

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

MEPACT 4 mg pó para concentrado para dispersão para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 4 mg de mifamurtida.\*

Após reconstituição, cada ml de suspensão no frasco para injetáveis contém 0,08 mg de mifamurtida.

\*análogo totalmente sintético de um componente da parede celular de *Mycobacterium sp.*

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para dispersão para perfusão.

Massa ou pó homogéneo branco a esbranquiçado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

MEPACT é indicado para o tratamento de osteosarcoma de alto grau operável não metastático após ressecção cirúrgica macroscopicamente completa em doentes pediátricos, adolescentes e adultos jovens. É utilizado em associação com quimioterapia combinada pós-operatória. A segurança e a eficácia foram avaliadas em estudos realizados em doentes com 2 a 30 anos de idade no diagnóstico inicial (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com mifamurtida deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento do osteosarcoma.

#### Posologia

A dose recomendada de mifamurtida para todos os doentes é 2 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal. Deve ser administrado como terapia adjuvante após ressecção: duas vezes por semana, com pelo menos três dias de intervalo, durante 12 semanas, seguido de tratamentos uma vez por semana durante 24 semanas adicionais, num total de 48 perfusões em 36 semanas.

#### Populações especiais

##### *Adultos com idade > 30 anos*

Nenhum dos doentes tratados nos estudos de osteosarcoma tinha idade igual ou superior a 65 anos, e no estudo de fase III de distribuição aleatória apenas foram incluídos doentes até aos 30 anos de idade. Por conseguinte, não há dados suficientes que permitam recomendar a utilização do MEPACT em doentes com idade > 30 anos.

##### *Doentes com insuficiência renal ou hepática*

Não estão relatados efeitos ligeiros a moderados clinicamente significativos de insuficiência renal (depuração de creatinina (ClCr)  $\geq$  30 ml/min) ou hepática (Child-Pugh classe A ou B) na farmacocinética do mifamurtida; portanto não são necessários ajustes de dosagem nestes doentes. Contudo, como a variabilidade na farmacocinética do mifamurtida é maior em doentes com

insuficiência hepática moderada (Ver secção 5.2), e os dados de segurança em doentes com insuficiência hepática moderada são limitados, recomenda-se precaução ao administrar mifamurtida a doentes com insuficiência hepática moderada.

Uma vez não existirem quaisquer dados farmacocinéticos de mifamurtida em doentes com insuficiência renal e hepática grave, recomenda-se precaução ao administrar mifamurtida nestes doentes. Recomenda-se a vigilância continuada das funções renal e hepática caso o mifamurtida seja utilizado depois de terminada a quimioterapia e até a terapêutica estar concluída.

#### *População pediátrica < 2 anos*

A segurança e a eficácia do mifamurtida em crianças com idade entre os 0 e os 2 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

MEPACT é administrado por perfusão intravenosa ao longo de 1 hora.

MEPACT **não deve** ser administrado por injeção em bólus.

Para mais instruções sobre a reconstituição, filtragem através do filtro fornecido e diluição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Uso concomitante com ciclosporina ou outros inibidores da calcineurina (ver secção 4.5).

Uso concomitante com doses elevadas de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE, inibidores da cicloxigenase) (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Dificuldade respiratória

Em doentes com historial de asma ou outra doença pulmonar obstrutiva crónica, deve ponderar-se a administração profilática de broncodilatadores. Dois doentes com asma preexistente desenvolveram dificuldade respiratória ligeira a moderada associada ao tratamento (ver secção 4.8). Em caso de reação respiratória grave, a administração de mifamurtida deve ser interrompida e instituído o tratamento médico adequado.

#### Neutropenia

A administração de mifamurtida esteve frequentemente associada a neutropenia transitória, geralmente quando em utilização em conjunto com quimioterapia. Os episódios de febre neutropénica devem ser monitorizados e tratados da forma adequada. O mifamurtida pode ser administrado durante períodos de neutropenia, devendo contudo a febre subsequente associada ao tratamento ser cuidadosamente monitorizada. Deve ser avaliada a existência de febre ou arrepios persistentes durante mais de 8 horas após a administração de mifamurtida, para deteção de possível sépsis.

#### Resposta inflamatória

O mifamurtida foi ocasionalmente associado a sinais de resposta inflamatória pronunciada, incluindo pericardite e pleurite. O mifamurtida deve ser utilizado com precaução em doentes com historial de doenças autoimunes, inflamatórias ou outras doenças colagénicas. Durante a administração de mifamurtida, os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais ou

sintomas pouco habituais, como artrite ou sinovite, que sugiram reações inflamatórias não controladas.

