

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MEPACT 4 mg pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 4 mg mifamurtidă*.

După reconstituire, fiecare ml de suspensie din flacon conține 0,08 mg mifamurtidă.

*analog integral de sinteză al unei componente a peretelui celular de *Mycobacterium sp.*

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă.

Pulbere albă până la aproape albă omogenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MEPACT este indicat la copii, adolescenți și adulți tineri pentru tratarea osteosarcoamelor non-metastatice rezecabile de grad mare după rezecția chirurgicală macroscopică totală. Se utilizează în asociere cu polichimioterapia postoperatorie. Siguranța și eficacitatea au fost evaluate în cadrul unor studii la pacienți cu vârste cuprinse între 2 și 30 de ani, nou diagnosticați (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu mifamurtidă trebuie inițiat și supravegheat de un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratarea osteosarcoamelor.

Doze

Doza recomandată de mifamurtidă pentru toți pacienții este de 2 mg/m² de suprafață corporală. Trebuie administrat ca terapie adjuvantă după rezecție: de două ori pe săptămână la interval de cel puțin 3 zile, timp de 12 săptămâni, urmat de o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni, cu un total de 48 de perfuzii în 36 de săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Adulți cu vârsta peste 30 de ani

Niciunul dintre pacienții tratați în cadrul studiilor privind osteosarcomul nu avea vârsta de 65 de ani sau mai mult, iar în studiul randomizat de fază III au fost incluși doar pacienți cu vârste până la 30 de ani. Prin urmare, nu există suficiente date pentru a recomanda utilizarea MEPACT la pacienții cu vârste > 30 de ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei (CLCr) ≥ 30 ml/min) sau insuficiența hepatică (clasa Child-Pugh A sau B) nu au efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii mifamurtidei; din această cauză, pentru acești pacienți nu este necesară ajustarea dozelor. Cu toate acestea, dat fiind că variabilitatea farmacocineticii mifamurtidei este mai mare la

pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 5.2) iar datele de siguranță privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată sunt limitate, se recomandă precauție la administrarea mifamurtidei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică severă se recomandă precauție la administrarea mifamurtidei deoarece nu sunt disponibile date privind farmacocinetica mifamurtidei la acești pacienți. În cazul în care se administrează mifamurtidă, se recomandă monitorizarea continuă a funcției renale și hepatice, după finalizarea chimioterapiei și până la finalizarea întregului tratament.

Copii cu vârsta sub 2 ani

Siguranța și eficacitatea mifamurtidei nu au fost stabilite la copiii cu vârste cuprinse între 0 și 2 ani. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

MEPACT se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă într-un interval de 1 oră.

Este interzisă administrarea de MEPACT prin injectare în bolus.

Pentru instrucțiuni suplimentare privind reconstituirea, filtrarea cu ajutorul filtrului furnizat și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu ciclosporină sau alți inhibitori de calcineurină (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene în doze mari (AINS, inhibitori de ciclooxigenază) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Tulburări respiratorii

La pacienții cu antecedente de astm bronșic sau altă boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie avută în vedere administrarea profilactică de bronhodilatatoare. Doi pacienți cu astm bronșic preexistent au dezvoltat insuficiență respiratorie ușoară până la moderată asociată tratamentului (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții respiratorii severe, administrarea mifamurtidei trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Neutropenie

Administrarea mifamurtidei a fost asociată frecvent cu neutropenie tranzitorie, de obicei la asocierea cu chimioterapia. Episoadele de neutropenie febrilă trebuie monitorizate și abordate terapeutic corespunzător. Mifamurtida poate fi administrată în perioadele caracterizate de neutropenie, dar febra care apare ulterior și care este atribuită tratamentului trebuie monitorizată atent. Febra sau frisoanele care persistă mai mult de 8 ore de la administrarea mifamurtidei trebuie evaluate în vederea identificării unui posibil sepsis.

Răspunsul inflamator

Asocierea mifamurtidei cu semnele unui răspuns inflamator accentuat, inclusiv pericardită și pleurită, nu a fost frecventă. Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de boli autoimune, de boli inflamatorii sau de alte colagenoze. În timpul administrării mifamurtidei, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția unor semne sau simptome neobișnuite, cum ar fi cele de artrită sau sinovită, care indică reacții inflamatorii necontrolate.

Boli cardiovasculare

Pacienții cu antecedente de tromboze venoase, vasculite sau boli cardiovasculare instabile trebuie monitorizați atent în timpul administrării mifamurtidei. Dacă simptomele persistă sau se agravează, administrarea trebuie amânată sau întreruptă. La doze foarte mari au fost observate hemoragii în cazul animalelor. Acestea nu sunt de așteptat la dozele recomandate; totuși se recomandă monitorizarea parametrilor de coagulare după prima doză și la fiecare câteva doze.

Reacții alergice

Reacții alergice ocazionale au fost asociate cu administrarea mifamurtidei, inclusiv erupții cutanate tranzitorii, dificultăți de respirație și hipertensiune arterială de grad 4 (vezi pct. 4.8). Diferențierea reacțiilor alergice de răspunsurile inflamatorii exagerate poate fi dificilă, însă pacienții trebuie monitorizați pentru semne de reacții alergice.

Toxicitate gastrointestinală

Greața, vărsăturile și pierderea apetitului alimentar fac parte dintre reacțiile adverse frecvente la administrarea mifamurtidei (vezi pct. 4.8). Toxicitatea gastrointestinală se poate exacerba la administrarea mifamurtidei în asociere cu polichimioterapie în doze mari și a fost asociată cu utilizarea crescută a nutriției parenterale.

MEPACT conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate puține studii privind interacțiunea mifamurtidei cu chimioterapia. Deși aceste studii nu sunt concludente, nu există nicio dovadă a unei eventuale interferențe a mifamurtidei cu efectele antitumorale ale chimioterapiei și viceversa.

Se recomandă administrarea la momente diferite de mifamurtidă și doxorubicină sau alte medicamente lipofile dacă sunt administrate în cadrul aceluiași regim chimioterapic.

