

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MEPACT 4 mg polvo para concentrado para dispersión para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 4 mg de mifamurtida*.

Tras la reconstitución, cada ml de la suspensión en el vial contiene 0,08 mg de mifamurtida.

*análogo totalmente sintético de un componente de la pared celular de especies de Mycobacterium.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para dispersión para perfusión.

Masa o polvo homogéneo de color blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

MEPACT está indicado en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa. Se utiliza en combinación con quimioterapia postoperatoria combinada. Se han establecido la seguridad y la eficacia en estudios realizados en pacientes de 2 a 30 años tras la diagnosis inicial (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con mifamurtida debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del osteosarcoma.

Posología

La dosis recomendada de mifamurtida es de 2 mg/m² de superficie corporal para todos los pacientes. Debe administrarse como terapia adyuvante después de la resección: durante las 12 primeras semanas se administrará dos veces por semana, con al menos 3 días de diferencia, y en las 24 semanas posteriores se administrará una vez a la semana, con un total de 48 infusiones en 36 semanas.

Poblaciones especiales

Adultos > 30 años

Ninguno de los pacientes tratados en los estudios de osteosarcoma tenían 65 años o más y en el ensayo aleatorizado de fase III sólo se incluyeron pacientes hasta 30 años de edad. En consecuencia, no se dispone de información suficiente para recomendar el uso de MEPACT en pacientes mayores de 30 años.

Insuficiencia renal o hepática

La insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina (CrCL) \geq 30 ml/min) o la insuficiencia hepática (Child-Pugh clases A o B) no producen efectos clínicamente importantes en la

farmacocinética de la mifamurtida; por lo tanto, no son necesarios ajustes de la dosis en estos pacientes. Sin embargo, dado que la variabilidad en la farmacocinética de la mifamurtida es mayor en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (ver sección 5.2) y que los datos de seguridad son limitados en estos pacientes, se recomienda precaución cuando se administre mifamurtida a pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dado que no se dispone de datos farmacocinéticos de mifamurtida en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, se recomienda precaución cuando se administre mifamurtida a estos pacientes. Se recomienda la vigilancia continua de la función renal y hepática si se utiliza mifamurtida una vez finalizada la quimioterapia, hasta que se complete todo el tratamiento.

Población pediátrica < 2 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mifamurtida en niños con edades comprendidas entre los 0 y los 2 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

MEPACT se administra por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora.

MEPACT **no debe** administrarse mediante una inyección en bolo.

Para más información sobre la reconstitución, filtrado mediante el filtro proporcionado y dilución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso simultáneo con ciclosporina u otros inhibidores de la calcineurina (ver la sección 4.5).

Uso simultáneo con antiinflamatorios no esteroideos en altas dosis (AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa) (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dificultad respiratoria

En pacientes con antecedentes de asma u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, debe considerarse la administración de broncodilatadores con carácter profiláctico. Dos pacientes con asma preexistente desarrollaron dificultad respiratoria leve o moderada asociada al tratamiento (ver sección 4.8). Si se produce una reacción respiratoria grave, se debe interrumpir la administración de mifamurtida e iniciar el tratamiento apropiado.

Neutropenia

La administración de mifamurtida se asoció frecuentemente con neutropenia transitoria, generalmente cuando se utilizó en combinación con quimioterapia. Deben vigilarse y controlarse adecuadamente los episodios de fiebre neutropénica. Mifamurtida puede administrarse durante períodos de neutropenia, pero la fiebre posterior atribuida al tratamiento debe vigilarse estrechamente. Cuando la fiebre o los escalofríos persistan durante más de 8 horas después de la administración de mifamurtida debe tenerse en cuenta una posible sepsis.

Respuesta inflamatoria

La asociación de mifamurtida con signos de respuesta inflamatoria pronunciada, incluidas pericarditis y pleuritis fue poco frecuente. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes, inflamatorias u otras enfermedades relacionadas con el colágeno. Durante la administración de mifamurtida, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos o síntomas inusuales, como artritis o sinovitis, que puedan sugerir reacciones inflamatorias no controladas.

Trastornos cardiovasculares

Los pacientes con antecedentes de trombosis venosa, vasculitis o trastornos cardiovasculares inestables deben vigilarse estrechamente durante la administración de mifamurtida. Si los síntomas persisten o empeoran, debe retrasarse o interrumpirse la administración. Se han dado casos de hemorragia en animales con dosis muy altas. Estos efectos no son previsibles con la dosis recomendada; no obstante, se recomienda vigilar los parámetros de coagulación después de la primera dosis y después de varias dosis.

Reacciones alérgicas

Se han asociado reacciones alérgicas ocasionales con el tratamiento de mifamurtida, como exantema, dificultad para respirar e hipertensión de grado 4 (ver sección 4.8). Puede ser difícil distinguir las reacciones alérgicas de las respuestas inflamatorias exageradas, pero debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de reacciones alérgicas.

Toxicidad digestiva

Náuseas, vómitos y pérdida de apetito son reacciones adversas muy frecuentes de mifamurtida (ver sección 4.8). La toxicidad digestiva puede agravarse cuando mifamurtida se utiliza en combinación con altas dosis de quimioterapia combinada y se ha asociado al uso creciente de nutrición parenteral.

MEPACT contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios limitados de la interacción de mifamurtida con quimioterapia. Aunque estos estudios no son concluyentes, no existen evidencias de que mifamurtida interfiera con los efectos antitumorales de la quimioterapia o viceversa.

Se recomienda separar los horarios de administración de mifamurtida y doxorubicina u otros medicamentos lipofílicos cuando se utilizan en el mismo régimen quimioterapéutico.

