



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **8 3 1 5**

BUENOS AIRES, **0 8 OCT 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020171-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IDM PHARMA SAS, representada en el país por TAKEDA PHARMA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal (MEPACT/MIFAMURTIDA), que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de Francia, país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16.463 y los Decretos nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. 1993) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 4° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 3 1 5

presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que asimismo su artículo 2º establece que las actividades mencionadas más arriba sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos, la Ley N° 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor” (artículo 9º).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos –INAME– en sus informes técnicos (obrantes como Anexo IV de la presente disposición),



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

PROPOSICIÓN N° 8315

refiere que el osteosarcoma es un tumor primario óseo que ocurre en niños y adolescentes, que deriva de las células primitivas óseas (osteoblastos) y se localiza en las extremidades (cerca de la rodilla) y en el brazo cerca del hombro y son de rápido crecimiento, siendo un tumor muy raro.

Que asimismo sostiene que las opciones terapéuticas existentes han proporcionado una supervivencia libre de progresión en un 60% de los pacientes que no padecen enfermedad metastásica, por lo tanto un 40% de los pacientes son resistentes, surgiendo así la necesidad de nuevos tratamientos destinados a reducir el desarrollo y recurrencia de las metástasis, como es el caso de la Mifamurtida, que alcanza el sitio de acción y disminuye el riesgo de sufrir una enfermedad metastásica.

Que además hace saber que la European Medicine Agency (EMA) ha aprobado la especialidad medicinal MEPACT bajo régimen condicional, atento a que es un medicamento en fase de investigación aprobado sobre la base de su potencial eficacia, por lo que resulta necesario el monitoreo de su eficacia, efectividad y seguridad.

Que teniendo en consideración las características particulares de la droga, la complejidad de la enfermedad a tratar y la información presentada sobre las fases de su desarrollo, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos - INAME- recomendó autorizar el registro de la especialidad medicinal “bajo condiciones especiales”, siendo un año el plazo de vigencia del certificado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

RESOLUCIÓN N°

8 3 1 5

Que a los fines de establecer el balance riesgo-beneficio la firma deberá presentar la actualización del Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) una vez por año, que deberá ser aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos - INAME - y deberá contener: 1) Registro de pacientes tratados con MEPACT/ MIFAMURTIDA; 2) Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración Nacional; 3) Detección del perfil de seguridad de la droga; 4) La guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud; 5) La Información para el paciente y para aquellos que lo asisten; 6) Consentimiento Informado; 7) Resultados de estudios clínicos de postautorización (C23001, C23002, MTP-OS-403 que avalen que el coeficiente beneficio/riesgo de Mifamurtida sigue siendo favorable para la indicación autorizada).

Que en atención a lo expuesto, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario documentar que su eficacia y seguridad se mantienen, resulta adecuado autorizar el registro de la especialidad medicinal MEPACT bajo condiciones especiales y por el plazo de un año a partir del otorgamiento del Certificado correspondiente.

Que por expediente N° 1-47-7544-13-2 la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgo, encontrándose aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos de acuerdo a la documentación agregada a fs. 762/764.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8315

Que de las constancias de autos surge que el establecimiento de la firma está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la intervención de la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14 y 1368/15.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MEPACT y nombre/s genérico/s MIFAMURTIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado en el tipo



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8315

de Trámite N° 1.2.3. por la firma IDM PHARMA SAS representada en el país por TAKEDA PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I y con fundamento en el informe técnico que obra como Anexo IV, ambos de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º: Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º: En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, “ESPECIALIDAD MEDICINAL EN SEGUIMIENTO DE SEGURIDAD Y EFICACIA” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1) año, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º: El titular del registro podrá solicitar la reinscripción del Certificado debiendo presentar la documentación pertinente a dichos efectos con una antelación de tres meses previo a su vencimiento. En caso de incumplimiento de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **8315**

la solicitud de reinscripción en tiempo y forma, esta Administración podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del artículo 8° de la Ley N° 16.463.