Administrarea concomitentă de mifamurtidă și ciclosporină sau alți inhibitori de calcineurină este contraindicată din cauza efectului ipotetic asupra funcției macrofagelor splenice și mononuclearelor fagocitice (vezi pct. 4.3).

De asemenea, s-a demonstrat în studii *in vitro* că dozele mari de AINS (inhibitori de ciclooxygenază) pot bloca efectul de activare a macrofagelor datorat mifamurtidei lipozomale. Prin urmare, administrarea de AINS în doze mari este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Deoarece mecanismul de acțiune al mifamurtidei presupune stimularea sistemului imunitar, se recomandă evitarea administrării cronice sau de rutină de corticosteroizi în timpul tratamentului cu mifamurtidă.

Studiile de interacțiuni *in vitro* au demonstrat că mifamurtida lipozomală sau non-lipozomală nu inhibă activitatea metabolică a citocromului P450 în suspensii de microzomi hepatici umani. Mifamurtida lipozomală sau non-lipozomală nu induce activitatea metabolică de transcriere a citocromului P450 în culturi primare de hepatocite umane proaspăt izolate. Prin urmare, nu se așteaptă ca mifamurtida să interacționeze cu metabolizarea substanțelor care sunt substraturi metabolice pentru citocromul P450 hepatic.

Într-un studiu de amploare controlat randomizat, mifamurtida, utilizată în dozele recomandate și conform schemei terapeutice recomandate împreună cu alte medicamente cu toxicitate cunoscută

renală (cisplatină, ifosfamidă) sau hepatică (metotrexat în doze mari, ifosfamidă), nu a exacerbatoxicitatea acestora, nefiind necesară ajustarea dozei de mifamurtidă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea mifamurtidei la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Mifamurtida nu este recomandată pentru utilizare în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc mijloace contraceptive eficiente.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mifamurtida este excretată în laptele uman. Excreția de mifamurtidă în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul trebuie să fie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu mifamurtidă pentru mamă.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii cu mifamurtidă privind fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

MEPACT are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Amețeala, vertijul, fatigabilitatea și vederea încețoșată au apărut ca reacții adverse foarte frecvente sau frecvente la tratamentul cu mifamurtidă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Mifamurtida a fost utilizată în monoterapie la 248 de pacienți cu cele mai avansate malignități în timpul studiilor de fază timpurie I și II cu un singur braț de tratament. Cele mai frecvente reacții adverse sunt frisoanele, febra, fatigabilitate, greața, tahicardia și cefaleea. Majoritatea reacțiilor adverse raportate cel mai frecvent conform următorului tabel rezumativ se consideră că sunt asociate cu mecanismul de acțiune al mifamurtidei (vezi tabelul 1). Majoritatea acestor evenimente au fost raportate ca fiind ușoare sau moderate.

Reacțiile adverse prezentate sub formă tabelară

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse (termen preferat)
Infecții și infestări	Frecvente	Sepsis, celulită, rinofaringită, infecție la locul cateterului, infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar, faringite, infecții cu <i>Herpes simplex</i>
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Durere neoplazică
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie
	Frecvente	Leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie, neutropenie febrilă
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Anorexie
	Frecvente	Deshidratare, hipokaliemie, scăderea apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Stări confuzionale, depresie, insomnie, anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee, amețeli
	Frecvente	Parestezii, hipoestezii, tremor, somnolență, letargie
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij, tinitus, pierdere a auzului
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Tahicardie
	Frecvente	Cianoză, palpitații
	Cu frecvență necunoscută	Revărsat pericardic
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
	Frecvente	Flebită, eritem facial, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Dispnee, tahipnee, tuse
	Frecvente	Efuziuni pleurale, dispnee exacerbată, tuse productivă, hemoptizie, stridor, epistaxis, dispnee de efort, congestia sinusurilor, congestie nazală, dureri faringo-laringiene
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Vărsături, diaree, constipație, dureri abdominale, greață
	Frecvente	Dureri în etajul abdominal superior, dispepsie, distensie abdominală, dureri în etajul abdominal inferior
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Durere hepatică

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse (termen preferat)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Hiperhidroză
	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, prurit, eritem, alopecie, xerodermie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgii, artralгии, dorsalgii, dureri ale extremităților
	Frecvente	Spasme musculare, dureri cervicale, dureri de bazin, dureri osoase, dureri de umăr, dureri de perete toracic, rigiditate musculo-scheletică
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Hematurie, disurie, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Dismenoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră, frisoane, fatigabilitate, hipotermie, durere, stare generală de rău, astenie, dureri toracice
	Frecvente	Edeme periferice, edeme, inflamația mucoaselor, eritem la locul administrării perfuziei, reacții la locul administrării perfuziei, durere la locul cateterului, disconfort toracic, stări pseudogripale
Investigații diagnostice	Frecvente	Scădere ponderală
Proceduri medicale și chirurgicale	Frecvente	Dureri consecutive intervenției chirurgicale

Descrierea anumitor reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice

Anemia a fost raportată foarte frecvent când mifamurtida a fost utilizată împreună cu chimioterapice. Într-un studiu clinic randomizat controlat, incidența malignităților mieloid (leucemie acută mieloidă / sindrom mielodisplazic) a fost aceeași la pacienții la care s-a administrat MEPACT plus chimioterapie și la pacienții tratați numai cu chimioterapie (2,1%).

Tulburări metabolice și de nutriție

Anorexia (21%) a fost foarte frecvent raportată în studiile clinice de fază I și II cu mifamurtidă.

Tulburări ale sistemului nervos

În conformitate cu alte simptome generalizate, tulburări ale sistemului nervos foarte frecvente au fost cefaleea (50%) și amețeala (17%). Un pacient într-un studiu de fază III a prezentat 2 episoade de crize de gradul 4 în timpul tratamentului de studiu cu chimioterapie și mifamurtidă. Al doilea episod a implicat mai multe crize de grand mal în cursul zilelor. Tratamentul cu mifamurtidă a fost continuat până la finalizarea studiului fără reapariția crizelor.

Tulburări acustice și vestibulare

Deși pierderea auzului se poate atribui chimioterapiei ototoxice, cum ar fi cisplatina, nu este clar dacă MEPACT în asociere cu polichimioterapie poate sau nu agrava pierderea auzului.