El uso de mifamurtida en combinación con ciclosporina u otros inhibidores de la calcineurina está contraindicado debido a su supuesto efecto sobre los macrófagos esplénicos y la función fagocítica mononuclear (ver la sección 4.3).

Asimismo, se ha demostrado *in vitro* que los AINE en altas dosis (inhibidores de la ciclooxigenasa) pueden bloquear el efecto de activación de los macrófagos que tiene la mifamurtida liposomal. Por consiguiente, el uso de AINE en altas dosis está contraindicado (ver la sección 4.3).

Puesto que la mifamurtida actúa por estimulación del sistema inmune, debe evitarse el uso crónico o rutinario de los corticosteroides durante el tratamiento con mifamurtida.

Los estudios de interacción in vitro demuestran que la mifamurtida liposomal y no liposomal no inhibe la actividad metabólica del citocromo P450 en microsomas hepáticos humanos agrupados. La mifamurtida liposomal y no liposomal no induce la actividad metabólica o la transcripción del citocromo P450 en cultivos primarios de hepatocitos humanos recién aislados. Por lo tanto, no se espera que la mifamurtida interactúe con el metabolismo de sustancias que son sustratos hepáticos del citocromo P450.

En un amplio ensayo aleatorizado controlado, en el que se utilizó mifamurtida administrado en la dosis recomendada y en combinación con otros medicamentos que producen toxicidad renal (cisplatino, ifosfamida) o hepática (metotrexato en altas dosis, ifosfamida) conocida, se observó que no se aumentó dicha toxicidad y no hubo necesidad de ajustar la dosis de mifamurtida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de la mifamurtida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda mifamurtida durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

No se sabe si la mifamurtida se excreta en la leche humana. No se ha estudiado en animales la excreción de mifamurtida en la leche. La decisión de continuar o suspender el periodo de lactancia o de continuar o suspender el tratamiento con MEPACT debe tomarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con mifamurtida para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos sobre fertilidad con mifamurtida (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

MEPACT afecta de forma moderada a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los efectos adversos considerados como muy frecuentes que pueden aparecer con el tratamiento con mifamurtida son mareo, vértigo, fatiga y visión borrosa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Mifamurtida se estudió como agente único en 248 pacientes que padecían cáncer muy avanzado tratados con MEPACT durante los ensayos clínicos, con un solo brazo, de fase I y II. Las reacciones adversas más frecuentes fueron escalofríos, pirexia, fatiga, náuseas, taquicardia y cefalea. Muchas de las reacciones adversas notificadas de forma muy frecuente, según se indica en la siguiente tabla resumen, se cree que están relacionados con el mecanismo de acción de la mifamurtida (ver tabla 1). La mayoría de los acontecimientos notificados fueron leves o moderados.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de la categoría	Reacción adversa (término preferido)
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Sepsis, Celulitis, Nasofaringitis, Infección del punto de inserción del catéter, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario, Faringitis, Infección por <i>Herpes simplex</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuente	Dolor por cáncer
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Leucopenia, Trombocitopenia, Granulocitopenia, Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia
	Frecuente	Deshidratación, Hipopotasemia, Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Confusión, Depresión, Insomnio, Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea, Mareo
	Frecuente	Parestesia, Hipoestesia, Temblor, Somnolencia, Letargia
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo, Tinnitus, Pérdida de audición
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Taquicardia
	Frecuente	Cianosis, Palpitaciones
	Frecuencia no conocida	Derrame pericárdico
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión, Hipotensión
	Frecuente	Flebitis, Rubefacción, Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Disnea, Taquipnea, Tos
	Frecuente	Derrame pleural, Disnea exacerbada, Tos productiva, Hemoptisis, Sibilancias, Epistaxia, Disnea de esfuerzo, Congestión sinusal, Congestión nasal, Dolor faringolaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Vómitos, Diarrea, Estreñimiento, Dolor abdominal, Náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal en la parte superior, Dispepsia, Distensión abdominal, Dolor abdominal en la parte inferior
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Dolor hepático

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de la categoría	Reacción adversa (término preferido)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Hiperhidrosis
	Frecuente	Exantema, Prurito, Eritema, Alopecia, Sequedad de piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgia, Artralgia, Dolor de espalda, Dolor en las extremidades
	Frecuente	Espasmos musculares, Dolor de cuello, Dolor de ingles, Dolor de huesos, Dolor de hombros, Dolor de pared torácica, Rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Hematuria, Disuria, Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fiebre, Escalofríos, Fatiga, Hipotermia, Dolor, Malestar, Astenia, Dolor torácico
	Frecuente	Edema periférico, Edema, Inflamación de las mucosas, Eritema en el lugar de perfusión, Reacción en el lugar de perfusión, Dolor en el lugar del catéter, Malestar torácico, Sensación de frío
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de peso
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Frecuente	Dolor posterior al procedimiento

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado de forma muy frecuente casos de anemia cuando mifamurtida se utiliza conjuntamente con agentes quimioterapéuticos. En un ensayo controlado aleatorizado, la incidencia de cáncer mieloide (leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplásico) fue la misma en los pacientes que recibieron MEPACT más quimioterapia que en los pacientes que recibieron únicamente quimioterapia (en torno al 2,1%).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

La anorexia (21%) fue un trastorno notificado con mucha frecuencia en ensayos de fase I y fase II realizados con mifamurtida.

Trastornos del sistema nervioso

Al igual que con otros síntomas generalizados, los trastornos más frecuentes del sistema nervioso fueron cefalea (50%) y mareo (17%). Un paciente del estudio de fase III experimentó 2 episodios de convulsiones de grado 4 mientras estaba en tratamiento con quimioterapia y mifamurtida. El segundo episodio incluyó múltiples crisis de gran mal durante varios días. El tratamiento con mifamurtida continuó durante lo que quedó del estudio sin que volvieran a aparecer convulsiones.

