid používaný v doporučených dávkách a podle doporučeného rozvrhu toxicitu dalších současně používaných přípravků se

známou toxicitou pro ledviny (cisplatina, ifosfamid) nebo játra (vysoké dávky methotrexátu, ifosfamid), a nebylo tudíž nutné přizpůsobovat dávku mifamurtidu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití mifamurtidu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Pokud jde o reprodukční toxicitu, jsou údaje ze studií na zvířatech nedostačující (viz bod 5.3). Podávání mifamurtidu se v průběhu těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se mifamurtid vylučuje do mateřského mléka. Vylučování mifamurtidu do mléka nebylo sledováno u zvířat. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení/přerušit kojení nebo pokračovat v léčbě/přerušit léčbu, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby mifamurtidu pro ženu.

Fertilita

S mifamurtidem nebyly provedeny žádné studie zaměřené na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnosti řídit a obsluhovat stroje

MEPACT má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Závratě, vertigo, únava a rozmazané vidění byly velmi časté a časté nežádoucí účinky léčby mifamurtidem

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mifamurtid byl studován v monoterapii u 248 pacientů s většinou pokročilými nádorovými onemocněními během časných jednoramenných klinických studií fáze I a II. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou třesavka, horečka, únava, nauzea, tachykardie a bolest hlavy. O mnoha velmi často udávaných nežádoucích účincích, jak jsou uvedeny v následující souhrnné tabulce, se předpokládá, že souvisejí s mechanismem účinku mifamurtidu (viz tabulka 1). Většina těchto příhod byla hlášena jako mírná nebo středně závažná.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Skupiny frekvencí jsou stanoveny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

| Třída orgánových systémů | Kategorie frekvencí | Nežádoucí účinky (preferované názvy) |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace | Časté | Sepse, celulitida, nazofaryngitida, infekce v místě zavedení katétru, infekce horních dýchacích cest, infekce močových cest, faryngitida, infekce virem <i>herpes simplex</i> |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Časté | Nádorová bolest |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi časté | Anemie |
| | Časté | Leukopenie, trombocytopenie, granulocytopenie, febrilní neutropenie |
| Poruchy metabolismu a výživy | Velmi časté | Anorexie |
| | Časté | Dehydratace, hypokalemie, snížená chuť k jídlu |
| Psychiatrické poruchy | Časté | Stav zmatenosti, deprese, nespavost, úzkost |
| Poruchy nervového systému | Velmi časté | Bolest hlavy, závrať |
| | Časté | Parestezie, hypestezie, tremor, ospalost, letargie |
| Poruchy oka | Časté | Rozmazané vidění |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté | Vertigo, tinitus, ztráta sluchu |
| Srdeční poruchy | Velmi časté | Tachykardie |
| | Není známo | Perikardiální výpotek |
| | Časté | Cyanóza, palpitace |
| Cévní poruchy | Velmi časté | Hypertenze, Hypotenze |
| | Časté | Flebitida, zrudnutí, bledost |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Velmi časté | Dušnost, tachypnoe, kašel |
| | Časté | Pleurální výpotek, exacerbace dušnosti, produktivní kašel, hemoptýza, sípot, epistaxe, námahová dušnost, kongesce sliznice sinusů, nosní kongesce, faryngolaryngeální bolest |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha, nauzea |
| | Časté | Bolest v horní části břicha, dyspepsie, abdominální distenze, bolest v dolní části břicha |
| Poruchy jater a žlučových cest | Časté | Bolest v oblasti jater |

| Třída orgánových systémů | Kategorie frekvencí | Nežádoucí účinky (preferované názvy) |
|------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Velmi časté | Hyperhidróza |
| | Časté | Vyrážka, svědění, erytém, alopecie, suchá kůže |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Velmi časté | Myalgie, artralgie, bolest zad, bolest končetin |
| | Časté | Svalové spasmy, bolest krku, bolest v tříselech, bolest kostí, bolest ramene, bolest hrudní stěny, muskuloskeletální ztuhlost |
| Poruchy ledvin a močových cest | Časté | Hematurie, dysurie, polakisurie |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Časté | Dysmenorea |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté | Horečka, třesavka, únava, hypotermie, bolest, malátnost, astenie, bolest na hrudi |
| | Časté | Periferní edém, edém, zánět sliznic, erytém v místě podání infuze, reakce v místě podání infuze, bolest v místě zavedení katétru, tlak na hrudi, pocit chladu |
| Vyšetření | Časté | Snížení tělesné hmotnosti |
| Chirurgické a léčebné postupy | Časté | Bolest po léčebném zákroku |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Anemie byla hlášena velmi často, pokud byl mifamurtid používán současně s chemoterapeutickými látkami. V randomizované kontrolované studii byla incidence myeloidních malignit (akutní myeloidní leukémie/myelodysplastický syndrom) stejná u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem MEPACT plus chemoterapií, jako u pacientů, kteří byli léčeni pouze chemoterapií (2,1 %).