#### Alterações cardiovasculares

Os doentes com historial de trombose venosa, vasculite ou doenças cardiovasculares instáveis devem ser cuidadosamente monitorizados durante a administração de mifamurtida. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas, a administração deve ser adiada ou interrompida. Em animais, observou-se hemorragia a doses muito elevadas. Não se prevê a ocorrência de hemorragia na dose recomendada, recomendando-se, no entanto, a monitorização dos parâmetros de coagulação após a primeira dose e, novamente, após várias doses.

#### Reações alérgicas

Observaram-se reações alérgicas ocasionais associadas ao tratamento com mifamurtida, nomeadamente erupção cutânea, dispneia e hipertensão de grau 4 (ver secção 4.8). Pode ser difícil distinguir reações alérgicas de respostas inflamatórias exageradas, devendo-se no entanto monitorizar os doentes para deteção de sinais de reações alérgicas.

#### Toxicidade gastrointestinal

Náuseas, vômitos e perda de apetite são reações adversas muito frequentes do mifamurtida (ver secção 4.8). A toxicidade gastrointestinal pode ser exacerbada quando o mifamurtida é utilizado em combinação com doses elevadas de quimioterapia combinada e foi associada a um aumento do recurso à nutrição parentérica.

#### MEPACT contém sódio

Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio (1 mmol) por unidade de dose.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Foi realizado um número reduzido de estudos de interação de mifamurtida com quimioterapia. Apesar desses estudos não serem conclusivos, não existe evidência de interferência do mifamurtida com os efeitos anti-tumorais da quimioterapia e vice-versa.

Recomenda-se que o mifamurtida seja administrado em alturas diferentes da doxorubicina ou outros medicamentos lipófilos, caso sejam utilizados no mesmo regime quimioterapêutico.

O uso concomitante de mifamurtida e ciclosporina ou outros inibidores da calcineurina é contraindicado devido ao seu efeito hipotético sobre os macrófagos esplênicos e o sistema fagocítico mononuclear (ver secção 4.3).

Além disso, foi demonstrado *in vitro* que doses elevadas de AINE (inibidores da ciclooxigenase) podem bloquear o efeito ativador dos macrófagos do mifamurtida lipossómico. Por conseguinte, o uso de doses elevadas de AINE é contraindicado (ver secção 4.3).

Uma vez que o mifamurtida atua por estimulação do sistema imunitário, a utilização crónica ou de rotina de corticosteroides deve ser evitada durante o tratamento com mifamurtida.

Os estudos de interação *in vitro* mostraram que o mifamurtida lipossómico e não lipossómico não inibem a atividade metabólica do citocromo P450 em frações microsossomais de fígado humano. O mifamurtida lipossómico e não lipossómico não induzem a atividade metabólica nem a transcrição do citocromo P450 em culturas primárias de hepatócitos humanos isolados de fresco. Por isso, não se espera que o mifamurtida interaja com o metabolismo de substâncias que sejam substratos do citocromo P450 hepático.

Num grande estudo aleatorizado controlado, o mifamurtida, utilizado à dose e regime posológico recomendados em conjunto com outros medicamentos com toxicidade renal (cisplatina, ifosfamida) ou hepática (dose elevada de metotrexato, ifosfamida) conhecidas, não exacerbou essas toxicidades e não houve necessidade de ajustar a dose de mifamurtida.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de mifamurtida em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O mifamurtida não está recomendado para utilização durante a gravidez nem em mulheres em idade fértil que não estejam a utilizar métodos contraceptivos eficazes.

##### Amamentação

Desconhece-se se o mifamurtida é excretado no leite materno humano. A excreção do mifamurtida no leite não foi estudada em animais. A decisão de continuar/interromper o aleitamento ou continuar/interromper a terapia deve ser tomada tendo em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios da terapia com mifamurtida para a mulher.

##### Fertilidade

Não foram realizados estudos dedicados à fertilidade com mifamurtida (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de MEPACT sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Tonturas, vertigens, fadiga e visão turva revelaram ser efeitos indesejáveis muito frequentes ou frequentes do tratamento com mifamurtida.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Mifamurtida foi estudado como agente único em 248 doentes na sua maioria com tumores malignos avançados, em ensaios clínicos iniciais de braço único de fase I e II. As reações adversas mais frequentes, são arrepios, febre, fadiga, náuseas, taquicardia e dor de cabeça. Pensa-se que muitas das reações adversas muito frequentemente comunicadas, conforme indicado no quadro resumo seguinte, estejam relacionados com o mecanismo de ação do mifamurtida (ver tabela 1). Os eventos comunicados foram, na sua maioria, ligeiros ou moderados.