Trastornos del oído y del laberinto

Aunque la pérdida auditiva puede atribuirse a la quimioterapia ototóxica, como cisplatino, no está claro si MEPACT junto con quimioterapia combinada puede aumentar la pérdida auditiva. Se observó un porcentaje superior de pérdida de audición objetiva y subjetiva en pacientes que recibieron MEPACT y quimioterapia (12% y 4%, respectivamente) en el ensayo de fase III (ver la sección 5.1 para una descripción del estudio) en comparación con los pacientes que recibieron sólo quimioterapia (7% y 1%). Todos los pacientes recibieron una dosis total de cisplatino de 480 mg/m²

como parte de su régimen de quimioterapia de inducción (neoadyuvante) y/o de mantenimiento (adyuvante).

Trastornos cardiacos y vasculares

En estudios no controlados de mifamurtida se notificaron muy frecuentemente taquicardia leve o moderada (50%), hipertensión (26%) e hipotensión (29%). En los ensayos iniciales se notificó un incidente grave de trombosis subaguda, pero no se relacionó con mifamurtida ningún acontecimiento cardiaco grave en un estudio extenso aleatorizado controlado (ver sección 4.4).

Trastornos respiratorios

Los trastornos respiratorios, entre ellos disnea (21%), tos (18%) y taquipnea (13%) se notificaron con mucha frecuencia, y 2 pacientes con antecedentes de asma presentaron dificultad respiratoria leve o moderada asociada al tratamiento con MEPACT en un ensayo en fase II.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales se asociaron frecuentemente con la administración de mifamurtida, entre ellos náuseas (57%) y vómitos (44%) en casi la mitad de los pacientes, estreñimiento (17%), diarrea (13%) y dolor abdominal (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La hiperhidrosis (11%) fue muy común en pacientes que recibieron mifamurtida en ensayos no controlados.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

El dolor de poca intensidad fue frecuente en pacientes que recibieron mifamurtida, incluyendo mialgia (31%), dolor de espalda (15%), dolor de extremidades (12%) y artralgia (10%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mayoría de los pacientes experimentaron escalofríos (89%), fiebre (85%) y fatiga (53%). Estos efectos suelen ser leves o moderados, de naturaleza transitoria y generalmente responden a tratamiento paliativo (por ejemplo, paracetamol en caso de fiebre). Otros síntomas generalizados que suelen ser leves o moderados y muy frecuentes son hipotermia (23%), malestar general (13%), dolor (15%), astenia (13%) y dolor torácico (11%). Efectos como edema, malestar torácico, reacciones locales en el lugar de perfusión o del catéter y "sensación de frío" se notificaron con menos frecuencia en esos pacientes, casi todos ellos con cáncer en fase terminal.

Exploraciones complementarias

Un paciente con osteosarcoma incluido en un estudio de fase II, con niveles altos de creatinina en el reclutamiento mostró una elevación de los niveles de urea y creatinina en sangre que se asoció al uso de mifamurtida.

Trastornos del sistema inmunológico

En un estudio de fase I, hubo un caso de reacción alérgica grave que tuvo lugar tras la primera perfusión de mifamurtida a una dosis de 6 mg/m². El paciente experimentó temblores, escalofríos, fiebre, náuseas, vómito, tos incontrolable, dificultad respiratoria, labios cianóticos, mareo, debilidad, hipotensión, taquicardia, hipertensión e hipotermia, todo lo cual condujo a la interrupción del estudio. Hubo también, en el estudio de fase III, un caso de reacción alérgica de grado 4 (hipertensión) que requirió hospitalización (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

La dosis máxima tolerada en ensayos en fase I fue 4 -6 mg/m² con una gran variabilidad de reacciones adversas. Los signos y síntomas asociados a dosis más altas y/o limitantes de la dosis no fueron potencialmente mortales, y consistieron en fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, vómitos, cefalea e hipo o hipertensión.

Un adulto voluntario sano recibió accidentalmente una dosis única de 6,96 mg de mifamurtida y experimentó un episodio reversible de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento.

En caso de sobredosis, se recomienda iniciar el tratamiento de apoyo adecuado. Las medidas de apoyo deben basarse en directrices institucionales y los síntomas clínicos observados. Los ejemplos incluyen paracetamol para la fiebre, escalofríos y dolor de cabeza, y antieméticos (no esteroideos) para las náuseas y los vómitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, otros inmunoestimulantes, código ATC: L03AX15

Mecanismo de acción

La mifamurtida (muramil tripéptido fosfatidil etanolamina, MTP-PE) es un derivado totalmente sintético del muramil dipéptido (MDP), un componente de las paredes celulares de las especies de *Mycobacterium* que es el estimulante del sistema inmune más pequeño que existe en la naturaleza. Tiene efectos inmunoestimulantes similares al MDP natural. MEPACT es una formulación liposómica diseñada específicamente para administrarse mediante perfusión intravenosa y alcanzar *in vivo* a los macrófagos.

El MTP-PE es un ligando específico del NOD2, un receptor que se encuentra fundamentalmente en monocitos, células dendríticas y macrófagos. MTP-PE es un activador potente de monocitos y macrófagos. La activación de los macrófagos humanos mediante mifamurtida está asociada con la producción de citocinas, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleukina-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8, y IL-12 y moléculas de adhesión, incluido el antígeno 1- (LFA-1) asociado a la función de los linfocitos y la molécula-1 (ICAM-1) de adhesión intercelular. Los monocitos humanos tratados *in vitro* destruyeron las células alogénicas y autólogas del tumor (incluido el melanoma, carcinoma de ovarios, de colon y renal), pero no tenían toxicidad para las células normales.