Poruchy metabolismu a výživy

Anorexie (21 %) byla hlášena velmi často ve studiích fáze I a II s mifamurtidem.

Poruchy nervového systému

Shodně s dalšími generalizovanými příznaky, byly velmi častými poruchami nervového systému bolest hlavy (50 %) a závratě (17 %). Jeden pacient ve studii fáze III prodělal dvě epizody epileptického záchvatu stupně 4 během léčby chemoterapií a mifamurtidem. Druhá epizoda zahrnovala opakované záchvaty typu grand mal v průběhu několika dní. V léčbě mifamurtidem bylo pokračováno po zbývajícím část studie bez opětovného výskytu záchvatů.

Poruchy ucha a labyrintu

Ačkoliv ztrátu sluchu lze přisoudit ototoxické chemoterapii, např. cisplatině, není jasné, zda přípravek MEPACT podávaný současně s chemoterapií skládající se z mnoha léčiv může zvyšovat výskyt ztráty sluchu.

Vyšší četnost objektivní a subjektivní ztráty sluchu byla ve studii fáze III (popis studie (viz bod 5.1)) celkově pozorována u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem MEPACT a chemoterapií (12 %,

respektive 4 %), ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze chemoterapií (7 % a 1 %). Všichni pacienti dostali celkovou dávku cisplatinu 480 mg/m² jako součást režimu úvodní (neoadjuvantní) a/nebo udržovací (adjuvantní) chemoterapie.

Srdeční a cévní poruchy

V nekontrolovaných studiích s mifamurtidem byly velmi často hlášeny mírná až středně závažná tachykardie (50 %), hypertenze (26 %) a hypotenze (29 %). V časných studiích byla hlášena jedna závažná příhoda subakutní trombózy, ale ve velké randomizované kontrolované studii se v souvislosti s mifamurtidem nevyskytly žádné závažné srdeční příhody (viz bod 4.4).

Respirační poruchy

Velmi často byly hlášeny respirační poruchy, včetně dušnosti (21 %), kašle (18 %) a tachypnoe (13 %), a ve studii fáze II se rozvinula u 2 pacientů s již dříve existujícím astmatem v souvislosti s léčbou přípravkem MEPACT mírná až středně závažná dechová nedostatečnost.

Gastrointestinální poruchy

V souvislosti s podáváním mifamurtidu se často vyskytovaly gastrointestinální poruchy, které zahrnovaly nauzeu (57 %) a zvracení (44 %) asi u poloviny pacientů, zácpu (17 %), průjem (13 %) a bolest břicha (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

V nekontrolovaných studiích byla u pacientů, kteří dostávali mifamurtid, velmi častá hyperhidróza (11 %).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Bolest nízkého stupně byla u pacientů, kteří dostávali mifamurtid, velmi častá a zahrnovala myalгии (31 %), bolest zad (15 %), bolest končetin (12 %) a artralгии (10 %).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Většina pacientů prodělala třesavku (89 %), horečku (85 %) a únavu (53 %). Tyto příznaky byly typicky mírné až středně závažné, svou povahou přechodné a obecně dobře odpovídaly na paliativní léčbu (např. paracetamol u horečky). Ostatní celkové příznaky, které byly typicky mírné až středně závažné a velmi časté, zahrnovaly hypotermii (23 %), malátnost (13 %), bolest (15 %), astenii (13 %) a bolest na hrudi (11 %). Otoky, hrudní diskomfort, lokální reakce v místě podání infuze nebo zavedeného katétru a „pocit chladu“ byly u těchto pacientů hlášeny méně často, a to zvláště u pacientů s nádorovým onemocněním pokročilého stadia.

Vyšetření

U jednoho pacienta s osteosarkomem ve studii fáze II, který měl při zařazení do studie vysokou hladinu kreatininu, se v souvislosti s používáním mifamurtidu vyskytlo zvýšení urey a kreatininu v krvi.