ARTICULO 7°: Establécese que la firma IDM PHARMA SAS, representada en el país por TAKEDA PHARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y actualizar anualmente el Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 8°: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 9°: Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 10°: Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese a la Dirección de Gestión de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 8315

Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-020171-12-0

DISPOSICIÓN Nº: 8315

M
J

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

8 3 1 5

Nombre comercial: MEPACT

Nombre/s genérico/s: MIFAMURTIDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BSP
PHARMACEUTICALS S.R.L. (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO),
TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA APPIA KM. 65.561, LATINA,
ITALIA (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO); VIA CROSA 86, 28065,
CERANO, ITALIA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACIÓN
Y DEL ARADO, LOCALIDAD DE TAPIALES, PARTIDO DE LA MATANZA, PROVINCIA
DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA.

Nombre Comercial: MEPACT.

Clasificación ATC: L03AX15.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL OSTEOSARCOMA DE ALTO GRADO, RESECABLE NO METASTÁSICO DESPUÉS DE UNA RESECCIÓN QUIRÚRGICA MACROSCÓPICAMENTE COMPLETA EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES. SE UTILIZA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA COMBINADA. SE HAN ESTABLECIDO LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA EN ESTUDIOS REALIZADOS A PACIENTES DE 2 A 30 AÑOS TRAS EL DIAGNÓSTICO INICIAL.

Concentración/es: 4 mg DE MIFAMURTIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: MIFAMURTIDA 4 mg.

Excipientes: 1-PALMITOIL-2 OLEOIL-SN-GLICERO-3 FOSFOCOLINA (POPC) 700 MG, 1,2-DIOLEOIL- SN - GLICERO-3-FOSFO-L-SERINA SAL MONOSODICA (OOPS) 300 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE CAUCHO Y TAPA DESPRENDIBLE PLASTICA DE COLOR.

Presentación: 1 VIAL.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL.

Período de vida Útil: 30 meses

Forma de conservación: CONSERVAR REFRIGERADO (ENTRE 2°C Y 8°C). NO CONGELAR. CONSERVAR LOS VIALES EN EL EMBALAJE EXTERIOR PARA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

PROTEGERLOS DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: ITALIA.

País de procedencia: ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92 (T.O. 1993): FRANCIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BSP PHARMACEUTICALS S.R.L. (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO), TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA APPIA KM. 65.561, LATINA SCALO, ITALIA (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO); VIA CROSA 86, 28065, CERANO, ITALIA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACIÓN Y DEL ARADO, LOCALIDAD DE TAPIALES, PARTIDO DE LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **8 3 1 5**

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 8315

ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



8315

PROYECTO DE PROSPECTO

MEPACT®

MIFAMURTIDA 4 mg

Polvo para suspensión para perfusión

08 OCT 2015

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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-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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunoestimulante

INDICACIONES CLÍNICAS

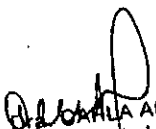
MEPACT está indicado en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa. Se utiliza en combinación con quimioterapia postoperatoria combinada. Se han establecido la seguridad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

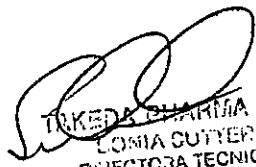
ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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, 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


MARÍA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
LONIA CUTYER
DIRECTORA TÉCNICA

El MTP-PE es un ligando específico del NOD2, un receptor que se encuentra fundamentalmente en monocitos, células dendríticas y macrófagos. El MTP-PE 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 supervivencia 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 supervivencia 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 a 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]).

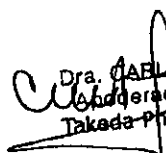
FARMACOCINÉTICA

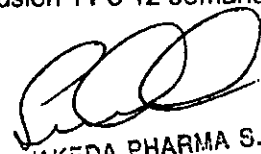
La farmacocinética de la mifamurtida fue bien caracterizada en adultos sanos luego de una infusión intravenosa de 4 mg y en población pediátrica y adulta con osteosarcoma luego de la infusión intravenosa de 2mg/m².