La administración *in vivo* de mifamurtida produjo la inhibición del crecimiento del tumor en modelos de metástasis del pulmón en ratones y ratas, cáncer de piel y de hígado y fibrosarcoma. También se demostró una mejoría significativa de la supervivencia sin enfermedad en el tratamiento del osteosarcoma y hemangiosarcoma en perros cuando se utilizó mifamurtida como terapia adyuvante. Se desconoce el mecanismo exacto por el que la activación de los monocitos y los macrófagos producida por mifamurtida da lugar a la actividad antitumoral en animales y humanos.

Seguridad y eficacia clínicas

La seguridad de la mifamurtida liposomal se ha evaluado en más de 700 pacientes con distintos tipos y estadios de cáncer y en 21 sujetos adultos sanos (ver la sección 4.8).

En un ensayo aleatorizado en fase III de 678 pacientes (rango de edad entre 1,4 y 30,6 años) con osteosarcoma resecable de alto grado y diagnóstico reciente, la adición de mifamurtida adyuvante a la quimioterapia (bien con cisplatino, doxorubicina y metotrexato con o sin ifosfamida) aumentó significativamente la supervivencia general de 6 años y consiguió una reducción relativa del riesgo de mortalidad del 28% ($p = 0,0313$, riesgo relativo = 0,72 [intervalo de confianza del 95% (IC): 0,53, 0,97]).

Población pediátrica

Según la prevalencia de la enfermedad, tanto niños como adultos jóvenes participaron en el estudio pivotal. Sin embargo, no existen análisis de eficacia de subpoblación específicos para pacientes menores y mayores de 18 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha caracterizado la farmacocinética de mifamurtida en sujetos adultos sanos tras una perfusión intravenosa de 4 mg y en pacientes pediátricos y adultos con osteosarcoma tras una perfusión intravenosa de 2 mg/m².

En 21 adultos sanos, mifamurtida se eliminó rápidamente del suero (minutos), con una semivida de $2,05 \pm 0,40$ horas, lo que produjo una concentración sérica muy baja de la mifamurtida total (liposomal y libre). El área bajo la curva (AUC) media fue de $17,0 \pm 4,86$ h x nM y la C_{max} (concentración máxima) fue de $15,7 \pm 3,72$ nM.

En 28 pacientes con osteosarcoma de edades comprendidas entre los 6 y los 39 años las concentraciones séricas de mifamurtida total (liposomal y libre) disminuyeron rápidamente con una semivida media de $2,04 \pm 0,456$ horas. El aclaramiento normalizado por superficie corporal y la semivida fueron similares en todo el intervalo de edades fueron consistentes con los valores determinados en los sujetos adultos sanos, lo que apoya la dosis recomendada de 2 mg/m².

En un ensayo separado en 14 pacientes, las curvas de la concentración plasmática media frente al tiempo de la mifamurtida total y libre que se determinaron después de la primera perfusión de mifamurtida y después de una última perfusión 11 o 12 semanas después, fueron casi superponibles y los valores medios de la AUC de la mifamurtida libre fueron similares después de la primera y la última perfusión. Estos datos indican que ni la mifamurtida total ni la libre se acumularon durante el período de tratamiento.

Seis horas después de la inyección de liposomas con marcaje radiactivo que contenían 1 mg de mifamurtida, se encontró radioactividad en el hígado, el bazo, la nasofaringe, el tiroides y, en menor medida, el pulmón. Los liposomas fueron fagocitados por las células del sistema reticuloendotelial. En 2 de 4 pacientes con metástasis pulmonar, la radioactividad se asoció a metástasis pulmonar.

No se ha estudiado el metabolismo de -MTP-PE liposomal en humanos.

Después de la inyección de liposomas radiomarcados que contenían mifamurtida, la semivida media del material radiomarcado fue bifásica con una fase alfa de unos 15 minutos y una semivida terminal de aproximadamente 18 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única de 4 mg de mifamurtida tras una hora de perfusión intravenosa en voluntarios adultos con insuficiencia renal leve ($n = 9$) o moderada ($n = 8$) y en adultos sanos que coincidían en cuanto a edad, sexo y peso pero con una función renal normal ($n = 16$). No se encontró ningún efecto de la insuficiencia renal leve ($50 \text{ ml/min} \leq \text{aclaramiento de creatinina [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/min}$) o moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) en el aclaramiento total del MTP-PE, cuando se comparó con el observado en los adultos sanos con función renal normal ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). Además, las exposiciones sistémicas de AUC de cero a infinito (AUC_{inf}) al MTP-PE libre (no asociados a liposomas) en la insuficiencia renal leve o moderada fueron similares a las observadas en los adultos sanos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única de 4 mg de mifamurtida tras una hora de perfusión intravenosa en voluntarios adultos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A; $n = 9$) o moderada (Child-Pugh clase B; $n = 8$) y en adultos sanos que coincidían en cuanto a edad, sexo y peso y con función hepática normal ($n = 19$). No se observaron efectos de la insuficiencia hepática leve sobre la exposición sistémica (AUC_{inf}) al MTP-PE total. La insuficiencia hepática moderada produjo un pequeño incremento en el AUC_{inf} del MTP-PE total con un ratio de la media geométrica por mínimos cuadrados (expresado como %) para la insuficiencia hepática moderada en referencia al grupo similar con función hepática normal del 119% (90% de intervalo de confianza [IC]: 94,1%-151%). La variabilidad farmacocinética fue mayor en el grupo de insuficiencia hepática moderada (el coeficiente de variación en la exposición sistémica [AUC_{inf}] fue del 50% frente a $< 30\%$ en los otros grupos de función hepática).