Un procent mai mare de pierdere a auzului subiectivă și obiectivă s-a observat, în general, la pacienții tratați cu MEPACT și chimioterapie (12%, respectiv 4%) în studiul de fază III (vezi pct. 5.1 pentru descrierea studiului clinic), comparativ cu pacienții tratați numai cu chimioterapie (7% și 1%). Tuturor pacienților li s-a administrat o doză totală de cisplatină de 480 mg/m² în cadrul regimului lor chimioterapic de inducție (neoadjuvant) și/sau de întreținere (adjuvant).

Tulburări cardiace și vasculare

Tahicardia ușoară-moderată (50%), hipertensiunea arterială (26%) și hipotensiunea arterială (29%) au fost foarte frecvent raportate în studiile clinice necontrolate privind mifamurtida. Un singur incident grav de tromboză subacută a fost raportat în studiile timpurii, dar nu s-au asociat evenimente cardiace grave cu mifamurtidă în cadrul studiului de amloare controlat randomizat (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii

Tulburările respiratorii, inclusiv dispneea (21%), tusea (18%) și tahipneea (13%) au fost raportate foarte frecvent, iar 2 dintre pacienții cu astm bronșic preexistent au dezvoltat insuficiență respiratorie ușoară până la moderată asociată cu MEPACT în cadrul unui studiu de fază II.

Tulburări gastro-intestinale

Tulburările gastrointestinale au fost frecvent asociate cu administrarea mifamurtidei, incluzând greață (57%) și vărsături (44%) la aproape jumătate din pacienți, constipație (17%), diaree (13%) și dureri abdominale (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Hiperhidroza (11%) a fost foarte frecventă la pacienții tratați cu mifamurtidă în studiile necontrolate.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Durerea de grad mic a fost foarte frecventă la pacienții tratați cu mifamurtidă, incluzând mialgii (31%), dorsoalgii (15%), dureri ale extremităților (12%) și artralгии (10%).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Majoritatea pacienților au prezentat frisoane (89%), febră (85%) și fatigabilitate (53%). Acestea au fost de obicei ușoare până la moderate, au avut un caracter tranzitoriu și au răspuns, în general, la tratamentul paliativ (de exemplu paracetamol pentru febră). Alte simptome generalizate care au fost de obicei ușoare până la moderate și foarte frecvente au inclus hipotermie (23%), stare generală de rău (13%), durere (15%), astenie (13%) și dureri toracice (11%). Edemele, disconfortul toracic, reacțiile la locul perfuzării sau al cateterului și stările pseudogripale au fost mai puțin frecvent raportate la acești pacienți, majoritatea fiind raportate la cei cu boli maligne în stadii avansate.

Investigații diagnostice

Un pacient cu osteosarcom, într-un studiu de fază II, care a avut valori cescute ale creatinemiei la înrolarea în studiu, a prezentat o creștere a uremiei și creatinemiei care a fost asociată cu utilizarea mifamurtidei.

Tulburări ale sistemului imunitar

Într-un studiu de fază I, a existat o singura raportare de reacție alergică severă care a apărut după prima doză administrată de mifamurtidă 6 mg/m². Pacientul a prezentat tremurături, frisoane, febră, greață, vărsături, tuse necontrolată, dificultăți de respirație, buze cianotice, amețelă, slăbiciune, hipotensiune arterială, tachicardie, hipertensiune arterială și hipotermie, care au determinat întreruperea studiului. De asemenea, într-un studiu de fază III, a fost raportat un caz de reacție alergică de gradul 4 (hipertensiune arterială) care a necesitat spitalizare (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doza maximă tolerată în studiile de fază I a fost de 4-6 mg/m² cu o mare variabilitate a reacțiilor adverse. Semnele și simptomele care au fost asociate cu dozele mai mari și/sau care au limitat dozele nu au pus viața în pericol și au inclus febră, frisoane, fatigabilitate, greață, vărsături, cefalee și hipotensiune sau hipertensiune arterială.

Un voluntar adult sănătos a primit în mod accidental o doză de 6,96 mg mifamurtidă și a prezentat un episod de hipotensiune ortostatică reversibilă legat de tratament.

În eventualitatea supradozajului, se recomandă inițierea tratamentului adecvat de susținere a funcțiilor vitale. Măsurile de susținere a funcțiilor vitale trebuie să se bazeze pe ghidurile instituționale și pe simptomele clinice observate. De exemplu, paracetamol pentru febră, frisoane și cefalee și antiemetice (altele decât steroizi) pentru greață și vărsături.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, Alte imunostimulante, codul ATC: L03AX15

Mecanism de acțiune

Mifamurtida (muramil tripeptidă fosfatidil etanolamină, MTP-FE) este un derivat integral de sinteză al muramil dipeptidei (MDP), cea mai mică componentă imunostimulatoare care apare în mod natural în structura peretelui celular al *Mycobacterium sp.* Are efecte imunostimulatoare similare cu MDP naturală. MEPACT este o formulă lipozomală special concepută pentru țintirea *in vivo* a macrofagelor, la administrarea în perfuzie intravenoasă.

MTP-FE este un ligand specific al NOD2, un receptor care se găsește predominant pe monocite, celule dendritice și macrofage. MTP-FE este un activator puternic al monocitelor și macrofagelor. Activarea macrofagelor umane de către mifamurtidă este asociată cu producerea de citokine, incluzând factorul de necroză tumorală (TNF- α), interleukina-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8 și IL-12, precum și moleculele de adeziune, inclusiv antigenul asociat funcției limfocitare-1 (LFA-1) și molecula de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1). Monocitele umane tratate *in vitro* au omorât celulele tumorale alogene și autologe (inclusiv melanomul, carcinomul ovarian, de colon și renal), dar nu au avut efecte toxice asupra celulelor normale.

Administrarea *in vivo* de mifamurtidă a avut ca rezultat inhibarea creșterii tumorale în modelele de metastaze pulmonare la șoarece și șobolan, cancerului de piele și hepatic și fibrosarcomului. O îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii fără boală a fost, de asemenea, demonstrată în cazul tratării cu mifamurtidă, ca terapie adjuvantă, a osteosarcomelor și hemangiosarcomelor la câine. Nu se cunoaște încă mecanismul exact prin care activarea monocitelor și macrofagelor cu ajutorul mifamurtidei induce o activitate antitumorală la animale și om.