##### Lista de reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com a classe do sistema de órgãos e frequência. A frequência é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Quadro 1. Reações adversas**

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Classificação de frequência</b>	<b>Reações adversas (termo preferencial)</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Frequentes	Sépsis, celulite, nasofaringite, infecção no local de inserção do cateter, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, faringite, infecção por <i>Herpes simplex</i>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)</b>	Frequentes	Dor associada ao cancro
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Muito frequentes	Anemia
	Frequentes	Leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia, neutropenia febril
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Muito frequentes	Anorexia
	Frequentes	Desidratação, hipocaliemia, redução do apetite
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Frequentes	Estado de confusão, depressão, insónia, ansiedade
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Muito frequentes	Cefaleia, tonturas
	Frequentes	Parestesia, hipoestesia, tremores, sonolência, letargia
<b>Afeções oculares</b>	Frequentes	Visão turva
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	Frequentes	Vertigens, acufenos, perda de audição
<b>Cardiopatias</b>	Muito frequentes	Taquicardia
	Frequentes	Cianose, palpitações
	Desconhecido	Derrame do pericárdio
<b>Vasculopatias</b>	Muito frequentes	Hipertensão, hipotensão
	Frequentes	Flebite, rubor facial, palidez
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Muito frequentes	Dispneia, taquipneia, tosse
	Frequentes	Derrame pleural, dispneia exacerbada, tosse produtiva, hemoptise, sibilos, epistaxe, dispneia de esforço, congestão dos seios nasais, congestão nasal, dor faringolaríngea

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Classificação de frequência</b>	<b>Reações adversas (termo preferencial)</b>
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	Muito frequentes	Vômitos, diarreia, obstipação, dor abdominal, náusea
	Frequentes	Dor abdominal superior, dispepsia, distensão abdominal, dor abdominal inferior
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Frequentes	Dor hepática
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</b>	Muito frequentes	Hiper-hidrose
	Frequentes	Erupção cutânea, prurido, eritema, alopecia, pele seca
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Muito frequentes	Mialgia, artralgia, lombalgia, dores nas extremidades
	Frequentes	Espasmos musculares, dor no pescoço, dor na virilha, dor óssea, dor no ombro, dor na parede torácica, rigidez musculoesquelética
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Frequentes	Hematuria, disúria, polaciúria
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	Frequentes	Dismenorreia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito frequentes	Febre, arrepios, fadiga, hipotermia, dor, mal-estar, astenia, dor torácica
	Frequentes	Edema periférico, edema, inflamação das mucosas, eritema no local da perfusão, reação no local da perfusão, dor no local de introdução do cateter, desconforto torácico, sensação de frio
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Frequentes	Diminuição de peso
<b>Procedimentos cirúrgicos e médicos</b>	Frequentes	Dor após o procedimento

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

A anemia é muito frequentemente notificada quando o mifamurtida é utilizado em associação com agentes quimioterapêuticos. Num estudo aleatorizado, controlado, a incidência de malignidade mieloide (leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplástico) foi idêntica em doentes que receberam MEPCAT mais quimioterapia e em doentes que receberam apenas quimioterapia (2,1%).

##### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

A anorexia (21%) foi muito frequentemente notificada em estudos de fase I e II do mifamurtida.

##### *Doenças do sistema nervoso*

De forma consistente com outros sintomas generalizados, as doenças do sistema nervoso muito frequentes foram cefaleia (50%) e tonturas (17%). Um doente no estudo de fase III experienciou

dois episódios de convulsões de grau 4 durante a terapia de estudo com quimioterapia e mifamurtida. O segundo episódio envolveu múltiplas crises de grande mal ao longo do dia. O tratamento com mifamurtida foi continuado durante o período restante do estudo sem recorrência de crises.

#### *Afeções do ouvido e do labirinto*

Apesar de a perda de audição poder ser atribuída à quimioterapia ototóxica, como com cisplatina, não é evidente se o MEPACT, em associação com uma quimioterapia combinada, pode exacerbar a perda de audição.

Observou-se globalmente, no estudo de fase III, um maior índice de perda de audição objetiva e subjetiva em doentes que receberam MEPACT e quimioterapia (respetivamente 12% e 4%) (ver secção 5.1 para a descrição do estudo), comparativamente com os doentes que receberam apenas quimioterapia (7% e 1%). Todos os doentes receberam uma dose total de cisplatina de 480 mg/ m<sup>2</sup> no quadro do regime quimioterapêutico de indução (neoadjuvante) e/ou de manutenção (adjuvante).

