



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-56223213-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-56223213-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MEPACT / MIFAMURTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN / MIFAMURTIDA 4 mg; aprobada por Certificado N° 57.802.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TAKEDA PHARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MEPACT / MIFAMURTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN / MIFAMURTIDA 4 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-71231581-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-71231488-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-71231680-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-71231788-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.802, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-56223213-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.05 22:42:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.05 22:42:12 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MEPACT®
MIFAMURTIDA 4 mg
Polvo liofilizado para infusión intravenosa
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Italiana

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 doxorrubicina 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 infusión 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. Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

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 o consultar directamente a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de MEPACT®

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Vial sin abrir:

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

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos 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.

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 son responsabilidad del usuario y no deberán ser superiores a 6 horas a 25°C. No congele la suspensión.
No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro.

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 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolina (POPC) y 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sal monosódica (OOPS). Ver sección 2 “MEPACT® contiene sodio”.

Presentaciones: envases con 1 vial.

Aspecto de MEPACT® y contenido del envase

MEPACT® es un Polvo liofilizado para infusión intravenosa. Cada envase contiene un vial de vidrio con tapón de caucho, precinto de aluminio y plástico, acompañado de un filtro estéril, para un solo uso de MEPACT®.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Elaborado en:

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia km 65.561, Latina, Italia.

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25, 4020 Linz, Austria
(Acondicionador secundario)

Importado por:

Takeda Pharma S.A. –Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina
Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°57.802

Fecha de la última revisión:



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912

Mepact® (Mifamurtide) 4 mg Lyophilized Powder for Intravenous Infusion
Patient Information Leaflet_PIL based on CCDS V7_Clean

Página 6 de 6



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-56223213 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.21 17:40:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.21 17:40:28 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

MEPACT®

MIFAMURTIDA 4 mg

Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana

FÓRMULA

Cada vial contiene:

Mifamurtida *: 4 mg

Tras la reconstitución, cada mL de la suspensión en el vial contiene 0,08 mg de Mifamurtida.

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunoestimulante

Código ATC: L03AX15

INDICACIONES TERAPEUTICAS

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 el diagnóstico inicial.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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.

La mifamurtida es una molécula anfipática, que lleva una fracción hidrófila (es decir, péptido muramilo) y una fracción lipófila (es decir, dipalmitoil fosfatidil etanolamina). La mifamurtida se comporta como una molécula tensioactiva formadora de bicapas que puede asociarse en una interfaz aceite-agua y formar estructuras micelares e intercalarse en bicapas formadas a partir de otros lípidos, como los fosfolípidos.

Tiene efectos inmunoestimulantes similares al MDP natural, con la ventaja adicional de una semivida más larga en el plasma. MEPACT® es una formulación liposómica diseñada específicamente para alcanzar *in vivo* a los macrófagos mediante perfusión intravenosa.

Mifamurtida es un ligando específico del NOD2, un receptor que se encuentra fundamentalmente en monocitos, células dendríticas y macrófagos. Mifamurtida es un activador potente de monocitos y macrófagos. La activación de los macrófagos humanos mediante MEPACT® está asociada con la producción de citoquinas, 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 de adhesión intercelular 1 (CAM 1). 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 hacia las células normales.

La administración *in vivo* de MEPACT® 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 sobrevida libre de enfermedad en el tratamiento del osteosarcoma y hemangiosarcoma en perros cuando se utilizó MEPACT® como terapia adyuvante. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual la activación de monocitos y macrófagos producida por MEPACT® lleva a la actividad antitumoral en animales y humanos.

Seguridad y eficacia clínica:

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.

MEPACT® aumentó significativamente la sobrevida global de los pacientes con osteosarcoma resecable de alto grado y diagnóstico reciente, cuando se utilizó junto con quimioterapia combinada, frente a quimioterapia sola. En un ensayo randomizado de 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 MEPACT® como adyuvante a la quimioterapia, bien con cisplatino, doxorubicina y metotrexato con o sin ifosfamida, 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]).

Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de la mifamurtida fue bien caracterizada en adultos sanos luego de una infusión intravenosa de 4 mg y en población pediátrica y adulta con osteosarcoma luego de la infusión intravenosa de 2 mg/m².

Distribución:

Seis horas después de la inyección de liposomas con marcación radiactiva que contenían 1 mg de mifamurtida, se encontró radioactividad en el hígado, el bazo, la nasofaringe, la 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.

Metabolismo:

El metabolismo de mifamurtida liposomal no ha sido estudiado en humanos.

Eliminación:

Después de la administración intravenosa, en 21 adultos sanos, la mifamurtida se eliminó rápidamente del plasma (minutos), con una vida media de 2.05 ± 0.40 horas, lo que resultó en una concentración muy baja en plasma de la mifamurtida total (liposomal y libre). El AUC medio fue de $17,0 \pm 4.86$ h x nM y la Cmax fue del $15,7 \pm 3,72$ nM.

Después de la administración intravenosa, en 28 pacientes con osteosarcoma, entre 6 y 39 años de edad, las concentraciones séricas totales (liposomal y libre) de mifamurtida disminuyeron rápidamente con una vida media de 2.04 ± 0.456 horas. El clearance ajustado por superficie corporal y la vida media fueron similares en las diferentes edades y consistentes con las determinaciones en adultos sanos, respaldando la dosis recomendada de 2 mg/m².

En un ensayo separado de 14 pacientes, las curvas promedio de concentración plasmática – tiempo de la mifamurtida total y libre que se determinaron después de la primera infusión de MEPACT® y después de una última infusión 11 ó 12 semanas después, fueron casi superponibles y los valores medios del AUC de la mifamurtida libre fueron similares después de la primera y la última infusión. Estos datos indican que ni la mifamurtida total ni la libre se acumularon durante el período de tratamiento.

Después de la inyección de liposomas con mifamurtida radiomarcados, la vida media del material radioactivo fue bifásica, con una fase alfa de 15 minutos y una vida media terminal de 18 horas.

No se han determinado las vías / mecanismos específicos de eliminación de mifamurtida en humanos.

Excreción:

En sujetos sanos y en aquellos con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada, no se observó una excreción urinaria cuantificable de mifamurtida, lo que indica que no se espera que el clearance renal contribuya al clearance sistémico total.

Poblaciones Especiales

Pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética de una única dosis de 4 mg de mifamurtida administrada por infusión intravenosa durante una hora, fue evaluada en voluntarios adultos con alteración de la función renal leve (n=9) a moderada (n=8) comparados con adultos sanos de edad, sexo y peso similares, pero con una función renal normal (n = 16). La insuficiencia renal leve ($50 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} \leq 80 \text{ mL/min}$) y moderada ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$) no tuvo efecto sobre el clearance de mifamurtida, comparado con el clearance de adultos sanos ($\text{CLcr} > 80 \text{ mL/min}$).

Pacientes con insuficiencia hepática:

La farmacocinética de una única dosis de 4 mg de mifamurtida administrada por infusión intravenosa durante una hora, fue evaluada en voluntarios adultos con alteración de la función hepática leve (Child Pugh clase A, n=9) y moderada (Child Pugh clase B, n=8) comparados con adultos sanos de edad, sexo y peso similares (n = 19). No hubo efecto de la insuficiencia hepática leve sobre la exposición sistémica (AUCinf) al mifamurtida total. La insuficiencia hepática moderada resultó en un pequeño aumento del AUCinf de mifamurtida 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% IC:94,1%-151%). Este efecto no se consideró clínicamente relevante, ya que la dosis máxima tolerada de mifamurtida es 4- 6 mg/m², esto es 2 a 3 veces más que la dosis recomendada (2 mg/m²).