Siguranța și eficacitatea clinică

Siguranța mifamurtidei lipozomale a fost evaluată la peste 700 de pacienți cu diferite tipuri și stadii de cancer și la 21 de subiecți adulți sănătoși (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu randomizat de fază III care a inclus 678 de pacienți (intervalul de vârstă cuprins între 1,4 și 30,6 ani) cu osteosarcom nou diagnosticat rezecabil de grad mare, adăugarea medicamentului adjuvant mifamurtidă la chimioterapie (doxorubicină, cisplatină sau metotrexat, cu sau fără ifosfamidă) a crescut semnificativ supraviețuirea la 6 ani și a avut ca rezultat o reducere relativă a riscului de deces cu 28% [$p = 0,0313$, rata riscului (RR) = 0,72 (interval de încredere 95%: 0,53; 0,97)].

Copii și adolescenți

Pe baza prevalenței bolii, studiul pivot s-a efectuat la copii, adolescenți și adulți tineri. Cu toate acestea, la pacienții cu vârsta < 18 ani și ≥ 18 ani nu sunt disponibile analize de subset specifice pentru eficacitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica mifamurtidei a fost determinată la subiecți adulți sănătoși în urma administrării prin perfuzare intravenoasă a unei doze de 4 mg și la pacienți copii și adulți cu osteosarcom, tratați prin perfuzare intravenoasă cu doze de 2 mg/m².

La 21 de subiecți adulți sănătoși, mifamurtida s-a eliminat rapid din ser (minute), cu un timp de înjumătățire de $2,05 \pm 0,40$ ore, rezultând o concentrație serică foarte mică de mifamurtidă totală (lipozomală și liberă). Valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a fost de $17,0 \pm 486$ h x nM, iar (Cmax) (concentrația plasmatică maximă) a fost de $15,7 \pm 3,72$ nM.

La 28 de pacienți cu osteosarcom cu vârsta între 6 și 39 de ani, concentrațiile serice de mifamurtidă totală (lipozomală și liberă) au scăzut rapid, cu un timp de înjumătățire de $2,04 \pm 0,456$ ore. Clearance-ul și timpul de înjumătățire, normalizate după suprafața corporală, au fost similare pentru toate vârstele și conforme cu cele determinate la subiecții adulți sănătoși, susținând doza recomandată de 2 mg/m².

Într-un studiu separat care a inclus 14 pacienți, valorile medii ale curbelor concentrației plasmatice în funcție de timp pentru mifamurtida totală și liberă, care au fost evaluate după prima perfuzie de mifamurtidă și după ultima perfuzie după 11 sau 12 săptămâni, aproape că se suprapuneau, iar valorile medii ale ASC pentru mifamurtida liberă după prima și ultima perfuzie au fost similare. Aceste date sugerează că nici mifamurtida liberă, nici cea totală nu s-au acumulat în perioada de tratament.

La 6 ore după injectarea de lipozomi marcați radioactiv conținând 6 mg mifamurtidă, radioactivitatea a fost evidențiată în ficat, splină, nazofaringe, tiroidă și, în mai mică măsură, în plămâni. Lipozomii au fost fagocitați de celulele sistemului reticuloendotelial. La 2 din 4 pacienți cu metastaze pulmonare, radioactivitatea a fost asociată cu metastaze pulmonare.

Metabolizarea MTP-PE lipozomal nu a fost studiată la om.

După injectarea de lipozomi marcați radioactiv conținând mifamurtidă, timpul mediu de înjumătățire plasmatică a materialului radioactiv a fost bifazic, cu o fază α de aproximativ 15 minute și un timp de înjumătățire plasmatică terminală de aproximativ 18 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica unei doze unice de mifamurtidă 4 mg administrată prin perfuzare intravenoasă cu durată de 1 oră a fost evaluată la voluntari adulți cu insuficiență renală ușoară (n = 9) sau moderată (n = 8) și la adulți sănătoși cu vârstă, sex și greutate corespunzătoare cu ale celorlalți subiecți și cu funcții renale normale (n = 16). Insuficiența renală ușoară ($50 \text{ ml/min} \leq \text{clearance-ul creatininei [CLCr]} \leq 80 \text{ ml/min}$) sau moderată ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLCr} \leq 50 \text{ ml/min}$) nu a avut niciun efect asupra

clearance-ului MTP-FE totale, comparat cu cel observat la adulții sănătoși cu funcții renale normale ($CL_{cr} > 80$ ml/min). Suplimentar, expunerile sistemice ASC de la zero la infinit (ASC_{inf}) la MTP-FE liberă (non-lipozomală) la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată au fost similare cu cele observate la adulții sănătoși cu funcții renale normale.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica unei doze unice de mifamurtidă 4 mg administrată prin perfuzare intravenoasă cu durată de 1 oră a fost evaluată la voluntari adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A; $n = 9$) sau moderată (clasa Child-Pugh B; $n = 8$) și la adulți sănătoși cu vârstă, sex și greutate corespunzătoare cu ale celorlalți subiecți și cu funcții hepatice normale ($n = 19$). Insuficiența hepatică ușoară nu a avut niciun efect asupra expunerii sistemice (ASC) la MTP-FE totală. Insuficiența hepatică moderată a dus la o creștere ușoară a ASC MTP-FE totale, cu un raport al mediilor geometrice ale celor mai mici pătrate (exprimat în procente) pentru grupul cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu cel corespunzător cu funcții hepatice normale de 119% (interval de încredere [Î] 90%: 94,1%-151%). Variabilitatea farmacocinetică a fost mai crescută la grupul cu insuficiență hepatică moderată (coeficientul de variație a expunerii sistemice [ASC] a fost de 50% față de 30% la celelalte grupuri de funcții hepatice).

