

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MEPACT 4 mg polvo para suspensión para perfusión.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un vial contiene 4 mg de mifamurtida\*.

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para suspensión para perfusión.

Polvo homogéneo liofilizado de color blanco o blanquecino.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

MEPACT está indicado en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa. Se utiliza en combinación con quimioterapia postoperatoria combinada. Se han establecido la seguridad y la eficacia en estudios realizados en pacientes de 2 a 30 años tras la diagnosis inicial (ver [a1]sección 5.1).

### **4.2 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal para todos los pacientes. Debe administrarse como terapia adyuvante después de la resección: durante las 12 primeras semanas se administrará dos veces por semana, con al menos 3 días de diferencia, y en las 24 semanas posteriores se administrará una vez a la semana, con un total de 48 infusiones en 36 semanas.

#### *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 en 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 insuficiencia renal o hepática*

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la mifamurtida en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Debe actuarse con precaución con estos pacientes ya que no se dispone de información sobre el ajuste de la dosis.

Se recomienda la vigilancia continua de la función renal y hepática si se utiliza MEPACT una vez finalizada la quimioterapia, hasta que se complete todo el tratamiento.

#### Forma de administración

MEPACT debe reconstituirse, filtrarse mediante el filtro que se proporciona y diluirse mejor 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 disolución, MEPACT se administra por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora.

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

Para más información sobre la reconstitución, filtrado mediante el filtro proporcionado y disolución previa a la administración, ver la sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Dificultad respiratoria

En pacientes con antecedentes de asma u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, debe considerarse la administración de broncodilatadores con carácter profiláctico. Dos pacientes con asma preexistente desarrollaron dificultad respiratoria leve o moderada asociada al tratamiento. 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 periodos 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 y otras enfermedades relacionadas con el 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 exantema, dificultad para respirar e hipertensión de Grado 4. Puede ser difícil distinguir las reacciones alérgicas de las respuestas inflamatorias exageradas, pero debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de reacciones alérgicas.

### Toxicidad digestiva

Náuseas, vómitos y pérdida de apetito son reacciones adversas muy frecuentes de 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.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 la sección 4.3).

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

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

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

En un amplio ensayo aleatorizado controlado, en el que se utilizó 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.

## **4.6 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 (ver sección 5.3).

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 periodo de lactancia o de continuar o suspender el tratamiento con MEPACT debe tomarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con MEPACT para la madre.

#### **4.7 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.

#### **4.8 Reacciones adversas**

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. 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). Es probable que se produjeran también efectos adversos en el ensayo aleatorizado extenso, pero no se registraron porque, en dicho ensayo, sólo se recogieron las reacciones adversas graves y potencialmente mortales.

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.

Tabla 1. 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, hipopotasemia, disminución del apetito

##### *Trastornos psiquiátricos*

Frecuentes: Confusión, depresión, insomnio, ansiedad

##### *Trastornos del sistema nervioso*

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, epistaxia, disnea de esfuerzo, congestión sinusal, congestión nasal, dolor faringolaríngeo

### *Trastornos gastrointestinales*

Muy frecuentes: Vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas

Frecuentes: Dolor abdominal en la parte superior, dispepsia, distensión abdominal, dolor abdominal en la parte 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 de ingles, 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 que recibieron únicamente quimioterapia (en torno al 2,5%).

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

La anorexia (21%) fue un trastorno notificado con mucha frecuencia en ensayos 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 7%, respectivamente) en el ensayo de fase III (ver la sección 5.1 para una descripción del ensayo) en comparación con los pacientes que recibieron sólo quimioterapia (7% y 1%). Todos los pacientes recibieron una dosis total de cisplatino de 480 mg/m<sup>2</sup> como parte de su régimen de quimioterapia de inducción (neoadyuvante) y/o de mantenimiento (adyuvante).

### Trastornos cardiacos 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 cardiaco 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 con 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, por ejemplo mialgia (31%), dolor de espalda (15%), dolor de extremidades (12%) y artralgia (10%).

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

### Exploraciones

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

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis. La dosis máxima tolerada en ensayos en fase I fue 4-6 mg/m<sup>2</sup> 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.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otras citocinas e inmunomoduladores, código ATC: L03AX15

#### Mecanismo de acción

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

El MTP-PE es un ligando específico del NOD2, un receptor que se encuentra fundamentalmente en monocitos, células dendríticas y macrófagos. MTP-PE es un activador potente de monocitos y macrófagos. La activación de los macrófagos humanos mediante MEPACT está asociada con la producción de citocinas, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleukina-1 (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, y IL-12 y moléculas de adhesión, incluido el antígeno 1- (LFA-1) asociado a la función de los linfocitos y la molécula-1 (ICAM-1) de adhesión intercelular. Los monocitos humanos tratados *in vitro* destruyeron las células alogénicas y autólogas del tumor (incluido el melanoma, carcinoma de ovarios, de colon y renal), pero no tenían toxicidad para las células normales. La administración *in vivo* de 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 sin enfermedad en el tratamiento del osteosarcoma y hemangiosarcoma en perros cuando se utilizó MEPACT como terapia adyuvante. Se desconoce el mecanismo exacto por el que la activación de los monocitos y los macrófagos producida por MEPACT da lugar a la actividad antitumoral en animales y humanos.