Las semividas medias del MTP-PE total y libre en la insuficiencia hepática leve fueron 2,02 horas y 1,99 horas, respectivamente, y fueron comparables a las de los sujetos con función hepática normal (2,15 horas y 2,26 horas, respectivamente). Las semividas medias del MTP-PE total y libre en la insuficiencia hepática moderada fueron 3,21 horas y 3,15 horas, respectivamente. Adicionalmente, la media geométrica del AUC_{inf} plasmática del MTP-PE libre (no asociado a liposomas) en la insuficiencia hepática leve y moderada fue un 47% más alta que los valores correspondientes en los grupos coincidentes con función hepática normal. Estos cambios no se consideraron clínicamente importantes ya que la dosis máxima tolerada (4-6 mg/m^2) de mifamurtida es 2-3 veces superior a la dosis recomendada (2 mg/m^2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En especies sensibles (conejo y perro), la dosis diaria más alta de mifamurtida liposomal que no causó efectos adversos fue de 0,1 mg/kg , correspondiente a 1,2 y 2 mg/m^2 , respectivamente. La concentración sin efectos adversos de mifamurtida en animales se corresponde aproximadamente a la dosis recomendada de 2 mg/m^2 para el ser humano.

Los datos de un estudio realizado en perros durante seis meses con inyecciones intravenosas diarias de hasta 0,5 mg/kg (10 mg/m^2) de mifamurtida indican un margen de seguridad de la exposición acumulada entre 8 y 19 veces mayor para la toxicidad clara con la dosis clínica prevista en el ser humano. Los principales efectos tóxicos asociados a estas altas dosis diarias y acumuladas de mifamurtida fueron sobre todo efectos farmacológicos exagerados: pirexia, signos de respuesta inflamatoria pronunciada que se manifiestan como sinovitis, bronconeumonía, pericarditis y necrosis inflamatoria del hígado y la médula ósea. Se observaron también los siguientes acontecimientos: hemorragia y prolongación de los tiempos de coagulación, infartos, cambios morfológicos de la pared de las arterias pequeñas, edema y congestión del sistema nervioso central, efectos cardiacos leves y ligera hiponatremia. Mifamurtida no fue mutagénico ni causó efectos teratogénicos en ratas y conejos. Se observaron efectos embriotóxicos únicamente con niveles maternos tóxicos.

Ninguno de los resultados de los estudios de toxicidad general sugiere efectos nocivos sobre los órganos reproductivos masculinos o femeninos. No se han realizado estudios específicos sobre la función reproductiva, la toxicidad perinatal y el potencial carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolina (POPC)
1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sal monosódica (OOPS)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Vial sin abrir

30 meses

Suspensión reconstituida

Se ha demostrado la estabilidad química y física una vez abierto el envase durante 6 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se va a utilizar inmediatamente, una vez reconstituida, filtrada y diluida la solución, los tiempos de uso y condiciones de conservación antes del uso del producto reconstituido no deberán ser superiores a 6 horas a 25°C. No refrigerar ni congelar la solución.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras la reconstitución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de 50 ml con un tapón de caucho butílico gris, precinto de aluminio y lengüeta de plástico, que contiene 4 mg de mifamurtida.

Cada envase contiene 1 vial y 1 filtro estéril, no pirogénico, para un solo uso, para MEPACT, que se suministra en un blíster de PVC.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

MEPACT debe reconstituirse, filtrarse mediante el filtro que se proporciona y a continuación diluirse utilizando una técnica aséptica antes de su administración.

Cada vial debe ser reconstituido con 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%). Tras su reconstitución, cada ml de la suspensión en el vial contiene 0,08 mg de mifamurtida. El volumen de la suspensión reconstituida correspondiente a la dosis calculada se

extrae a través del filtro y se vuelve a diluir con otros 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) según las instrucciones detalladas que se dan a continuación.

La suspensión reconstituida, filtrada y diluida para la perfusión es una suspensión liposomal opaca, homogénea, de color blanco a blanquecino, sin partículas visibles y sin espuma ni masas de lípidos.

Instrucciones para la preparación de MEPACT para perfusión intravenosa

Materiales suministrados en cada caja:

- MEPACT 4 mg polvo para concentrado para dispersión para perfusión (vial).
- Filtro para MEPACT

Materiales requeridos pero no suministrados:

- Solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%), bolsa de 100 ml
- Jeringa estéril de 60 o 100 ml para 1 solo uso con llave luer
- 2 agujas para inyección estéril de calibre medio (18)

Se recomienda que la reconstitución de la suspensión liposomal se realice en una cabina de flujo laminar utilizando guantes estériles y técnicas asépticas.

Se debe dejar que el polvo liofilizado alcance una temperatura de aproximadamente 20°C – 25°C antes de su reconstitución, filtrado mediante el filtro proporcionado y dilución. Esto tarda unos 30 minutos.

1. Retire el precinto del vial y limpie el tapón utilizando un algodón empapado en alcohol.
2. Retire el filtro del blíster, y retire la tapa del filtro con aguja. Introduzca seguidamente la aguja en el vial, perforando con firmeza la tapa hasta quedar bien asegurada. En este momento no debe retirarse la tapa del conector luer del filtro.
3. Desembale la bolsa con 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%), la aguja y la jeringa (no suministradas en la caja).
4. Limpie con un algodón empapado en alcohol el lugar de la bolsa de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) donde se vaya a insertar la aguja
5. Utilizando la aguja y la jeringa, retire de la bolsa 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).
6. Después de retirar la aguja de la jeringa, ésta debe acoplarse al filtro abriendo la tapa del conector luer del filtro (figura 1).