Timpii de înjumătățire ai concentrațiilor plasmatiche de MTP-FE totală și liberă în prezența insuficienței hepatice ușoare au fost de 2,02 ore și, respectiv 1,99 ore și au fost comparabili cu aceia de la subiecții cu funcții hepatice normale (2,15 ore și, respectiv, 2,26 ore). Timpii de înjumătățire ai concentrațiilor plasmatiche de MTP-FE totală și liberă în prezența insuficienței hepatice moderate au fost de 3,21 ore și, respectiv 3,15 ore. Suplimentar, media geometrică a ariei de sub curba concentrației plasmatiche pentru MTP-FE liberă (non-lipozomală) în cazul insuficienței hepatice ușoare și moderate a fost cu 47% mai mare decât valorile corespondente ale grupurilor corespunzătoare cu funcții hepatice normale. S-a considerat că aceste modificări nu au o semnificație clinică deoarece doza maximă tolerată de mifamurtidă (4- 6 mg/m²) este de 2- 3 ori mai mare decât doza recomandată (2 mg/m²).

5.3 Date preclinice de siguranță

La speciile sensibile (iepure și câine), doza maximă zilnică de mifamurtidă lipozomală care nu a provocat reacții adverse a fost de 0,1 mg/kg, corespunzător la 1,2, respectiv 2 mg/m². Doza de mifamurtidă la care nu au apărut reacții adverse la animale corespunde în mare dozei recomandate pentru om, de 2 mg/m².

Datele dintr-un studiu cu durată de 6 luni efectuat la câine, la care s-a administrat zilnic intravenos o doză de până la 0,5 mg/kg (10 mg/m²) de mifamurtidă oferă o expunere cumulativă de 8 până la 19 ori peste marginea de siguranță pentru toxicitate manifestă la doza clinică intenționată la om. Efectele toxice majore asociate cu aceste doze zilnice mari și cumulative de mifamurtidă au constat în principal din exagerarea efectelor farmacologice: pirexie, semne de răspuns inflamator pronunțat manifestat ca sinovită, bronhopneumonie, pericardită și necroză inflamatorie a ficatului și măduvei osoase. Au mai fost observate următoarele evenimente adverse: hemoragii și prelungirea timpilor de coagulare, infarcte, modificări morfologice ale peretelui arterelor mici, edeme și congestie a sistemului nervos central, efecte cardiace minore și ușoară hiponatremie. Mifamurtida nu a fost mutagenă și nu a provocat efecte teratogene la șobolan și iepure. Efectele embriotoxice au fost observate numai la valori toxice pentru mamă.

Nu au existat rezultate ale studiilor de toxicitate generală care să sugereze efecte nocive asupra organelor de reproducere masculine sau feminine. Nu au fost efectuate studii specifice asupra funcției de reproducere, toxicității perinatale și potențialului carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolină (POPC)
Sarea monosodică a 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serinei (OOPS)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane cu pulbere nedeschise

3 ani

Suspensie reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 6 ore la temperaturi de până la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu se utilizează imediat, perioada și condițiile de păstrare ale soluției reconstituite, filtrate și diluate aflate în folosință înainte de utilizarea medicamentului reconstituit nu trebuie să depășească intervalul de 6 ore și temperatura de 25°C.

A nu se refrigera sau congela soluția.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I cu capacitatea de 50 ml cu capac opritor gri din cauciuc butilic, capsă din aluminiu și capac protector din plastic, care conține 4 mg mifamurtidă.

Fiecare cutie conține 1 flacon și 1 filtru pentru MEPACT steril, de unică folosință, apirogen, furnizat într-un blister din PVC.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, MEPACT trebuie reconstituit, filtrat cu ajutorul filtrului furnizat și diluat suplimentar folosindu-se tehnici aseptice.

Fiecare flacon trebuie reconstituit cu 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). După reconstituire, fiecare ml de suspensie din flacon conține 0,08 mg mifamurtidă. Volumul de suspensie reconstituită care corespunde dozei calculate se extrage cu ajutorul filtrului furnizat și este diluată suplimentar cu încă 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), în conformitate cu instrucțiunile prezentate în detaliu mai jos.

Suspensia perfuzabilă reconstituită, filtrată și diluată este o suspensie lipozomală opacă, omogenă, de culoare albă sau aproape albă, fără particule vizibile, fără spumă și fără particule lipidice.

Instrucțiuni pentru prepararea MEPACT pentru perfuzie intravenoasă

Materiale furnizate în fiecare ambalaj:

- MEPACT pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă (flacon)
- Filtru pentru MEPACT

Materiale necesare, dar nefurnizate:

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pungă de 100 ml
- 1 seringă sterilă de unică folosință de 60 sau 100 ml cu conector luer lock
- 2 ace de injectare sterile cu calibrul mediu de 18

Se recomandă ca reconstituirea suspensiei lipozomale să se efectueze într-o hotă cu flux laminar folosind mănuși sterile și tehnici aseptice.

Pulberea liofilizată trebuie lăsată să ajungă la o temperatură între aproximativ 20 °C - 25 °C înainte de reconstituire, filtrare cu ajutorul filtrului furnizat și diluare. Aceasta durează de obicei aproximativ 30 minute.

1. Capacul flaconului trebuie îndepărtat, iar opritorul din cauciuc trebuie curățat folosind un tampon cu alcool.
2. Filtrul trebuie scos din blister, iar capacul trebuie îndepărtat de pe vârful filtrului. Apoi vârful trebuie introdus ferm în septul flaconului, până la fixare. Capacul filtrului cu conector luer nu trebuie îndepărtat în acest moment.
3. Punga de 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), acul și seringă trebuie despachetate (nu sunt furnizate în ambalaj).
4. Locul în care se va introduce acul în punga cu soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) trebuie tamponat cu alcool.
5. Folosind acul și seringă, trebuie extrase din pungă 50 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
6. După îndepărtarea acului de pe seringă, seringă trebuie atașată la filtru prin deschiderea capacului filtrului cu conector luer (figura 1).



Figura 1

7. Soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) este adăugată în flacon prin apăsarea lentă, fermă a pistonului seringii. **Filtrul și seringă nu trebuie îndepărtate de pe flacon.**
8. Flaconul trebuie să rămână nemișcat timp de 1 minut pentru a permite hidratarea intensivă a substanței uscate.
9. **Flaconul trebuie apoi agitat ferm timp de 1 minut, păstrând filtrul și seringă atașate.** În acest răstimp se formează spontan lipozomii (figura 2).