En 21 adultos sanos, la mifamurtida se eliminó rápidamente del plasma (minutos), con una vida media de $2,05 \pm 0,40$ horas, lo que resultó en una concentración muy baja en plasma de la mifamurtida total (lipoosomal y libre). El AUC medio fue de $17,0 \pm 4,86$ h x nM y la C_{max} fue del $15,7 \pm 3,72$ nM.

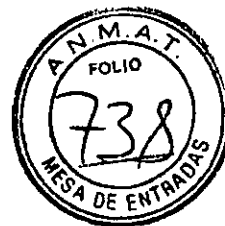
En 28 pacientes con osteosarcoma, entre 6 y 39 años de edad, las concentraciones séricas totales (lipoosomal y libre) de mifamurtida disminuyeron rápidamente con una vida media de $2,04 \pm 0,456$ horas. El clearance ajustado por superficie corporal y la vida media fueron similares en las diferentes edades y consistentes con las determinaciones en adultos sanos, respaldando la dosis recomendada de 2m/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,


Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
GONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8315



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.

Absorción y biodisponibilidad

NA

Distribución:

Seis horas después de la inyección de liposomas con marcación radiactiva que contenían 6mg 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.

Biotransformación:

NA

Metabolismo:

El metabolismo del MTP PE liposomal no fue estudiado en humanos.

Excreción:

Después de la administración intravenosa en pacientes adultos sano y en pacientes con osteosarcoma la mifamurtida fue rápidamente eliminada del plasma con una vida media de 2.05 ± 0.40 horas y 2.04 ± 0.456 horas respectivamente.


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.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética de una única dosis de 4mg 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. La insuficiencia renal leve (clearance de creatinina entre 50 y 80 ml/min) y moderada (clearance entre 30 y 50 ml/min) no tuvo efecto sobre el clearance del MTP PE, comparado con el clearance de adultos sanos. (clearance de creatinina ≥ 80 ml/min) Pacientes con insuficiencia hepática: La farmacocinética de una única dosis de 4mg 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.

No hubo efecto de la insuficiencia hepática leve sobre la exposición sistémica (AUC_{inf}) del MTP PE total. La insuficiencia hepática moderada resultó en un pequeño aumento del AUC_{inf} del MTP PE total comparado con el grupo de adultos sanos. Este efecto no se consideró clínicamente relevante, ya que la dosis máxima tolerada de mifamurtida es 4-6mg/m², esto es 2 a 3 veces más que la dosis recomendada.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8315



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 2mg/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.

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 periodo 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.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos

Se han establecido la seguridad y la eficacia de MEPACT® en niños a partir de 2 años. MEPACT® no está recomendado para su uso en niños menores de 2 años, debido a la ausencia de datos sobre la eficacia y la seguridad de este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

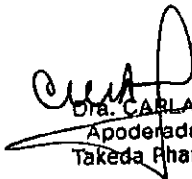
Ninguno de los pacientes tratados en los estudios de osteosarcoma tenían 65 años o más y en el ensayo aleatorizado de fase III sólo se incluyeron pacientes hasta 30 años. En consecuencia, no se dispone de información suficiente para recomendar el uso de MEPACT® en pacientes mayores de 30 años.

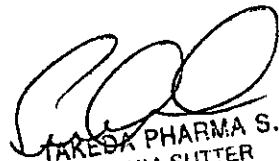
Pacientes con alteración de la función renal o hepática:

No hay efectos significativos de la insuficiencia renal leve a moderada (cl.creatinina ≥ 30 ml/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 o hepática severa no ha sido estudiada. Debe tenerse precaución con estos pacientes ya que no fue determinado el ajuste de dosis necesario.

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.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8315



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*).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Efectos 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.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Distress respiratorio

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. 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.