Datos Preclínicos sobre Seguridad

En especies sensibles (conejos y perros), 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/m², respectivamente. La concentración sin efectos adversos de MEPACT® en animales se corresponde aproximadamente a la dosis recomendada de 2 mg/m² 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/m²) de MEPACT® indican un margen de seguridad de la exposición acumulada para toxicidad global entre 8 y 19 veces la dosis clínica prevista en el ser humano. Los principales efectos tóxicos asociados a estas altas dosis diarias y acumuladas de MEPACT® 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 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 cardíacos leves y ligera hiponatremia. MEPACT® 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con MEPACT® 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 un intervalo de 3 días, y en las 24 semanas posteriores se administrará una vez a la semana, con un total de 48 infusiones en 36 semanas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

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

Pacientes pediátricos:

Se han establecido la seguridad y la eficacia de MEPACT® en niños a partir de 2 años. No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de mifamurtida en niños con edades comprendidas entre los 0 y los 2 años de edad.

Pacientes con alteración de la función renal o hepática:

No hay efectos significativos de la insuficiencia renal leve a moderada (Clearance creatinina CLcr \geq 30mL/min) y de la insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) sobre la farmacocinética de mifamurtida, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

La farmacocinética de la mifamurtida en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min) o insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) no ha sido estudiada. Los datos son limitados, por lo tanto, se debe tener precaución al administrar mifamurtida a pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

Se recomienda monitorear la función renal y hepática si MEPACT® se utiliza más allá de la terminación de la quimioterapia, hasta que el tratamiento haya sido finalizado.

Forma de administración:

MEPACT® debe reconstituirse, filtrarse mediante el filtro que se proporciona y a continuación diluirse antes de su administración. La suspensión para perfusión reconstituida, filtrada y diluida es una suspensión liposomal opaca, homogénea, de color blanco a blanquecino, sin partículas visibles y sin espuma ni masas de lípidos.

Después de su reconstitución, el filtrado mediante el filtro proporcionado y la posterior dilución, MEPACT® se administra por vía intravenosa durante un período de 1 hora.

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

Ver Instrucciones para la preparación de MEPACT® para perfusión intravenosa al final del prospecto.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso simultáneo con ciclosporina u otros inhibidores de la calcineurina (*ver Interacciones Medicamentosas*).

Uso simultáneo con antiinflamatorios no esteroideos en altas dosis (AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa) (*ver Interacciones Medicamentosas*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Dificultad respiratoria:

En un ensayo clínico se ha reportado dificultad respiratoria leve a moderada asociada con mifamurtida. En pacientes con antecedentes de asma u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, debe considerarse la administración de broncodilatadores con carácter profiláctico. Si se produce una reacción respiratoria grave, se debe interrumpir la administración de MEPACT® e iniciar el tratamiento apropiado.

Neutropenia:

La administración de MEPACT® se asoció frecuentemente con neutropenia transitoria, generalmente cuando se utilizó en combinación con quimioterapia. Deben vigilarse y controlarse adecuadamente los episodios de fiebre neutropénica. MEPACT® 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 MEPACT® debe tenerse en cuenta una posible sepsis.

Respuesta inflamatoria:

En ensayos clínicos, la administración de MEPACT® fue asociada poco frecuente con signos de respuesta inflamatoria pronunciada, incluidas pericarditis y pleuritis. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes, inflamatorias u otras enfermedades del colágeno.

Durante la administración de MEPACT® 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 MEPACT®. 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 MEPACT®, como rash

cutáneo, dificultad para respirar e hipertensión Grado 4. Puede ser difícil distinguir las reacciones alérgicas de las respuestas inflamatorias exageradas, pero debe monitorearse a los pacientes para detectar signos de reacciones alérgicas.

Toxicidad digestiva:

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El uso de MEPACT® 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 Contraindicaciones*).

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 Contraindicaciones*).

Se han realizado estudios limitados de la interacción de MEPACT® con quimioterapia.

Los estudios de interacción *in vitro* demuestran que la mifamurtida liposomal y no liposomal no inhiben 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 MEPACT® 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.

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo:

No hay datos sobre el uso de la mifamurtida en pacientes embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción. MEPACT® no debe utilizarse durante el embarazo, ni en mujeres en edad reproductiva 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 de MEPACT® debe tomarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con MEPACT® para la madre.

Fertilidad:

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con mifamurtida (*Ver toxicología no clínica*)

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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.

