

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 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/m<sup>2</sup> 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**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Categoria di frequenza</b>	<b>Reazione avversa (termine preferito)</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	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>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	Comune	Dolore neoplastico
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Molto comune	Anemia
	Comune	Leucopenia, Trombocitopenia, Granulocitopenia, Neutropenia febbrile
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Molto comune	Anoressia
	Comune	Disidratazione, Ipotassiemia, Riduzione dell'appetito
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Stato confusionale, Depressione, Insonnia, Ansia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Cefalea, Capogiro
	Comune	Parestesia, Ipoestesia, Tremore, Sonnolenza, Letargia
<b>Patologie dell'occhio</b>	Comune	Visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Comune	Vertigini, Acufeni, Perdita dell'udito
<b>Patologie cardiache</b>	Molto comune	Tachicardia
	Comune	Cianosi, Palpitazioni
	Non nota	Versamento pericardico
<b>Patologie vascolari</b>	Molto comune	Ipertensione, Ipotensione
	Comune	Flebite, Flushing, Pallore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	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
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Vomito, Diarrea, Stitichezza, Dolore addominale, Nausea
	Comune	Dolore addominale superiore, Dispepsia, Distensione addominale, Dolore addominale inferiore
<b>Patologie epatobiliari</b>	Comune	Dolore epatico

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Categoria di frequenza</b>	<b>Reazione avversa (termine preferito)</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Iperidrosi
	Comune	Rash, Prurito, Eritema, Alopecia, cute secca
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	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
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Comune	Ematuria, Disuria, Pollachiuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Comune	Dismenorrea
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	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
<b>Esami diagnostici</b>	Comune	Perdita di peso
<b>Procedure mediche e chirurgiche</b>	Comune	Dolore post-procedurale

Descrizione delle reazioni avverse selezionate:

#### *Patologie del sistema emolinfopoiatico*

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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- $\alpha$ ), interleuchina-1 (IL-1 $\beta$ ), 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  $\geq 18$  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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

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  $\alpha$  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 ( $\text{AUC}_{inf}$ ) 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/m<sup>2</sup>) di mifamurtide è pari a 2-3 volte la dose raccomandata (2 mg/m<sup>2</sup>).

### 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/m<sup>2</sup>. Il livello senza effetti indesiderati di mifamurtide negli animali corrisponde approssimativamente alla dose raccomandata da 2 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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-fosfolina (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

30 mesi

### 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>

Agenzia Italiana del Farmaco



## **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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **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).