Figura 1

7. Añada al vial la solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) mediante una presión lenta pero firme del émbolo de la jeringa. **No debe retirar el filtro ni la jeringa del vial.**

8. Debe dejar reposar el vial durante 1 minuto para asegurar una hidratación profunda de la sustancia seca.
9. **A continuación, agite con fuerza el vial durante 1 minuto mientras mantiene acoplados el filtro y la jeringa.** Durante este tiempo, se forman espontáneamente los liposomas (figura 2).



Figura 2

10. Puede retirar la dosis necesaria del vial invirtiéndolo y retirando lentamente el émbolo de la jeringa (figura 3). Tras la reconstitución, cada ml de suspensión contiene 0,08 mg de mifamurtida. El volumen de suspensión que debe retirarse según la dosis se calcula como sigue:

Volumen que debe retirarse = $[12,5 \times \text{dosis calculada (mg)}]$ ml

Para mayor facilidad, se proporciona la siguiente tabla de concordancia:

<u>Dosis</u>	<u>Volumen</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. Retire seguidamente la jeringa del filtro y coloque una nueva aguja en la jeringa que contiene la suspensión. Limpie el lugar de inyección de la bolsa con un algodón empapado en alcohol e inyecte la suspensión de la jeringa a la bolsa original que contiene los restantes 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) (figura 4).



Figura 4

12. Dé varias vueltas a la bolsa suavemente para mezclar la solución.
13. Añada a la etiqueta de la bolsa que contiene la suspensión liposomal reconstituida y diluida la identificación del paciente, la hora y la fecha.
14. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 6 horas a temperatura ambiente (aproximadamente entre 20°C – 25°C).
15. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se va a utilizar de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación del producto una vez abierto son responsabilidad del usuario y normalmente no deben sobrepasar las 6 horas a temperatura ambiente.
16. De acuerdo con la naturaleza liposomal del producto, no se recomienda el uso de un equipo de perfusión con filtro en línea durante la administración.
17. La perfusión de la suspensión liposomal por vía intravenosa suele durar 1 hora.

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/502/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06 marzo de 2009
Fecha de la última revalidación: 20 de febrero de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y
USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON
LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL
MEDICAMENTO**

A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El etiquetado y prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MEPACT 4 mg polvo para concentrado para dispersión para perfusión.
mifamurtida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de mifamurtida. Tras su reconstitución, cada ml de la suspensión en el vial contiene 0,08 mg de mifamurtida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC),
1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sal monosódica (OOPS)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para dispersión para perfusión.
Caja con 1 vial de polvo, 1 filtro estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa tras su reconstitución, filtrado mediante el filtro proporcionado y posterior dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/502/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN

DATOS QUE DEBEN FIGURAR EN EL ENVASE PRIMARIO**ETIQUETADO DEL VIAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MEPACT 4 mg polvo para concentrado para dispersión para perfusión.
mifamurtida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de mifamurtida. Tras su reconstitución, cada ml de la suspensión en el vial contiene 0,08 mg de mifamurtida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolina (POPC),
1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sal monosódica (OOPS)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para dispersión para perfusión.
4 mg de mifamurtida

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa tras su reconstitución, filtrado mediante el filtro proporcionado y posterior dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/502/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

MEPACT 4 mg polvo para concentrado para dispersión para perfusión. mifamurtida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es MEPACT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MEPACT
3. Cómo usar MEPACT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MEPACT
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es MEPACT y para qué se utiliza

MEPACT contiene el principio activo mifamurtida, similar a un componente de la pared celular de algunas bacterias. Estimula el sistema inmunitario para ayudar a su organismo a destruir las células tumorales.

MEPACT se utiliza para el tratamiento del osteosarcoma (cáncer de huesos) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 2 y 30 años). Se utiliza después de haberse sometido a cirugía para eliminar el tumor y tratarse con quimioterapia para destruir las células cancerosas que puedan quedar y reducir así el riesgo de recaída del cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MEPACT

No use MEPACT:

- si es alérgico (hipersensible) a la mifamurtida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está utilizando medicamentos que contengan ciclosporinas u otros inhibidores de calcineurina o altas dosis de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (ver más abajo “Uso de otros medicamentos”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar MEPACT:

- si tiene o ha tenido problemas de corazón o de los vasos sanguíneos, como coágulos de sangre (trombosis), sangrado (hemorragias) o inflamación de las venas (vasculitis). Durante el tratamiento de MEPACT se le someterá a una estrecha vigilancia. Si sus síntomas no desaparecen con el tiempo o empeoran, debe ponerse en contacto con su médico, ya que es posible que tenga que retrasar o suspender el tratamiento con MEPACT.
- si tiene antecedentes de asma u otros trastornos respiratorios. Antes de usar MEPACT, consulte a su médico acerca de si debe seguir usando los medicamentos para el asma mientras utilice MEPACT.
- si tiene antecedentes de enfermedad inflamatoria o autoinmune o ha sido tratado con corticosteroides u otros medicamentos que pueden afectar a su sistema inmunitario.

- Si tiene alguna reacción alérgica a medicamentos incluyendo erupción, falta de aliento, y presión sanguínea alta. Si padece un empeoramiento de los síntomas, debe contactar con su médico, ya que estos pueden haber sido causados por MEPACT.
- Si tiene problemas de estómago, como náuseas, vómitos y pérdida de apetito. Si sus problemas aumentan, debe contactar con su médico, ya que estos pueden haber sido causados por MEPACT cuando se usa con la quimioterapia.
- Si desarrolla escalofríos o tiritona, o siente calor. Debe tomarse la temperatura ya que puede tener fiebre. La presencia de fiebre con un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia) puede ser un signo de infección grave.