REACCIONES ADVERSAS

Cada uno de los 248 pacientes tratados con MEPACT® (monoterapia) durante los ensayos en fase inicial con un solo grupo de pacientes que padecen cáncer muy avanzado (melanoma avanzado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal y osteosarcoma) experimentaron al menos un efecto adverso. Los efectos adversos observados en >50% de los pacientes fueron: fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, taquicardia y cefalea. Muchos de los efectos adversos notificados con más frecuencia, se cree que están relacionados con el mecanismo de acción de la mifamurtida. La mayoría de los acontecimientos notificados fueron leves o moderados. Este perfil es parecido tanto cuando se resumen todos los estudios iniciales (n=248) como sólo en los estudios en osteosarcoma (n=51).

En un estudio de fase III aleatorizado de 678 pacientes, con diagnóstico reciente de osteosarcoma de alto grado resecable, los datos de seguridad respaldaron el perfil de seguridad desarrollado en los estudios de fase inicial de un solo brazo, como se resume en la Tabla 1.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); muy raras ($<1 / 10.000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentado en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas asociadas a MEPACT

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, hipokalemia, 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, epistaxis, disnea de esfuerzo, congestión sinusal, congestión nasal, dolor faringolaríngeo.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal superior, dispepsia, distensión abdominal, dolor abdominal inferior
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Dolor hepático
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 inguinal, 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
	Muy frecuente	Fiebre, escalofríos, fatiga, hipotermia, dolor, malestar, astenia, dolor torácico

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	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 casos de anemia con más frecuencia cuando MEPACT® 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 (2.1%)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

La anorexia (21%) fue un trastorno notificado con mucha frecuencia en estudios de fase I y II realizados con MEPACT® en pacientes con cáncer en estado terminal.

Trastornos del sistema nervioso:

Al igual que con otros síntomas generalizados, los trastornos más frecuentes del sistema nervioso fueron cefalea (50%) y mareo (17%).

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 (13% y 4%, respectivamente) en el ensayo de fase III 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 cardíacos y vasculares:

En ensayos no controlados de MEPACT® se notificaron con frecuencia 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 MEPACT® ningún acontecimiento cardíaco grave en un ensayo extenso aleatorizado controlado.

Trastornos respiratorios:

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

Trastornos gastrointestinales:

Los trastornos gastrointestinales se asociaron frecuentemente con la administración de MEPACT®, entre ellos náuseas (57%) y vómitos (44%) en casi la mitad de los pacientes, estreñimiento (17%), diarrea (13%) y dolor abdominal (11%).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

El dolor de poca intensidad fue frecuente en pacientes que recibieron MEPACT®, 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 la infusión o del catéter y “sensación de frío” se notificaron con menos frecuencia en estos pacientes, casi todos ellos con cáncer en fase terminal.

Exploraciones complementarias:

La elevación de los niveles de urea y creatinina en sangre se asociaron al uso de MEPACT® en un paciente con osteosarcoma.

Trastornos del sistema inmune:

En un estudio de fase I hubo un reporte de reacción alérgica severa que ocurrió luego de la primera infusión de MEPACT® a una dosis de 6 mg/m². También hubo un reporte de un caso de reacción alérgica de grado 4 (hipertensión) que requirió hospitalización en el estudio de fase III.

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas:

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la

Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis máxima tolerada de 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 presentó un evento 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 esteroides) para las náuseas y los vómitos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4801-7767.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE MEPACT® PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

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 de sodio al 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 que se proporciona y se vuelve a diluir con otros 50 mL de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) según las instrucciones detalladas que se dan a continuación.

Materiales suministrados en cada caja:

- MEPACT® 4 mg Polvo liofilizado para infusión intravenosa (vial)
- Filtro para MEPACT®. **Solo se debe usar el filtro proporcionado.**

Materiales requeridos, pero no suministrados:

- Solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%), bolsa de 100 mL
- Jeringa estéril de 60 o 100 mL para un solo uso con llave luer
- Dos agujas para inyección estéril de calibre medio (18)

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

Se recomienda que la reconstitución de la suspensión liposomal se realice 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, luego filtrar mediante el filtro proporcionado y diluir. 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 de sodio 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 de sodio 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 de sodio 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).