Poruchy imunitního systému

Ve studii fáze I se vyskytlo jedno hlášení závažné alergické reakce po první infuzi mifamurtidu v dávce 6 mg/m². U pacienta se projevil třes, pocit chladu, horečka, nauzea, zvracení, nekontrolovatelný kašel, dušnost, cyanotické rty, závrať, slabost, hypotenze, tachykardie, hypertenze a hypotermie, což vedlo k přerušení studie. Vyskytlo se také jedno hlášení alergické reakce stupně 4 (hypertenze) ve studii fáze III, které si vyžádalo hospitalizaci (viz bod 4.4)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Maximální tolerovaná dávka ve studiích fáze I byla 4–6 mg/m² s velkou variabilitou nežádoucích účinků. Znamky a příznaky, které souvisely s vyššími dávkami a/nebo byly limitovány velikostí dávky, nebyly život ohrožující a zahrnovaly horečku, třesavku, únavu, nauzeu, zvracení, bolest hlavy a hypotenzi nebo hypertenzi.

Zdravý dospělý dobrovolník dostal náhodně jednu dávku 6,96 mg mifamurtidu a vyskytla se u něj reverzibilní příhoda ortostatické hypotenze související s léčbou.

V případě předávkování se doporučuje zahájit vhodnou podpůrnou léčbu. Podpůrná opatření mají vycházet ze zavedených doporučených postupů a klinických příznaků. Příklady zahrnují například podávání paracetamolu při horečce, třesavce a bolesti hlavy a antiemetik (jiných než steroidů) při nauzeu a zvracení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutické skupina: Imunostimulancia, jiná imunostimulancia, ATC kód: L03AX15

Mechanismus účinku

Mifamurtid (muramyltripeptidfosfatidylethanolamin, MTP-PE) je plně syntetický derivát muramyl-dipeptidu (MDP), nejmenší přirozeně se vyskytující součásti buněčných stěn, která stimuluje imunitní systém a pochází z bakterie *Mycobacterium sp.* Má podobné imunostimulační účinky jako přirozený MDP. MEPACT je lipozomální léková forma navržená speciálně tak, aby byla intravenózní infuzí *in vivo* cílena do makrofágů.

MTP-PE se specificky váže na NOD2, receptor, který se primárně nachází na monocytech, dendritických buňkách a na makrofázích. MTP-PE je silný aktivátor monocytů a makrofágů. Aktivace lidských makrofágů mifamurtidem je spojena s produkcí cytokinů, které zahrnují tumor nekrotizující faktor (TNF- α), interleukin-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8 a IL-12, a adhezivních molekul, včetně antigenu souvisejícího s funkcí lymfocytů 1 (LFA-1) a intercelulární adhezivní molekuly 1 (ICAM-1). Lidské monocyty při léčbě *in vitro* ničily alogenní a autologní nádorové buňky (včetně melanomu, ovariálního karcinomu, karcinomu tlustého střeva a ledvin), ale nevykazovaly toxicitu pro normální buňky.

In vivo vedlo podávání mifamurtidu k inhibici nádorového růstu u myších a potkaních modelů pro plicní metastázy, karcinom kůže a jater a fibrosarkom. Významné zlepšení doby přežití bez přítomnosti onemocnění bylo prokázáno také při léčbě osteosarkomu a hemangiosarkomu u psů s mifamurtidem jako adjuvantní léčbou. Přesný mechanismus, jak aktivace monocytů a makrofágů mifamurtidem vede k protinádorovému účinku u zvířat a lidí, dosud není znám.

Klinická bezpečnost a účinnost

Bezpečnost lipozomálního mifamurtidu byla zhodnocena u více než 700 pacientů s různými druhy a stadii nádorového onemocnění a u 21 zdravých dospělých subjektů (viz bod 4.8).

V randomizované studii fáze III u 678 pacientů (věkového rozmezí od 1,4 do 30,6 let) s nově diagnostikovaným resekovatelným osteosarkomem vysokého stupně, vedlo přidání adjuvantního mifamurtidu k chemoterapii (doxorubicinem, cisplatinou a methothrexátem s ifosfamidem nebo bez něj) k výraznému zvýšení 6 letého celkového přežití a k relativnímu snížení rizika úmrtí o 28 % ($p = 0,0313$, míra rizika (HR) = 0,72 [95 % konfidenční interval (CI): 0,53, 0,97]).