#### *Cardiopatias e vasculopatias*

Foram muito frequentemente notificadas em estudos não controlados de mifamurtida taquicardia ligeira a moderada (50%), hipertensão (26%) e hipotensão (29%). Um incidente grave de trombose subaguda foi notificado em estudos iniciais, mas nenhum acontecimento cardíaco grave foi associado ao mifamurtida num estudo aleatorizado controlado de grandes dimensões (ver secção 4.4).

#### *Doenças respiratórias*

Foram notificadas muito frequentemente doenças respiratórias, incluindo dispneia (21%), tosse (18%) e taquipneia (13%) e 2 doentes com asma preexistente desenvolveram dificuldades respiratórias ligeiras a moderadas associadas ao tratamento com MEPACT, num estudo de fase II.

#### *Distúrbios gastrointestinais*

Foram frequentemente associados distúrbios gastrintestinais à administração de mifamurtida: náusea (57%) e vômitos (44%) em cerca de metade dos doentes, obstipação (17%), diarreia (13%) e dor abdominal (ver secção 4.4).

#### *Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas*

A hiper-hidrose (11%) foi muito frequente em doentes que receberam mifamurtida em estudos não controlados.

#### *Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos*

A dor ligeira foi muito comum em doentes que receberam mifamurtida, incluindo mialgia (31%), lombalgia (15%), dor nas extremidades (12%) e artralgia (10%).

#### *Perturbações gerais e alterações no local de administração*

Na maioria dos doentes ocorrem arrepios (89%), febre (85%) e fadiga (53%). Estes sintomas são geralmente ligeiros a moderados, de natureza transitória e respondem, em geral, a um tratamento paliativo (por exemplo, paracetamol para a febre). Outros sintomas generalizados tipicamente ligeiros a moderados e muito frequentes incluíram hipotermia (23%), mal-estar (13%), dor (15%), astenia (13%) e dor torácica (11%). Edema, desconforto torácico, reações no local de perfusão ou na zona do cateter e “sensação de frio” foram menos frequentemente observados nestes doentes, na sua maioria com doença maligna em fase avançada.



### *Exames complementares de diagnóstico*

Um doente com osteosarcoma incluído num estudo de fase II, o qual apresentava um nível de creatinina alto no momento da inclusão, mostrou um aumento da ureia e da creatinina no sangue que foi associado à utilização de mifamurtida.

### *Doenças do sistema imunitário*

Num estudo de fase I, houve uma notificação de reação alérgica grave que ocorreu após a primeira infusão de mifamurtida na dosagem de 6 mg/m<sup>2</sup>. O doente apresentou tremores, calafrios, febre, náuseas, vômitos, tosse incontrolável, falta de ar, lábios azulados, tonturas, fraqueza, hipotensão, taquicardia, hipertensão arterial e hipotermia levando à interrupção do estudo. Houve também uma notificação de uma reação alérgica de grau 4 (hipertensão) que exigiu hospitalização no estudo de fase III (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

## **4.9 Sobredosagem**

A dose máxima tolerada nos estudos de fase I foi de 4-6 mg/m<sup>2</sup> com uma elevada variabilidade de reações adversas. Os sinais e sintomas que foram associados a doses mais elevadas e/ou resultaram na limitação da dose não causaram risco de vida e incluíram febre, arrepios, fadiga, náusea, vômitos, cefaleias e hipo- ou hipertensão.

Um adulto voluntário saudável recebeu acidentalmente uma dose única de 6,96 mg de mifamurtida e registou-se um acontecimento reversível de hipotensão ortostática relacionado com o tratamento.

Em caso de sobredosagem, deverá ser instituído o tratamento sintomático de suporte apropriado. As medidas de suporte devem ser baseadas nas normas orientadoras em vigor e nos sintomas clínicos observados. Exemplos de tratamento são a administração de paracetamol para a febre, arrepios e cefaleia e de antieméticos (não esteroides) para náuseas e vômitos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, outros imunoestimulantes, código ATC: L03AX15

#### Mecanismo de ação

O mifamurtida (muramil tripéptido fosfatidiletanolamina, MTP-PE) é um derivado totalmente sintético do muramil dipéptido (MDP), o mais pequeno componente de origem natural da parede celular de *Mycobacterium sp.* estimulante do sistema imunitário. Esta substância tem um efeito imunoestimulador similar ao MDP. O MEPACT é uma formulação lipossómica especialmente concebida para atuar *in vivo* sobre os macrófagos, por perfusão intravenosa.