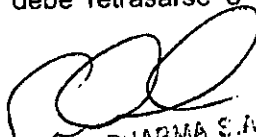
Respuesta inflamatoria

La asociación de MEPACT® 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 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


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8315



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[®], comorash 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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*).

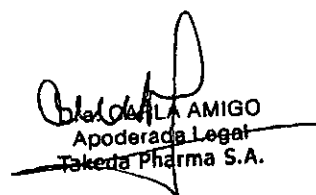
Asimismo, se ha demostrado in vitro que los AINE en altas dosis (inhibidores de la ciclooxigenasa) pueden bloquear el efecto de activación de los macrófagos que tiene la mifarmutida liposomal. Por consiguiente, el uso de AINE en altas dosis está contraindicado (*ver Contraindicaciones*).

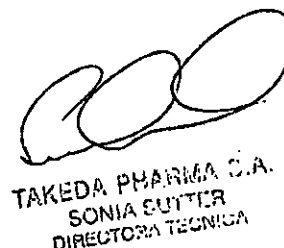
Puesto que la mifarmutida actúa por estimulación del sistema inmune, debe evitarse el uso crónico o rutinario de los corticosteroides durante el tratamiento con MEPACT[®].

Los estudios de interacción in vitro demuestran que la mifarmutida liposomal y no liposomal no inhiben la actividad metabólica del citocromo P450 en microsomas hepáticos humanos agrupados.

La mifarmutida 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 mifarmutida 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 mifarmutida.


LA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA EUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



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 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 período 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 con mifamurtida (ver toxicología no clínica)

EFFECTOS ADVERSOS. REACCIONES TÓXICAS

Cada uno de los 248 pacientes tratados con MEPACT® durante los ensayos en fase inicial con un solo grupo de pacientes que padecen cáncer muy avanzado experimentaron al menos un efecto adverso. Los efectos adversos muy comunes, observados en >50% de los pacientes fueron: fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, taquicardia y cefalea. Muchos de los efectos adversos notificados con más frecuencia, según se indica en la siguiente tabla resumen, 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).

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 $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas asociadas a MEPACT en $\geq 1/100$ pacientes

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Sepsis, celulitis, nasofaringitis, infección del punto de inserción del catéter, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, faringitis, infección por *Herpes simplex*

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Frecuentes: dolor por cáncer

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Anemia

Frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

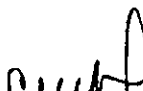
Muy frecuentes: Anorexia

Frecuentes: Deshidratación, hipokalemia disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Confusión, depresión, insomnio, ansiedad

Trastornos del sistema nervioso


Dra. CARLA AMIGO
ApoDERADA Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



Muy frecuentes: Cefalea, mareo
 Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, temblor, somnolencia, letargia
Trastornos oculares
 Frecuentes: Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto
 Frecuentes: Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardíacos
 Muy frecuentes: Taquicardia
 Frecuentes: Cianosis, palpitaciones

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipertensión, hipotensión
 Frecuentes: Flebitis, rubefacción, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 Muy frecuentes: Disnea, taquipnea, tos
 Frecuentes: Derrame pleural, disnea exacerbada, tos productiva, hemoptisis, sibilancias, epistaxis, disnea de esfuerzo, congestión sinusal, congestión nasal, dolor faringolaríngeo.
Trastornos gastrointestinales
 Muy frecuentes: Vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas
 Frecuentes: Dolor abdominal superior, dispepsia, distensión abdominal, dolor abdominal inferior

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Dolor hepático

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Hiperhidrosis

Frecuentes: Exantema, prurito, eritema, alopecia, sequedad de piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades

Frecuentes: Espasmos musculares, dolor de cuello, dolor inguinal, dolor de huesos, dolor de hombros, dolor de pared torácica, rigidez musculoesquelética

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Hematuria, disuria, polaquiuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Dismenorrea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fiebre, escalofríos, fatiga, hipotermia, dolor, malestar, astenia, dolor torácico