Figura 2

10. Doza dorită se poate apoi extrage din flacon prin răsturnarea acestuia și trăgând încet înapoi de pistonul seringii (figura 3). Fiecare ml de suspensie reconstituită conține 0,08 mg mifamurtidă. Volumul de suspensie care trebuie extras pentru dozele necesare se calculează prin următoarea formulă:

$$\text{Volum de extras} = [12,5 \times \text{doza calculată (mg)}] \text{ ml}$$

Pentru uz curent, este furnizat următorul tabel de concordanță:

<u>Doză</u>	<u>Volum</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. Seringa trebuie apoi scoasă din filtru, iar un ac nou trebuie montat pe seringă umplută cu suspensie. Locul în care se introduce acul în pungă trebuie tamponat cu alcool, iar suspensia din seringă trebuie injectată în punga inițială care conține restul de 50 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (figura 4).

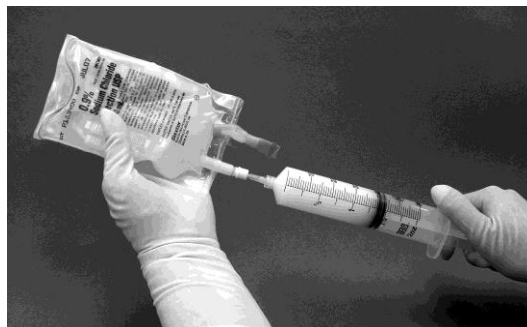


Figura 4

12. Punga trebuie agitată ușor pentru a amesteca soluția.
13. Datele de identificare ale pacientului, ora și data trebuie notate pe eticheta pungii care conține suspensia lipozomală reconstituită, filtrată și diluată.
14. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 6 ore la temperatura camerei (aproximativ între 20 °C - 25 °C).
15. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, responsabilitatea pentru perioada și condițiile de păstrare ale medicamentului în uz îi revine utilizatorului, iar acestea nu trebuie să depășească, în mod normal, 6 ore la temperatura camerei.
16. Ținând cont de natura lipozomală a medicamentului, nu se recomandă utilizarea unui set de perfuzare cu un filtru de linie în timpul administrării.
17. Suspensia lipozomală trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 1 oră.

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/502/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 6 Martie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 februarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ SECUNDAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MEPACT 4 mg pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă
mifamurtidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 4 mg mifamurtidă. După reconstituire, fiecare ml de suspensie din flacon conține 0,08 mg mifamurtidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolină (POPC), sarea monosodică a 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serinei (OOPS)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă
Ambalaj cu 1 flacon de pulbere, 1 filtru steril

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire, filtrare cu ajutorul filtrului furnizat și diluare suplimentară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/502/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MEPACT 4 mg pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă
mifamurtidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 4 mg mifamurtidă. După reconstituire, fiecare ml de suspensie din flacon conține 0,08 mg mifamurtidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolină (POPC), sarea monosodică a 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serinei (OOPS)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă
4 mg mifamurtidă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire, filtrare cu ajutorul filtrului furnizat și diluare suplimentară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/502/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

MEPACT 4 mg pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă mifamurtidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este MEPACT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați MEPACT
3. Cum se utilizează MEPACT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MEPACT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este MEPACT și pentru ce se utilizează

MEPACT conține substanța activă, mifamurtidă, similară unei componente a peretelui celular al unor anumite bacterii. Aceasta stimulează sistemul dumneavoastră imunitar pentru a ajuta organismul să distrugă celulele tumorale.

MEPACT se utilizează pentru tratarea osteosarcoamelor (cancer de oase) la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste cuprinse între 2 și 30 de ani). Se utilizează după ce ați suferit o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea tumorii și împreună cu chimioterapia pentru distrugerea celulelor canceroase rămase cu scopul de a reduce riscul revenirii cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați MEPACT

Nu utilizați MEPACT:

- dacă sunteți alergic la mifamurtidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).
- dacă luați medicamente care conțin ciclosporină sau alți inhibitori de calcineurină sau doze mari de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) (vezi mai jos „Utilizarea altor medicamente”).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați MEPACT, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți sau ați avut probleme cu inima sau vasele sanguine, precum cheaguri de sânge (tromboze), sângerări (hemoragii) sau inflamarea venelor (vasculită) va trebui să fiți supravegheat mai atent pe durata tratamentului cu MEPACT. Dacă aveți simptome de lungă durată sau care se agravează, adresați-vă medicului, deoarece tratamentul cu MEPACT poate necesita amânare sau întrerupere.
- dacă ați suferit de astm bronșic sau alte tulburări respiratorii. Înainte de a utiliza MEPACT, trebuie să vă adresați medicului pentru a vedea dacă trebuie să luați tratamentul pentru astm bronșic pe durata utilizării MEPACT.
- dacă ați suferit de boli inflamatorii sau autoimune sau dacă ați fost tratat cu corticosteroizi sau alte medicamente care pot influența sistemul imunitar.
- dacă aveți orice reacții adverse la orice medicamente, cum sunt erupție pe piele, dificultăți de respirație și tensiune arterială crescută. Dacă simptomele se înrăutățesc, trebuie să contactați medicul, deoarece pot fi cauzate de MEPACT.

- dacă aveți problemă cu stomacul, ca greață, vărsături și scăderea poftei de mâncare. Dacă problemele se intensifică, ar trebui să contactați medicul, deoarece pot fi cauzate de MEPACT când este utilizat împreună cu chimioterapia.
- dacă apar frisoane sau tremurături, sau vă simțiți cald. Ar trebui să vă măsurați temperatura, pentru că puteți avea febră. Febra asociată cu un număr mic de celule albe ale sângelui (neutropenie) poate fi un semn de infecție severă.

Informații detaliate privind atenționări și precauții legate de reacții adverse care pot apărea în timp ce utilizați acest medicament sunt prezentate la punctul 4.

Copii

Nu este recomandat să administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 2 ani deoarece, pentru această grupă de vârstă, nu sunt disponibile informații referitoare la cât de sigur și cât de bine acționează acest medicament.