En la sección 4 se incluye información detallada sobre las advertencias y precauciones relacionadas con los efectos adversos que pueden producirse mientras esté tomando este medicamento.

Niños

No administre este medicamento a niños menores de 2 años porque no se dispone de información sobre su seguridad y su eficacia en este grupo de edad.

Otros medicamentos y MEPACT

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Es muy importante que informe a su médico si está utilizando medicamentos que contengan alguna de las siguientes sustancias:

- ciclosporina, tacrolimus, utilizados después de un trasplante para evitar el rechazo de los órganos trasplantados, y otros inmunosupresores utilizados por ejemplo para tratar la psoriasis (una enfermedad cutánea).
- medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno o diclofenaco, utilizados para el tratamiento de dolores de cabeza, fiebre o dolor. No use MEPACT si está utilizando antiinflamatorios no esteroideos en altas dosis (AINE).
- corticosteroides, para el tratamiento de inflamaciones, alergias o asma. Se debe evitar el uso regular de corticoides cuando se esté utilizando MEPACT, ya que éste puede afectar la manera en que actúan los medicamentos.

Se recomienda separar los horarios de administración de MEPACT y doxorubicina u otros medicamentos si se combinan en el mismo régimen quimioterapéutico.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

MEPACT no se ha probado en mujeres embarazadas. Por lo tanto, MEPACT no debe utilizarse durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz. Utilice un método anticonceptivo eficaz si recibe tratamiento con MEPACT.

No se sabe si MEPACT pasa a la leche materna. Si está dando el pecho a su hijo, consulte a su médico.

Conducción y uso de máquinas

Algunos efectos adversos muy frecuentes o frecuentes del tratamiento con MEPACT (como mareo, vértigo, fatiga y visión borrosa) pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

MEPACT contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar MEPACT

Dosis y duración del tratamiento

MEPACT se administrará sólo bajo la supervisión de un médico especialista. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada de MEPACT es de 2 mg/m² de superficie corporal. Se le administrará dos veces a la semana (con al menos tres días de diferencia) durante las primeras 12 semanas, y después una vez a la semana durante otras 24 semanas.

El programa de tratamientos podrá ajustarse para que encaje con su programa de quimioterapia. No es necesario que interrumpa el programa de MEPACT si se retrasa su quimioterapia; tendrá que completar 36 semanas (9 meses) de tratamiento con MEPACT sin interrupciones

Cómo se administra MEPACT

El polvo liofilizado tiene que ser reconstituido en una suspensión líquida, filtrarse usando el filtro que se proporciona y posteriormente diluirse antes de su uso. La perfusión de MEPACT se hace directamente en una vena (por vía intravenosa) durante cerca de 1 hora. Esto será llevado a cabo por su médico o una enfermera, quien también le controlará durante ese tiempo. No es necesario que le hospitalicen para recibir MEPACT. También puede administrarse a pacientes ambulatorios.

Si usa más MEPACT del que debiera

Puede que experimente más efectos adversos graves, como fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, vómitos, cefalea, tensión arterial alta o tensión arterial baja. En caso de sobredosis, póngase en contacto con su médico o diríjase al hospital más cercano.

Si interrumpe el tratamiento con MEPACT

No debe interrumpir el tratamiento con MEPACT antes de terminar el programa de tratamiento sin consultar previamente con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, MEPACT puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los pacientes experimentaron escalofríos, fiebre y fatiga, especialmente durante la primera administración de MEPACT. Estos efectos son normalmente leves a moderados y transitorios y pueden ser tratados por su médico; por ejemplo, con paracetamol para la fiebre. Cuando se utiliza junto con quimioterapia, a menudo el tratamiento con MEPACT puede causar problemas de estómago, tales como náuseas, vómitos y pérdida de apetito.

Consulte a su médico **inmediatamente**:

- si persisten la fiebre o los escalofríos más de 8 horas después de recibir la dosis de MEPACT, porque podría ser indicativo de una infección, o
- si experimenta erupción o presenta otros problemas respiratorios (sibilancias) o
- si experimenta cualquier problema de estómago.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- fiebre, escalofríos/tiritona, debilidad, cansancio o malestar general
- náuseas y/o vómitos, diarrea o estreñimiento
- cefalea o mareo

- latidos rápidos del corazón (taquicardia)
- presión arterial alta o baja
- falta de apetito
- sudoración
- dolor, que puede ser dolor general, dolor de los músculos y/o articulaciones y dolor de espalda, pecho, abdomen, brazos o piernas
- tos, problemas para respirar o jadeo
- baja temperatura corporal
- bajo recuento de eritrocitos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- coloración azul de los tejidos, como la piel o las encías, debido a la falta de oxígeno
- aumento apreciable de la frecuencia o la fuerza de los latidos del corazón
- edema en los brazos o las piernas, o en otros sitios
- molestias en el pecho
- malestar de estómago, pérdida de apetito o pérdida de peso
- enrojecimiento, inflamación, infección u otra reacción local en el lugar de la inyección o el lugar de inserción del catéter.
- eritema o enrojecimiento, inflamación de la piel, picor, sequedad, palidez o enrojecimiento transitorio
- inflamación de la piel, tendones, músculos o tejidos similares que apoyan la estructura corporal
- inflamación de una vena
- dolor abdominal en la parte superior o en la pared torácica; distensión o dolor abdominal; indigestión o dolor en el hígado
- otro tipo de dolor, también en cuello, hombro, ingle, huesos o garganta; dolor posoperatorio
- espasmo o rigidez muscular
- sensación de frío
- cansancio, mareo o somnolencia
- quemazón, sensación de picor u hormigueo, sensibilidad reducida a las sensaciones o sensación de sensibilidad sin estímulos
- movimientos de sacudida involuntarios
- deshidratación
- baja concentración de potasio en sangre
- inflamación de las mucosas
- congestión o inflamación de la nariz, la garganta o los senos
- infecciones del tracto respiratorio superior (como un resfriado) o el tracto urinario (como una infección de vejiga)
- infección generalizada
- infección por Herpes simplex (virus)
- tos productiva, sibilancias o dificultad respiratoria por esfuerzo o exacerbada
- moqueo o hemorragia nasal
- líquido en la cavidad pulmonar
- sangre en la orina, dificultad o dolor al orinar o micción frecuente
- dificultad para dormir, depresión, ansiedad o confusión
- mareo
- zumbido de oídos
- visión borrosa
- caída del pelo
- menstruación difícil, dolorosa
- pérdida de audición
- número bajo de glóbulos blancos con o sin fiebre, número bajo de plaquetas