Frecuentes: 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


Frecuentes: Disminución de peso

Procedimientos médicos y quirúrgicos

Frecuentes: Dolor posterior al procedimiento

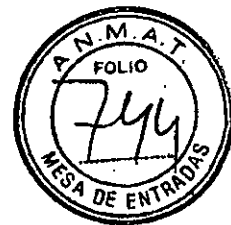
Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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 mielóide (leucemia mielóide aguda/síndrome mielodisplásico) fue la misma en los pacientes que recibieron MEPACT® más quimioterapia que en los pacientes


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA CUTLER
 DIRECTORA TÉCNICA

8315



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 (12% 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.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

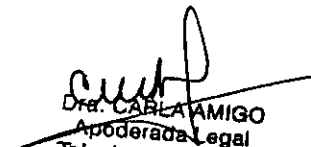
La hiperhidrosis (11%) fue muy común en pacientes que recibieron MEPACT en ensayos no controlados.

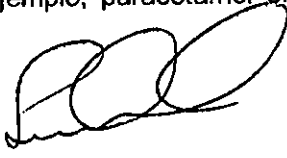
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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%).

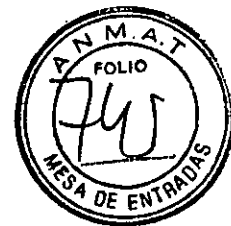
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8315



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

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 6mg/m². También hubo un reporte de hipertensión grado 4 que requirió hospitalización en el estudio de fase III.

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 sugieren 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.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE MEPACT® PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA

MEPACT® debe reconstituirse, filtrarse mediante el filtro que se proporciona y a continuación diluirse 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


Dra. CARLA AMIGO
ApoDERADA Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTLER
DIRECTORA TÉCNICA

8315



calculada se extrae a través del filtro 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 para suspensión para infusión (vial).
- Filtro para MEPACT®

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, 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 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).




Dra. CARLA AMIGO
Apostada Legal
Takeda Pharma S.A.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

Figura 1

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:

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

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTER
DIRECTORA TECNICA

CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

8 3 1 5



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

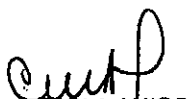
Eliminación del sobrante del medicamento:
Ninguna especial

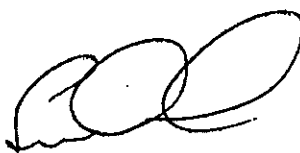
ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis. 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,


Dra. CARLA AMIGO
~~Apoderada Legal~~
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
TOMIA CUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



8315

y consistieron en fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, vómitos, cefalea e hipo o hipertensión.

Un adulto voluntario accidentalmente recibió una única dosis de 6.96 mg/m² y presentó un evento reversible, relacionado con el tratamiento, de hipotensión ortostática.

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.

En 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) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

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

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

PRESENTACIONES

Envases con 1 vial.

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 un vial y un filtro estéril, no pirogénico y libre de látex, para un solo uso de MEPACT®, que se suministra en un blíster de PVC.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

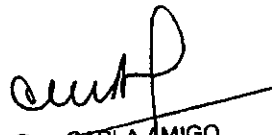
Conservar refrigerado (entre 2°C y 8°C). No congelar.


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.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTLER
DISEÑO GRÁFICO



8315

CÓDIGO ATC: L03AX15

Fecha de revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.


:

Elaborado en:

BSP Pharmaceuticals S.r.L, vía Appia Km 65,561 (loc.Latina Scalo), 04013 Latina (LT), Italia. Fabricante responsable de la liberación de los lotes en la UE y envasado secundario: Takeda Italia Farmaceutici S.p.A, vía Crosa 86, 28065 Cerano (NO), Italia

Importado por:

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


Dra. CARLA AMIGO
Apoicada Legal
Takeda Pharma S.A.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8315



PROYECTO DE ROTULO

MEPACT®

MIFAMURTIDA 4 mg

Polvo para suspensión para perfusión

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Mifamurtida *: 4 mg

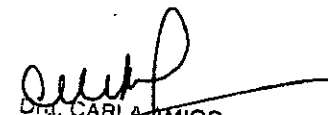
Tras la reconstitución, cada ml de la suspensión en el vial contiene 0,08 mg de mifamurtida.