#### Seguridad y eficacia clínicas

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

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 solo. En un ensayo aleatorizado en fase III de 678 pacientes (rango de edad entre 1.4 y 30.6 años) con osteosarcoma resecable de alto grado y diagnóstico reciente, la adición de MEPACT 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%]: 0.53, 0.97]).

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Después de su administración intravenosa en 21 adultos sanos, mifamurtide se eliminó rápidamente del plasma (minutos), lo que produjo una concentración muy baja en plasma de la



mifamurtida total (liposomal y libre). El AUC medio fue de 17,0 +/- 4,71 h x nM y la Cmax fue de 15,7 +/- 3,72 nM. En un ensayo separado en 14 pacientes, las curvas de la concentración plasmática media frente al tiempo de la mifamurtida total y libre que se determinaron después de la primera perfusión de MEPACT y después de una última perfusión 11 ó 12 semanas después, fueron casi superponibles y los valores medios de la AUC de la mifamurtida libre fueron similares después de la primera y la última perfusión. Estos datos indican que ni la mifamurtida total ni la libre se acumularon durante el período de tratamiento.

Seis horas después de la inyección de liposomas con marcaje radiactivo que contenían 6 mg de mifamurtida, se encontró radioactividad en el hígado, el bazo, la nasofaringe, el tiroides y, en menor medida, el pulmón. Los liposomas fueron fagocitados por las células del sistema reticuloendotelial. En 2 de 4 pacientes con metástasis pulmonar, la radioactividad se asoció a metástasis pulmonar. La semivida media del material con marcaje radiactivo fue bifásica con una fase alfa de unos 15 minutos y una semivida terminal de aproximadamente 18 horas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Los datos de un estudio realizado en perros durante seis meses con inyecciones intravenosas diarias de hasta 0,5 mg/kg (10 mg/m<sup>2</sup>) de MEPACT indican un margen de seguridad de la exposición acumulada entre 8 y 19 veces mayor para la toxicidad clara con la dosis clínica prevista en el ser humano. Los principales efectos tóxicos asociados a estas altas dosis diarias y acumuladas de 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 la médula ósea. Se observaron también los siguientes acontecimientos: hemorragia y prolongación de los tiempos de coagulación, infartos, cambios morfológicos de la pared de las arterias pequeñas, edema y congestión del sistema nervioso central, efectos cardiacos leves y ligera hiponatremia. 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

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

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Período de validez**

Vial sin abrir:  
2 años.

#### 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 almacene en un frigorífico y no congele la solución.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

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

Para las condiciones de conservación de la solución diluida, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

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

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

MEPACT debe reconstituirse, filtrarse mediante el filtro que se proporciona y diluirse mejor antes de su administración.

Cada vial debe ser reconstituido con 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%). Tras su reconstitución, cada ml de la suspensión en el vial contiene 0,08 mg de mifamurtida. El volumen de la suspensión reconstituida correspondiente a la dosis calculada se extrae a través del filtro y se vuelve a diluir con otros 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) según las instrucciones detalladas que se dan a continuación

#### Instrucciones para la preparación de MEPACT para perfusión intravenosa

##### *Materiales suministrados en cada caja -*

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

##### *Materiales requeridos pero no suministrados -*

- Solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%), EP/USP 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)

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

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

Esto tarda unos 30 minutos.

1. Retire el precinto del vial y limpie el tapón utilizando un algodón empapado en alcohol.

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



Figura 1

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

<u>Dosis</u>	<u>Volumen</u>
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Figura 3

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



Figura 4

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

*Eliminación*

Ninguna especial

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

IDM Pharma, S.A.  
47 rue de Chaillot  
75116 París  
Francia  
Tel.: +33 467 55 84 62  
Fax: +33 174 90 00 17

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
  
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

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

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

IDM Pharma, S.A.  
47 rue de Chaillot  
75116 París  
Francia

## **B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

### **• OTRAS CONDICIONES**

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que el sistema de Farmacovigilancia, descrito en la versión POL/501 v1 en el Módulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización, está en vigor y funcionando antes y mientras el producto esté en el mercado.

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, como se acordó en la versión POL/500 v1 del Plan de Gestión de Riesgos (RMP) presentado en el módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización subsecuente del RMP acordado por el CHMP.

De acuerdo con la Circular del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgo para medicamentos de uso humano, el RMP actualizado debe presentarse a la vez que el Informe Periódico de Seguridad (PSUR).