Pediatrická populace

Děti a mladí dospělí byli hodnoceni v pivoťní studii na základě prevalence onemocnění. Avšak u pacientů ve věku < 18 let a ≥ 18 let nejsou k dispozici žádné analýzy účinnosti specifických podskupin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika mifamurtidu byla sledována u zdravých dospělých subjektů po 4 mg intravenózní infuzi a u dětských a dospělých pacientů s osteosarkomem po intravenózní infuzi 2 mg/m².

U 21 zdravých dospělých subjektů byl mifamurtid ze séra rychle odstraňován (minuty) s poločasem 2,05 ± 0,40 hodiny, což mělo za následek velmi nízké sérové koncentrace celkového (lipozomálního a volného) mifamurtidu. Průměrná plocha pod křivkou (AUC) byla 17,0 ± 4,86 h x nM a C_{max} (maximální koncentrace) byla 15,7 ± 3,72 nM.

U 28 pacientů s osteosarkomem ve věku 6 až 39 let sérové koncentrace celkového mifamurtidu (lipozomálního a volného) rychle klesaly, a to s průměrným poločasem 2,04 ± 0,456 hodiny. BSA normalizovaná clearance a poločas byly podobné napříč věkovým spektrem a odpovídaly hodnotám u zdravých dospělých subjektů, což podporuje doporučenou dávku 2 mg/m².

V samostatné studii u 14 pacientů, se časové křivky průměrných koncentrací celkového a volného mifamurtidu, které byly hodnoceny po první infuzi mifamurtidu a po poslední infuzi o 11 nebo 12 týdnů později, téměř překrývaly a průměrné hodnoty AUC volného mifamurtidu po první a poslední infuzi byly obdobné. Tyto údaje naznačují, že ani celkový, ani volný mifamurtid se během období léčby neakumuluje.

6 hodin po injekci radioaktivně značených lipozomů, které obsahovaly 1 mg mifamurtidu, byla radioaktivita detekována v játrech, slezině, nosohltanu, štítné žláze a v menší míře v plicích. Lipozomy byly fagocytovány buňkami retikuloendoteliálního systému. U 2 ze 4 pacientů s plicními metastázami, byla radioaktivita asociována s plicními metastázami.

Metabolismus liposomálního MTP-PE nebyl u lidí studován.

Po injekci radioaktivně značených lipozomů obsahujících mifamurtid byl průměrný poločas radioaktivně značeného materiálu bifazický s α fází okolo 15 minut a terminální poločas přibližně 18 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika jednotlivé dávky 4 mg mifamurtidu po 1hodinové intravenózní infuzi byla hodnocena u dospělých dobrovolníků s lehkou (n = 9) nebo středně těžkou (n = 8) poruchou funkce ledvin a u skupiny zdravých dospělých s normálními funkcemi ledvin (n = 16) vyvážené podle věku, pohlaví a tělesné hmotnosti. Nebyl zjištěn žádný účinek u lehké (50 ml/min ≤ clearance kreatininu [CLCr] ≤ 80 ml/min) nebo středně těžké (30 ml/min ≤ CLCr < 50 ml/min) renální insuficience na clearance celkového MTP-PE ve srovnání s pozorováním u zdravých dospělých jedinců s normální funkcí ledvin (CLCr > 80 ml/min). Dále pak systémové expozice AUC od času nula do nekonečna (AUC_{inf}) volného (nevázaného na lipozomy) MTP-PE u lehké nebo středně těžké poruchy funkce ledvin byly podobné jako u zdravých dospělých jedinců s normálními renálními funkcemi.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika jednotlivé dávky 4 mg mifamurtidu po 1hodinové intravenózní infuzi byla hodnocena u dospělých dobrovolníků s lehkou (Child-Pugh třída A; n = 9) nebo středně těžkou (Child-Pugh třída B; n = 8) poruchou funkce jater a u skupiny zdravých dospělých s normálními funkcemi jater (n = 19) vyvážené podle věku, pohlaví a tělesné hmotnosti. Nebyl zjištěn žádný účinek

u lehké poruchy funkce jater na systémovou expozici (AUC_{inf}) celkového MTP-PE. Středně těžká porucha funkce jater měla za následek malé zvýšení AUC_{inf} celkového MTP-PE, s průměrným poměrem (vyjádřeno v %) pro středně těžkou poruchu funkce jater ve srovnání se skupinou s normálními jaterními funkcemi 119 % (90 % interval spolehlivosti [CI]: 94,1 %-151 %). Farmakokinetická variabilita byla u skupiny se středně těžkou poruchou funkce jater vyšší (koeficient změn v systémové expozici (AUC_{inf}) byl 50 % oproti < 30 % v jiných skupinách hepatálních funkcí).