Excipientes:

1-Palmitoil-2oleoil-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.


Dra. CARLA AMIGO
Apostada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

8315



CONTENIDO: 1 vial

POSOLÓGIA: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

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°

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.


Elaborado en:

BSP Pharmaceuticals S.r.L, vía Appia Km 65,561 (loc. Latina Scalo), 04013 Latina (LT), Italia. Fabricante responsable de la liberación de los lotes en la UE y envasado secundario: Takeda Italia Farmaceutici S.p.A, vía Crosa 86, 28065 Cerano (NO), Italia

Importado por:

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-020171-12-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **8315**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por la firma IDM PHARMA SAS representada en el país por TAKEDA PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MEPACT

Nombre/s genérico/s: MIFAMURTIDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BSP PHARMACEUTICALS S.R.L. (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO), TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA APPIA KM. 65.561, LATINA, ITALIA (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO); VIA CROSA 86, 28065, CERANO, ITALIA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACIÓN



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Y DEL ARADO, LOCALIDAD DE TAPIALES, PARTIDO DE LA MATANZA, PROVINCIA
DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA.

Nombre Comercial: MEPACT.

Clasificación ATC: L03AX15.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL OSTEOSARCOMA DE ALTO
GRADO, RESECABLE NO METASTÁSICO DESPUÉS DE UNA RESECCIÓN
QUIRÚRGICA MACROSCÓPICAMENTE COMPLETA EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y
ADULTOS JÓVENES. SE UTILIZA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA
POSTOPERATORIA COMBINADA. SE HAN ESTABLECIDO LA SEGURIDAD Y LA
EFICACIA EN ESTUDIOS REALIZADOS A PACIENTES DE 2 A 30 AÑOS TRAS EL
DIAGNÓSTICO INICIAL.

Concentración/es: 4 mg DE MIFAMURTIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: MIFAMURTIDA 4 mg.

Excipientes: 1-PALMITOIL-2 OLEOIL-SN-GLICERO-3 FOSFOCOLINA (POPC) 700
MG, 1,2-DIOLEOIL- SN - GLICERO-3-FOSFO-L-SERINA SAL MONOSODICA
(OOPS) 300 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE CAUCHO Y TAPA DESPRENDIBLE PLASTICA DE COLOR.

Presentación: 1 VIAL.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL.

Período de vida Útil: 30 meses

Forma de conservación: CONSERVAR REFRIGERADO (ENTRE 2°C Y 8°C). NO CONGELAR. CONSERVAR LOS VIALES EN EL EMBALAJE EXTERIOR PARA PROTEGERLOS DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: ITALIA.

País de procedencia: ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto Nº 150/92 (T.O. 1993): FRANCIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BSP PHARMACEUTICALS S.R.L. (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO), TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA APPIA KM. 65.561, LATINA SCALO, ITALIA (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO); VIA CROSA 86, 28065, CERANO, ITALIA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACIÓN Y DEL ARADO, LOCALIDAD DE TAPIALES, PARTIDO DE LA MATANZA, PROVINCIA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DE BUENOS AIRES.