MEPACT împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală. Este deosebit de important ca medicul dumneavoastră să fie informat dacă luați medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active:

- ciclosporină, tacrolimus, utilizate după un transplant pentru a preveni rejetele organelor transplantate sau alte imunosupresoare utilizate, de exemplu, pentru tratarea psoriazisului (o boală a pielii).
- medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum sunt acid acetilsalicilic, ibuprofen sau diclofenac, utilizate pentru tratarea durerilor de cap, febrei sau durerii. Este interzisă administrarea MEPACT împreună cu doze mari de AINS.
- corticosteroizi, utilizați pentru tratarea inflamațiilor, alergiilor sau astmului bronșic. Utilizarea regulată a corticosteroizilor trebuie evitată atunci când folosiți MEPACT, deoarece aceasta poate afecta felul în care acționează medicamentul.

Se recomandă administrarea la momente diferite de MEPACT și doxorubicină sau alte medicamente dacă sunt administrate în cadrul aceluiași regim chimioterapic.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

MEPACT nu a fost studiat la femei gravide. Prin urmare, MEPACT nu trebuie administrat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc mijloace contraceptive eficiente. Trebuie să folosiți mijloace contraceptive eficiente în cazul în care urmați un tratament cu MEPACT.

Nu se cunoaște dacă MEPACT este excretat în laptele uman. În cazul în care alăptați, trebuie să vă informați medicul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre reacțiile adverse foarte frecvente sau frecvente ale tratamentului cu MEPACT (cum ar fi amețelă, vertij, oboseală și vedere încețoșată) ar putea influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

MEPACT conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați MEPACT

Doze și durata tratamentului

MEPACT va fi administrat doar sub supravegherea unui medic specialist. Utilizați întotdeauna acest medicament așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de MEPACT este de 2 mg mifamurtidă/m² de suprafață corporală. Aceasta vă va fi administrată de două ori pe săptămână (la un interval de cel puțin trei zile) în primele 12 săptămâni, după care vi se va administra o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni.

Schema tratamentelor cu MEPACT poate fi ajustată pentru a se potrivi cu schema de chimioterapie. Nu este nevoie să întrerupeți schema terapeutică cu MEPACT, în cazul în care se amână chimioterapia; trebuie să faceți 36 de săptămâni (9 luni) de tratament cu MEPACT fără nicio întrerupere.

Cum se administrează MEPACT

Pulberea liofilizată trebuie reconstituită într-o suspensie lichidă, filtrată cu ajutorul filtrului furnizat și diluată suplimentar înainte de utilizare. MEPACT se administrează apoi sub formă de perfuzie direct în venă (intravenos) pe durata a aproximativ 1 oră. Această sarcină îi revine medicului sau asistentei, care vă va și monitoriza în tot acest timp. Administrarea de MEPACT nu necesită spitalizare. Acesta poate fi administrat pacienților și în ambulatoriu.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din MEPACT

Puteți resimți agravarea reacțiilor adverse, incluzând febră, frisoane, oboseală, greață, vărsături, dureri de cap și tensiune arterială mare sau mică. În caz de supradozaj, adresați-vă medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital.

Dacă încetați să utilizați MEPACT

Nu trebuie să întrerupeți utilizarea MEPACT înaintea încheierii ciclului de tratament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, MEPACT poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea pacienților prezintă frisoane, febră și fatigabilitate, în special în timpul primei administrări de MEPACT. Acestea sunt de obicei ușoare spre moderate, au un caracter tranzitoriu și pot fi tratate în mod obișnuit de medicul dumneavoastră, de exemplu folosind paracetamol pentru febră.

În cazul asocierii cu chimioterapie, tratamentul cu MEPACT poate cauza adesea probleme de stomac, cum ar fi greață, vărsături și pierderea apetitului pentru alimente.

Adresați-vă **imediat** medicului:

- dacă aveți febră sau frisoane care persistă mai mult de 8 ore de la administrarea dozei de MEPACT, deoarece aceasta poate fi un semn de infecție sau
- dacă aveți o erupție pe piele sau orice probleme la respirație (respirație șuierătoare) sau
- dacă resimțiți orice probleme stomacale

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră, frisoane/ tremurat, slăbiciune, oboseală sau disconfort general
- greață și/sau vărsături, diaree sau constipație
- dureri de cap sau amețeli
- bătăi rapide ale inimii
- tensiune arterială mare sau tensiune arterială mică
- lipsa poftei de mâncare
- transpirație

- dureri, inclusiv dureri generalizate, dureri musculare și/sau articulare și dureri de spate, piept, abdomen, brațe sau picioare
- tuse, dificultăți la respirație sau respirație rapidă
- scădere a temperaturii corpului
- scădere a numărului de globule roșii

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- colorarea albastră a unor țesuturi, cum sunt pielea sau gingiile, cauzată de lipsă de oxigen
- creștere perceptibilă a frecvenței sau intensității bătăilor inimii
- umflare a brațelor sau picioarelor sau orice alte umflături
- disconfort la nivelul pieptului
- indigestie, scădere a poftei de mâncare sau scădere în greutate
- înroșire la locul injectării sau al cateterului, inflamație, infecție sau alte reacții locale
- erupție pe piele sau înroșire, inflamație a pielii, mâncărime, uscăciune a pielii, paloare sau înroșire trecătoare a pielii
- inflamație a pielii, tendoanelor, mușchilor sau țesuturilor similare care susțin structurile organismului
- inflamare a venelor
- dureri în abdomenul superior sau la nivelul pieptului, balonare sau dureri abdominale; indigestie sau durere la nivelul ficatului
- alte dureri, inclusiv de ceafă, umăr, bazin, oase sau gât; durere după o operație
- spasme musculare sau rigiditate musculară
- stare asemănătoare cu răceala
- senzație de oboseală, amețală sau somnolență
- arsuri, senzație de ciupitură/mâncărime, diminuare a sensibilității la pipăit sau resimțirea unei senzații în lipsa stimulului
- mișcări involuntare de tip tremor
- deshidratare
- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- inflamație a mucoaselor
- congestie sau inflamație a nasului, gâtului sau sinusurilor
- infecții ale tractului respirator superior (cum ar fi guturai) sau ale tractului urinar (cum ar fi infecțiile vezicii urinare)
- infecții generalizate
- infecții cu (virusul) *Herpes simplex*
- tuse productivă, respirație șuierătoare sau dificultăți la respirație accentuate sau la efort
- expectorare de sânge sau sângerări nazale
- prezența de lichide în cavitatea pulmonară
- prezența sângelui în urină, dificultăți sau durere la urinat sau urinat frecvent
- insomnie, depresie, anxietate sau confuzie
- amețeli
- țiuit în urechi
- vedere încețoșată
- căderea părului
- menstruații dificile, dureroase
- pierdere a auzului
- număr scăzut de globule albe în sânge, cu sau fără febră, număr scăzut de trombocite