Průměrný biologický poločas celkového a volného MTP-PE byl u lehké poruchy funkce jater 2,02 hodiny resp. 1,99 hodiny a tyto hodnoty byly srovnatelné s hodnotami u jedinců s normálními jaterními funkcemi (2,15 hodiny resp. 2,26 hodiny). Průměrný biologický poločas celkového a volného MTP-PE u středně těžké poruchy funkce jater byl 3,21 hodiny resp. 3,15 hodiny. Dále pak byl geometrický průměr plazmatické AUC_{inf} volného (nevázaného na liposomy) MTP-PE u mírné a středně těžké poruchy funkce jater o 47 % vyšší než odpovídající hodnoty u skupiny s normálními hepatálními funkcemi.

Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné, protože maximální tolerovaná dávka (4-6 mg/m²) mifamurtidu je 2-3krát vyšší než doporučená dávka (2 mg/m²).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U citlivých druhů (králík a pes) byla nejvyšší dávka lipozomálního mifamurtidu, která nezpůsobovala nežádoucí účinky, 0,1 mg/kg, což odpovídá 1,2, respektive 2 mg/m². Hladina, při které se u zvířat nevyskytují nežádoucí účinky mifamurtidu, přibližně odpovídá doporučené dávce 2 mg/m² u člověka.

Údaje z šestiměsíční studie na psech, kdy byly podávány intravenózní injekce až do 0,5 mg/kg (10 mg/m²) mifamurtidu, stanovily bezpečnostní hranici kumulativní expozice pro zjevnou toxicitu na 8–19násobek zamýšlené klinické dávky u lidí. Hlavní toxické účinky související s těmito vysokými denními a kumulativními dávkami mifamurtidu byly hlavně vystupňované farmakologické účinky: pyrexie, příznaky projevující se zánětlivou reakcí, které se manifestovaly jako synovitida, bronchopneumonie, perikarditida a zánětlivá nekróza jater a kostní dřevě. Byly také pozorovány následující příhody: krvácení a prodloužení koagulačních časů, infarkty, morfologické změny ve stěně malých tepen, otoky a překrvení centrálního nervového systému, mírné srdeční účinky a lehká hyponatremie. Mifamurtid nebyl mutagenní a u potkanů a králíků neměl teratogenní účinky. Embryotoxické účinky byly pozorovány pouze při hladinách, které byly toxické pro matku.

Ze studií obecné toxicity nevyplývaly žádné výsledky, které by naznačovaly škodlivé účinky na mužské nebo ženské reprodukční orgány. Specifické studie týkající se reprodukčních funkcí, perinatální toxicity a karcinogenního potenciálu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

oleoylpalmitoylglycerofosfocholín (POPC)
sodná sůl dioleoylglycerofosfoserinu (OOPS)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička s práškem

3 roky

Rekonstituovaná suspenze

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného, přefiltrovaného a naředěného roztoku po otevření před použitím nesmí být delší než 6 hodin při teplotě 25 °C. Roztok chraňte před chladem nebo mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po rekonstituci, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná 50 ml injekční lahvička třídy I s šedou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhávacím víčkem, která obsahuje 4 mg mifamurtidu.

Krabička obsahuje 1 lahvičku a 1 jednorázový, apyrogenní, sterilní filtr na přípravek MEPACT, který je dodáván v PVC blistru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek MEPACT musí být před podáním rekonstituován, přefiltrován pomocí přiloženého filtru a dále naředěn za použití aseptické techniky.

Každá injekční lahvička by měla být rekonstituována 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného. Po rekonstituci obsahuje každý ml suspenze v injekční lahvičce 0,08 mg mifamurtidu. Objem rekonstituované suspenze odpovídající vypočtené dávce je odebrán přes dodaný filtr a dále naředěn dalšími 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného podle podrobného návodu, který je uveden níže.