Se extiende a IDM PHARMA SAS representada en el país por TAKEDA PHARMA S.A. el Certificado N° 57802, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 08 OCT 2015 de _____, siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **8 3 1 5**

Ing. ROGERIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

8315

ANEXO IV

INFORME CIENTÍFICO – REGULATORIO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Γ



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

8315

Expediente: 1-47-20171-12-0

Producto: Mifamurtida/ MEPACT

INFORME CIENTÍFICO – REGULATORIO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

Características del Producto

Genérico/s:	Mifamurtida
Nombre Comercial:	Mepact
Concentración/es:	4 mg
Forma farmacéutica:	Polvo para suspensión para infusión
Clasificación ATC:	L03AX15
Origen del producto:	Sintético. Formulación liposómica
Vía/s de administración:	Endovenosa, luego de su reconstitución, filtrado y dilución
Período de vida Útil:	30 meses (sin abrir el envase)
Condición de expendio:	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA. AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Indicación:

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 para pacientes entre 2 y 30 años, en combinación con quimioterapia.

Descripción

Mifamurtida (MTP- PE) es una formulación liposómica diseñada específicamente para ser administrada mediante perfusión intravenosa y alcanzar in vivo a los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

macrófagos del tejido.

La Mifamurtida es un ligando específico del receptor que se encuentra en monocitos, células dendríticas y macrófagos de los tejidos.

La activación de macrófagos humanos mediante Mifamurtida se asocia con la producción de citoquinas, incluido el factor de citoquinas incluido el factor de necrosis tumoral (TNF α) lo que conlleva a una lisis tumoral.

Designación huérfana

El osteosarcoma es un tumor primario óseo que ocurre en niños y adolescentes. Deriva de células primitivas óseas (osteoblastos) y se localiza en las extremidades (cerca de la rodilla) y en el brazo cerca del hombro y son de rápido crecimiento.

Epidemiología

El osteosarcoma es un tumor muy raro.

La prevalencia es de 0,3/10.000.

En los pacientes menores de 20 años, representa el 56% de todos los cánceres de hueso.

La incidencia es de 6 nuevos casos anuales por millón de niños y adolescentes menores de 15 años, correspondiéndole el sexto lugar por su frecuencia dentro de los tumores malignos en pediatría.

Opciones terapéuticas:

El tratamiento estándar del osteosarcoma es la resección quirúrgica y la administración de quimioterapia combinada adyuvante. Los regímenes manejados hasta el momento con 4 quimioterápicos (doxorrubicina, cisplatino, metotrexate e ifosfamida) han proporcionado una supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años en el 60% de los pacientes que no padecen enfermedad metastásica. Este tratamiento no se ha modificado en los últimos 20 años. Por lo tanto, un 40% de los pacientes son resistentes a esta modalidad terapéutica. Así, surgen nuevos tratamientos destinados a reducir el desarrollo y recurrencia de las metástasis, como es el caso de Mifamurtida que alcanza el

es

M



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

sitio de acción y disminuye el riesgo de sufrir una enfermedad metastásica.

Información disponible:

Entes regulatorios que ya autorizaron: EMA 6 de marzo de 2009

Régimen de “aprobación condicional”: medicamento en fase de investigación. aprobado en base a su potencial eficacia por lo que resulta necesario el monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad de los mismos.

Datos del producto

Certificado de autorización para la comercialización N° 02/12/54218 emitido por la EMA. Incluye los siguientes datos:

Lugar de elaboración: ITALIA.

Titular del certificado: IDM PHARMA SAS, Francia.

Firma elaboradora de la IFA IDS PHARMA.

Firma encargada de la liberación de lote y envasado secundario: TAKEDA ITALIA PHARMACEUTICI SpA, Italia.

País de comercialización y venta: Francia e Italia.

Los efectos adversos más frecuentes, precauciones para el uso, contraindicaciones y formas de administración se encuentran en los prospectos de fs 736 a 750.

El patrocinador ha presentado un Plan de Gestión de Riesgos para evaluar los beneficios y los riesgos del tratamiento con Mifamurtida luego de la comercialización en el Departamento de FVG bajo expediente:1-47-7544/13-2.

El plazo de vigencia del Certificado para la Especialidad Medicinal de la referencia será de un año teniendo en cuenta las características particulares de la droga involucrada, la complejidad de la enfermedad a tratar y la información presentada sobre las fases de su desarrollo.