Además, se debe presentar un PSUR actualizado:

- Cuando se reciba información nueva que pueda tener impacto sobre la Especificación de Seguridad actual, el Plan de Farmacovigilancia actual o actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días de que se alcance un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- Bajo petición de la EMEA

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MEPACT 4 mg polvo para suspensión para perfusión.  
Mifamurtida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para suspensión para perfusión.  
Caja con 1 vial de polvo que contiene 4 mg de mifamurtide, 1 filtro estéril para MEPACT

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

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

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

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

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

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

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

IDM Pharma, S.A.  
47 rue de Chaillot  
75116 París  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

LOTE:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

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

MEPACT 4 mg polvo para suspensión para perfusión.  
Mifamurtida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para suspensión para perfusión.  
4 mg de mifamurtida

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

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

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

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

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

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

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

IDM Pharma, S.A.  
47 rue de Chaillot  
75116 París  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

LOTE:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER – FILTRO PARA MEPACT**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Filtro para MEPACT

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

IDM Pharma, S.A.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

LOTE:

**5. OTROS**

Conservar entre 2°C y 40°C.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Un solo uso/no pirogénico/sin látex.  
Fabricado por ARIES s.r.l.

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### MEPACT 4 mg polvo para suspensión para perfusión.

Mifamurtida

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es MEPACT y para qué se utiliza
2. Antes de usar MEPACT
3. Cómo usar MEPACT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MEPACT
6. 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. 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. ANTES DE USAR MEPACT

#### No use MEPACT

- si es alérgico (hipersensible) a la mifamurtida o a cualquiera de los demás componentes de MEPACT.
- si está utilizando medicamentos que contengan ciclosporinas o tacrolimus o altas dosis de AINE (ver más abajo “Uso de otros medicamento”).

#### Tenga especial cuidado con MEPACT

Informe a su médico antes de utilizar MEPACT si le aplican alguna de las siguientes condiciones:

- 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 la administración de 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.



### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, 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 esteroideos en altas dosis (AINE),.
- corticosteroides, para el tratamiento de inflamaciones, alergias o asma. No use MEPACT si está utilizando corticosteroides de forma regular.

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

### **Embarazo y lactancia**

MEPACT no se ha probado en mujeres embarazadas. Por lo tanto, MEPACT no debe utilizarse durante el embarazo, ni en mujeres que no utilicen un método anticonceptivo eficaz. Utilice un método anticonceptivo eficaz si recibe tratamiento con MEPACT. Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que podría estarlo o está pensando en quedarse embarazada.

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.

## **3. CÓMO USAR MEPACT**

### **Dosis y posología**

Se han establecido la seguridad y la eficacia de MEPACT en pacientes entre 2 años y 30 años. La dosis de MEPACT es de 2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Se le administrará dos veces a la semana (con al menos tres días de diferencia) durante las primeras 12 semanas, y después una vez a la semana durante otras 24 semanas.

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

### **Cómo se administra MEPACT**

El polvo liofilizado tiene que ser reconstituido en una suspensión líquida, filtrarse usando el filtro que se proporciona y posteriormente diluirse antes de su uso. La perfusión de MEPACT se hace directamente en una vena (por vía intravenosa) durante cerca de una 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 e hipo o hipertensión. En caso de sobredosis, póngase en contacto con su médico o diríjase al hospital más cercano.

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. Estos efectos son normalmente leves a moderados y transitorios y pueden ser tratados por su médico; por ejemplo, con paracetamol para la fiebre.

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).

Estos efectos adversos se producen con determinada frecuencia, las cuales se definen a continuación:

- Muy frecuente: afecta a más de 1 de cada 10 pacientes
- Frecuente: afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- Poco frecuente: afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
- Raro: afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
- Muy raro: afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- Desconocido: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

### Efectos adversos muy frecuentes:

- 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:

- 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
- otro tipo de dolor, también en cuello, hombro o garganta
- espasmo o rigidez muscular
- sensación de frío
- cansancio, mareo o somnolencia
- quemazón, sensación de picor u hormigueo o sensibilidad reducida a las sensaciones
- movimientos de sacudida involuntarios
- deshidratación
- 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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

## 5. CONSERVACIÓN DE MEPACT

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

No utilice MEPACT después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

### Vial sin abrir:

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

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

### Suspensión reconstituida:

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

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### **Qué contiene MEPACT**

- El principio activo es mifamurtida. Cada vial contiene 4 mg de mifamurtida. Tras su reconstitución con 50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%), cada ml contiene 0,08 mg de mifamurtida.
- Los otros componentes son palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolina (POPC) y 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sal monosódica (OOPS)

### **Aspecto de MEPACT y contenido del envase**

MEPACT es un polvo liofilizado para suspensión para perfusión de color blanco a blanquecino.

MEPACT se presenta en una caja de cartón que contiene:

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

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

IDM Pharma, S.A.  
47 rue de Chaillot  
75116 París  
Francia  
Tel: +33 467 55 84 62  
Fax: +33 174 90 00 17

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

### **Este prospecto ha sido aprobado en**

---

La siguiente información está dirigida exclusivamente a los profesionales médicos o sanitarios:

#### Instrucciones para la preparación de MEPACT para perfusión intravenosa

##### *Materiales suministrados en cada caja -*

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

##### *Materiales requeridos pero no suministrados -*

- Solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%), EP/USP 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)

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

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

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



Figura 1

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

<u>Dosis</u>	<u>Volumen</u>
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Figura 3

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



Figura 4

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

#### *Eliminación*

Ninguna especial