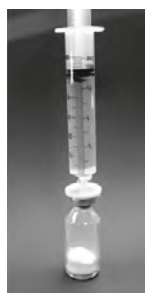


Figura 1

Solo se debe utilizar el filtro proporcionado.

El aspecto del filtro provisto puede variar del de la imagen.

7. Añada al vial la solución inyectable de cloruro de sodio 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 un minuto para asegurar una hidratación profunda de la sustancia seca.
9. A continuación, agite con fuerza el vial durante un 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:

Dosis	Volumen
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 de sodio de 9 mg/mL (0,9%) (Figura 4).



Figura 4

12. De varias vueltas a la bolsa suavemente para mezclar la solución.

Mepact® (Mifamurtide) 4 mg Lyophilized Powder for Intravenous Infusion
Leaflet_PhIL based on CCDS V7_Clean

Página 14 de 16

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 y 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. Debido a la naturaleza liposomal del producto, no se recomienda el uso de un equipo de infusión con filtro en línea durante la administración.

17. La perfusión de la suspensión liposomal por vía intravenosa suele durar una hora.

Eliminación del sobrante del medicamento:

Ninguna especial

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

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 son responsabilidad del usuario y no deberán ser superiores a 6 horas a 25°C. No congele la suspensión.

PRESENTACIONES

Envases con 1 vial.

Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene un vial de vidrio con tapón de caucho, precinto de aluminio y plástico, acompañado de un filtro estéril, para un solo uso de MEPACT®.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Elaborado en:

BSP Pharmaceuticals S.p.A.

Via Appia km 65.561, Latina, Italia.

Takeda Austria GmbH

St. Peter-Straße 25, 4020 Linz, Austria

Mepact® (Mifamurtide) 4 mg Lyophilized Powder for Intravenous Infusion

Leaflet_PhIL based on CCDS V7_Clean

Página 15 de 16

(Acondicionador secundario)

Importado por:

Takeda Pharma S.A. –Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°57.802

Fecha de la última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-56223213 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.21 17:40:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.21 17:40:13 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

MEPACT®
MIFAMURTIDA 4 mg
Polvo liofilizado para infusión intravenosa
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Italiana

Contenido 1 vial

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Mifamurtida *: 4 mg

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

Excipientes: 1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC)...700 mg; 1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sal monosódica (OOPS) ...300 mg

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

POSOLOGÍA: ver prospecto adjunto.

CONSERVAR REFRIGERADO (entre 2°C y 8°C). NO CONGELAR.

CONSERVAR LOS VIALES EN EL EMBALAJE EXTERIOR PARA PROTEGERLOS DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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 son responsabilidad del usuario y no deberán ser superiores a 6 horas a 25°C.

No congele la suspensión.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57802

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

BSP Pharmaceuticals S.p.A. Via Appia km 65.561, Latina, Italia.

Takeda Austria GmbH St. Peter-Straße 25, 4020 Linz, Austria (acondicionador secundario)

Importado por:

Takeda Pharma S.A. Tronador 4890-Buenos Aires-Argentina

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Lote N°

Fecha de vencimiento:

Mepact® (Mifamurtide) 4 mg Lyophilized Powder for Intravenous Infusion
Label_Carton_based on CCDS V7_Clean



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-56223213 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.21 17:39:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.21 17:39:58 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

MEPACT®
MIFAMURTIDA 4 mg
Polvo liofilizado para infusión intravenosa
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ITALIANA

Contenido 1 vial

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada vial contiene: Mifamurtida *: 4 mg

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

Excipientes: c.s.

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

POSOLOGÍA: ver prospecto adjunto.

CONSERVAR REFRIGERADO (entre 2°C y 8°C). NO CONGELAR.

CONSERVAR LOS VIALES EN EL EMBALAJE EXTERIOR PARA PROTEGERLOS DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57802

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Importado por: Takeda Pharma S.A. Tronador 4890-Buenos Aires-Argentina

Lote N°

Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-56223213 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.21 17:39:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.21 17:39:46 -03:00