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- acumulación excesiva de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de MEPACT

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “EXP”.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Vial sin abrir:

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Suspensión reconstituida:

Una vez reconstituida con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), conservar a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C - 25°C) y utilizar en un plazo máximo de 6 horas.

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene MEPACT

- El principio activo es mifamurtida. Cada vial contiene 4 mg de mifamurtida. Tras su reconstitución, cada ml contiene 0,08 mg de mifamurtida.
- Los otros componentes son palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC) y 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sal monosódica (OOPS). Ver sección 2 “MEPACT contiene sodio”.

Aspecto de MEPACT y contenido del envase

MEPACT es un polvo o masa de color blanco a blanquecino para concentrado para dispersión para perfusión.

MEPACT se presenta en una caja de cartón que contiene:

- Un vial de 50 ml con un tapón de caucho butílico gris, precinto de aluminio y lengüeta de plástico.
- Un filtro estéril suministrado en un blíster.

Titular de la autorización de comercialización:

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Francia

Responsable de la fabricación:

Takeda Austria GmbH

St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austria

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

La siguiente información está dirigida exclusivamente a los profesionales sanitarios:

Instrucciones para la preparación de MEPACT para perfusión intravenosa

Materiales suministrados en cada caja -

- 1 vial de MEPACT (mifamurtida)
- 1 filtro para MEPACT

Materiales requeridos pero no suministrados -

- Solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%), bolsa de 100 ml
- Jeringa estéril de 60 o 100 ml para 1 solo uso con llave luer
- 2 agujas para inyección estéril de calibre medio (18)

Se recomienda que la reconstitución de la suspensión liposomal se realice en una cabina de flujo laminar utilizando guantes estériles y técnicas asépticas.

Se debe dejar que el polvo liofilizado alcance una temperatura de aproximadamente 20°C – 25°C antes de su reconstitución, filtrado mediante el filtro proporcionado y dilución. Esto tarda unos 30 minutos.

1. Retire el precinto del vial y limpie el tapón utilizando un algodón empapado en alcohol.
2. Retire el filtro del blíster, y retire la tapa del filtro con aguja.
Introduzca seguidamente la aguja en el vial, perforando con firmeza la tapa hasta quedar bien asegurada. En este momento no debe retirarse la tapa del conector luer del filtro.
3. Desembale la bolsa con 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%), la aguja y la jeringa (no suministradas en la caja).
4. Limpie con un algodón empapado en alcohol el lugar de la bolsa de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) donde se vaya a insertar la aguja.
5. Utilizando la aguja y la jeringa, retire de la bolsa 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).
6. Después de retirar la aguja de la jeringa, ésta debe acoplarse al filtro abriendo la tapa del conector luer del filtro (figura 1).



Figura 1

7. Añada al vial la solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) mediante una presión lenta pero firme del émbolo de la jeringa. **No debe retirar el filtro ni la jeringa del vial.**
8. Debe dejar reposar el vial durante 1 minuto para asegurar una hidratación profunda de la sustancia seca.
9. **A continuación, agite con fuerza el vial durante 1 minuto mientras mantiene acoplados el filtro y la jeringa.** Durante este tiempo, se forman espontáneamente los liposomas (figura 2).



Figura 2

10. Puede retirar la dosis necesaria del vial invirtiéndolo y retirando lentamente el émbolo de la jeringa (figura 3). Tras la reconstitución, cada ml de suspensión contiene 0,08 mg de mifamurtida. El volumen de suspensión que debe retirarse según la dosis se calcula como sigue:

$$\text{Volumen que debe retirarse} = [12,5 \times \text{dosis calculada (mg)}] \text{ ml}$$

Para mayor facilidad, se proporciona la siguiente tabla de concordancia:

<u>Dosis</u>	<u>Volumen</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. Retire seguidamente la jeringa del filtro y coloque una nueva aguja en la jeringa que contiene la suspensión. Limpie el lugar de inyección de la bolsa con un algodón empapado en alcohol e inyecte la suspensión de la jeringa a la bolsa original que contiene los restantes 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) (figura 4).



Figura 4

12. Dé varias vueltas a la bolsa suavemente para mezclar la solución.
13. Añada a la etiqueta de la bolsa que contiene la suspensión liposomal reconstituida y diluida la identificación del paciente, la hora y la fecha.
14. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 6 horas a temperatura ambiente (aproximadamente entre 20°C – 25°C).
15. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se va a utilizar de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación del producto una vez abierto son responsabilidad del usuario y normalmente no deben sobrepasar las 6 horas a temperatura ambiente.

Ningún requisito especial para su eliminación.