Rekonstituovaná, přefiltrovaná a naředěná infuzní suspenze je homogenní, bílá až téměř bílá neprůhledná lipozomální suspenze bez viditelných částic a bez pěny a tukových hrudek.

Pokyny pro přípravu intravenózní infuze s přípravkem MEPACT

Materiál dodávaný v každém balení:

- MEPACT prášek pro koncentrát pro infuzní disperzi (injekční lahvička),
- filtr k přípravku MEPACT.

Potřebný materiál, který není dodáván:

- injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), 100 ml vak,
- 1 jednorázová 60 ml nebo 100 ml injekční stříkačka s luerovou koncovkou,
- 2 sterilní injekční jehly středního průměru (18G).

Doporučuje se, aby byla rekonstituce lipozomální suspenze prováděna aseptickou technikou v digestorii s laminárním prouděním za použití sterilních rukavic.

Před rekonstitucí, filtrováním přes dodávaný filtr a ředěním se má nechat lyofylozovaný prášek dosáhnout teploty mezi asi 20 °C - 25 °C. Mělo by to trvat přibližně 30 minut.

1. Odstraňte víčko z injekční lahvičky a očistěte zátku vatovým tamponem s alkoholem.
2. Vyjměte filtr z obalu a z hrotu filtru odstraňte víčko. Pevně zasuňte hrot do septa injekční lahvičky, dokud nezapadne. V tuto chvíli neodstraňujte kryt luerové spojky filtru.
3. Připravte si 100 ml vak s 9 mg/ml (0,9 %) injekčním roztokem chloridu sodného, jehlu a stříkačku (nejsou součástí balení).
4. Místo na vaku 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného, kam se bude zasunovat jehla, otřete vatovým tamponem s alkoholem.
5. Pomocí jehly a stříkačky natáhněte z vaku 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného.
6. Po odstranění jehly ze stříkačky, připojte stříkačku k filtru tak, že otevřete uzávěr luerové spojky filtru (obrázek 1).



Obrázek 1

7. Přidejte do injekční lahvičky 9 mg/ml (0,9 %) injekční roztok chloridu sodného pomalým, stálým stlačováním pístu stříkačky. **Filtr a stříkačka nesmí být oddělovány od injekční lahvičky.**
8. Nechte injekční lahvičku v klidu stát po dobu 1 minuty, aby byla zajištěna důkladná hydratace suché látky.
9. **Injekční lahvičkou poté důkladně 1 minutu třeste a udržujte filtr a stříkačku připojeny k injekční lahvičce.** Během této doby se samovolně vytvoří lipozomy (obrázek 2).



Obrázek 2

10. Požadovanou dávku lze z injekční lahvičky natahnout obrácením injekční lahvičky a pomalým tahem za píst stříkačky (obrázek 3). Jeden ml rekonstituované suspenze obsahuje 0,08 mg mifamurtidu. Objem suspenze, která má být natažena z injekční lahvičky pro jednotlivá dávková množství, se vypočítá následovně:

$$\text{Objem k natažení} = [12,5 \times \text{vypočtená dávka (mg)}] \text{ ml}$$

Pro zjednodušení je uvedena následující srovnávací tabulka:

| <u>Dávka</u> | <u>Objem</u> |
|--------------|--------------|
| 1,0 mg | 12,5 ml |
| 2,0 mg | 25 ml |
| 3,0 mg | 37,5 ml |
| 4,0 mg | 50 ml |



Obrázek 3

11. Stříkačku poté oddělte od filtru a na tuto stříkačku naplněnou suspenzí umístěte novou jehlu. Otřete místo vpichu na vaku vatovým tamponem s alkoholem a vstříkněte suspenzi ze stříkačky do originálního vaku, který obsahuje zbývajících 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného (obrázek 4).



Obrázek 4

12. Jemně vakem otáčejte, aby se roztok smísil.
13. Vak obsahující rekonstituovanou, přefiltrovanou a naředěnou lipozomální suspenzi označte identifikací pacienta, časem a datem.
14. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 6 hodin při pokojové teplotě (mezi přibližně 20 °C - 25 °C).
15. Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a tato doba nesmí být delší než 6 hodin při pokojové teplotě.
16. Vzhledem k lipozomálnímu charakteru přípravku se při jeho podání nedoporučuje používat infuzní set s in-line filtrem.
17. Lipozomální suspenze se podává intravenózní infuzí v průběhu 1 hodiny.

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/502/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. března 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 20. února 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.