Estudios que avalan el beneficio vs el riesgo

La mifamurtida se evaluó mediante estudios preclínicos y clínicos.

La eficacia de la mifamurtida se evaluó en un estudio de fase III que incluyó 678 pacientes con osteosarcoma de alto grado no metastásico entre 1 y 31 años.

CS

h



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Después de la extirpación quirúrgica del tumor, los 678 pacientes recibieron quimioterapia (QT) combinada. La mitad de los pacientes recibió QT + Mifamurtida. El EC comparó pacientes que recibieron Mifamurtida vs pacientes que no la recibieron.

El criterio para la valoración de la eficacia fue el número de pacientes que sobrevivieron sin recaída de la enfermedad. Los pacientes fueron seguidos durante un máximo 10 años.

Beneficios:

Mifamurtida, utilizado en combinación con otros quimioterápicos, prolongó la supervivencia de los pacientes libre de enfermedad. 68% de los pacientes (231 de 338) tratados con Mifamurtida sobrevivió a los 10 años sin que la enfermedad reapareciera, en comparación con el 61% de los pacientes (207 de 340) que no recibieron Mifamurtida. Además la mifamurtida produjo una reducción relativa del riesgo de muerte del 28%,

Riesgos:

Los efectos adversos más frecuentes de la mifamurtida (observados en 1 cada diez pacientes) son: anemia, anorexia, cefalea, mareo, taquicardia, disnea, taquipnea, tos, vómitos, diarrea, estreñimiento, epigastralgia, náuseas, hiperhidrosis, mialgia, artralgia, fiebre, astenia, dolor en extremidades y dolor torácico.

No deberá administrarse en personas hipersensibles a la mifamurtida, ni indicarse concomitantemente con ciclosporina u otros inmunosupresores ni AINES a dosis altas.

El único estudio realizado con mifamurtida/ MEPACT presenta como inconveniente el hecho de no mostrar mejora en la supervivencia libre de progresión aunque determina una reducción relativa del riesgo de muerte de un 28% a los 7,9 años.

El CHMP decide su aprobación teniendo en cuenta también que es la única alternativa aparecida en los últimos 20 años para una enfermedad rara como es



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

el osteosarcoma y que los beneficios de la Mifamurtida son superiores a los riesgos.

Análisis de La aprobación de Mifamurtida:

	Quimioterapia sin mifamurtida (Brazo A + Brazo B)	Quimioterapia con mifamurtida (Brazo A+ (+) Brazo B+)	RRA	NNT	p	HR (IC 95%)
% pacientes que alcanzan supervivencia global a los 6 años	70%	78%	7%	13	0,03	0,72 (0,53-0,97)
*RRA: Reducción de Riesgo Absoluto NNT: Número Necesario para Tratar HR: Hazard Ratio						

Si el Hazard Ratio es 0.72, entonces $1-0.72= 0.28$, o (28%). Es decir que los pacientes tienen una sobrevida mayor con Mifamurtida.(28%), que sin ella.

Plan de Monitoreo de la Eficacia Efectividad y Seguridad de la Mifamurtida (PMESS)

A fines de establecer el balance beneficio- riesgo, la firma deberá presentar la actualización del PMESS una vez por año el que deberá ser aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM). El mencionado plan deberá contemplar:

- 1- Registro de pacientes tratados con Mifamurtida/MEPACT
- 2- Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración.
- 3- Detección del perfil de seguridad de la droga
- 4- La guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud.
- 5- La información para el paciente, para los pacientes y para aquellos que los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

asisten.

6- Consentimiento informado.

7- Resultados de estudios clínicos de postautorización (C23001,C23002, MTP-OS-403) que avalan que el coeficiente beneficio/riesgo de Mifamurtida sigue siendo favorable para la indicación autorizada.

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Buenos Aires, 8 de abril de 2015

EXPEDIENTE Nº: 1-47-20171-12-0

8 3 1 5

ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.