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- acumulare de lichid în jurul inimii (revărsat pericardic)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează MEPACT

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după „EXP”.

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise:

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.

Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Suspensie reconstituită

După reconstituire în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), păstrați la temperatura camerei (aproximativ între 20°C - 25°C) și utilizați în decurs de 6 ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne vizibile de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține MEPACT

- Substanța activă este mifamurtida. Fiecare flacon conține 4 mg mifamurtidă. După reconstituire fiecare ml de suspensie conține 0,08 mg mifamurtidă.
- Celelalte componente sunt 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolină (POPC) și sarea monosodică a 1,2-di-oleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serinei (OOPS). Vezi punctul 2 “MEPACT conține sodiu”

Cum arată MEPACT și conținutul ambalajului

MEPACT este o pulbere albă până la aproape albă, omogenă pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă.

MEPACT este furnizat într-o cutie care conține:

- Un flacon de 50 ml cu capac opritor gri din cauciuc butilic, cu capsă din aluminiu și capac protector din plastic.
- Un filtru steril pentru MEPACT, furnizat într-un blister.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Franța

Fabricant:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru prepararea MEPACT pentru perfuzie intravenoasă***Materiale furnizate în fiecare ambalaj -***

- 1 flacon de MEPACT (mifamurtidă)
- 1 filtru pentru MEPACT

Materiale necesare, dar nefurnizate -

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pungă de 100 ml
- 1 seringă sterilă de unică folosință de 60 sau 100 ml cu conector luer lock
- 2 ace de injectare sterile cu calibrul mediu de 18

Se recomandă ca reconstituirea suspensiei lipozomale să se efectueze într-o hotă cu flux laminar folosind mănuși sterile și tehnici aseptice.

Pulberea liofilizată trebuie lăsată să ajungă la o temperatură între aproximativ 20 °C - 25 °C înainte de reconstituire, filtrare cu ajutorul filtrului furnizat și diluare. Aceasta durează de obicei aproximativ 30 minute.

1. Capacul flaconului trebuie îndepărtat, iar opritorul din cauciuc trebuie curățat folosind un tampon cu alcool.
2. Filtrul trebuie scos din blister, iar capacul trebuie îndepărtat de pe vârful filtrului. Apoi vârful trebuie introdus ferm în septul flaconului, până la fixare. Capacul filtrului cu conector luer nu trebuie îndepărtat în acest moment.

3. Punga de 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), acul și seringă trebuie despachetate (nu sunt furnizate în ambalaj).
4. Locul în care se va introduce acul în punga cu soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) trebuie tamponat cu alcool.
5. Folosind acul și seringă, trebuie extrase din pungă 50 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
6. După îndepărtarea acului de pe seringă, seringă trebuie atașată la filtru prin deschiderea capacului filtrului cu conector luer (figura 1).



Figura 1

7. Soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) este adăugată în flacon prin apăsarea lentă, fermă a pistonului seringii. **Filtrul și seringă nu trebuie îndepărtate de pe flacon.**
8. Flaconul trebuie să rămână nemișcat timp de 1 minut pentru a permite hidratarea intensivă a substanței uscate.
9. **Flaconul trebuie apoi agitat ferm timp de 1 minut, păstrând filtrul și seringă atașate.** În acest răstimp se formează spontan lipozomii (figura 2).



Figura 2

10. Doza dorită se poate apoi extrage din flacon prin răsturnarea acestuia și trăgând încet înapoi de pistonul seringii (figura 3). Fiecare ml de suspensie reconstituită conține 0,08 mg mifamurtidă. Volumul de suspensie care trebuie extras pentru dozele necesare se calculează prin următoarea formulă:

$$\text{Volum de extras} = [12,5 \times \text{doza calculată (mg)}] \text{ ml}$$

Pentru uz curent, este furnizat următorul tabel de concordanță:

<u>Doză</u>	<u>Volum</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. Seringa trebuie apoi scoasă din filtru, iar un ac nou trebuie montat pe seringă umplută cu suspensie. Locul în care se introduce acul în pungă trebuie tamponat cu alcool, iar suspensia din seringă trebuie injectată în punga inițială care conține restul de 50 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (figura 4).

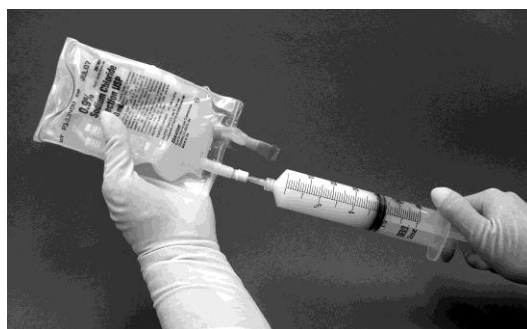


Figura 4

12. Punga trebuie agitată ușor pentru a amesteca soluția.
 13. Datele de identificare ale pacientului, ora și data trebuie notate pe eticheta pungii care conține suspensia lipozomală reconstituită, filtrată și diluată.
 14. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 6 ore la temperatura camerei (aproximativ între 20 °C - 25 °C).
 15. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, responsabilitatea pentru perioada și condițiile de păstrare ale medicamentului în uz îi revine utilizatorului, iar acestea nu trebuie să depășească, în mod normal, 6 ore la temperatura camerei.

Fără cerințe speciale la eliminare.