O MTP-PE liga-se especificamente ao NOD2, um recetor presente principalmente nos monócitos, nas células dendríticas e nos macrófagos. O MTP-PE é um ativador potente dos monócitos e dos macrófagos. A ativação dos macrófagos humanos pelo mifamurtida está associada à produção de citocinas, incluindo fator de necrose tumoral humano (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 e IL-12 e de moléculas de adesão, incluindo antigénio-1 ligado à função linfocitária (LFA-1) e molécula de adesão intracelular (ICAM-1). Monócitos humanos tratados *in vitro* destruíram células tumorais alogénicas e autólogas (incluindo melanoma e carcinoma dos ovários, do cólon e renal), não tendo tido toxicidade sobre as células normais.

A administração *in vivo* de mifamurtida resultou na inibição do crescimento das células tumorais de metástases pulmonares, cancro da pele e do fígado e fibrosarcoma em ratinhos e ratos. Foi também demonstrado um aumento significativo da sobrevivência livre de doença em cães com osteosarcoma e hemangiosarcoma tratados com mifamurtida como terapêutica adjuvante. O mecanismo de ação exato pelo qual a ativação dos monócitos e macrófagos pelo mifamurtida induz uma atividade antitumoral em animais e no ser humano não está ainda esclarecido.

### Eficácia e segurança clínicas

A segurança do mifamurtida lipossómico foi avaliada em mais de 700 doentes com vários tipos e estádios de cancro e em 21 indivíduos adultos saudáveis (ver secção 4.8).

Num estudo aleatorizado de fase III que incluiu 678 doentes (intervalo de idades entre 1,4 e 30,6 anos) com um diagnóstico novo de osteosarcoma de grau elevado ressecável, a adição de mifamurtida adjuvante à quimioterapia (com doxorubicina, cisplatina e metotrexato com ou sem ifosfamida) aumentou significativamente a sobrevida geral de 6 anos e resultou numa redução relativa do risco de morte em 28% ( $p = 0,0313$ , risco relativo (RR) = 0,72 [intervalo de confiança (IC): de 95%]: 0,53, 0.97].

### População pediátrica

Com base na prevalência da doença, foram estudadas crianças e jovens adultos no estudo principal. No entanto, não estão disponíveis análises de subconjunto específicas em doentes entre < 18 anos e  $\geq$  18 anos de idade.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética do mifamurtida foi caracterizada em indivíduos adultos saudáveis após uma perfusão intravenosa de 4 mg e em doentes pediátricos e adultos com osteosarcoma após a perfusão intravenosa de 2 mg/m<sup>2</sup>.

Em 21 indivíduos adultos saudáveis, o mifamurtida foi rapidamente eliminado do soro (em minutos) com uma semivida de  $2,05 \pm 0,40$  horas, resultando em concentrações séricas muito baixas de mifamurtida total (lipossómico e livre). O valor médio da área sob a curva (AUC) foi  $17,0 \pm 4,86$  h x nM e a C<sub>max</sub> (concentração máxima) foi de  $15,7 \pm 3,72$  nM.

Em 28 doentes com osteosarcoma com idades compreendidas entre os 6 e 39 anos as concentrações séricas totais de mifamurtida (lipossómico e livre) diminuíram rapidamente com uma semivida média de  $2,04 \pm 0,456$  horas. A depuração normalizada relativamente à área de superfície corporal e a semivida foram similares ao longo do intervalo de idades e consistentes com o determinado em indivíduos adultos saudáveis, justificando assim a dose recomendada de 2 mg/m<sup>2</sup>.

Num estudo separado em 14 doentes, as curvas da concentração sérica média em função do tempo de mifamurtida total e livre avaliadas após a primeira perfusão de mifamurtida e após uma última perfusão 11 a 12 semanas mais tarde eram quase sobreponíveis e os valores médios de AUC de mifamurtida livre após a primeira e a última perfusão eram semelhantes. Estes dados indicam que nem o mifamurtida total nem o mifamurtida livre se acumularam durante o período de tratamento.

Às 6 horas após a injeção de lipossomas marcados radioativamente contendo 1 mg de mifamurtida, detetou-se radioatividade no fígado, baço, nasofaringe, tiroide, e, a nível mais reduzido, nos pulmões. Os lipossomas foram fagocitados pelas células do sistema reticuloendotelial. Em 2 de 4 doentes com metástases pulmonares, associou-se a radioatividade com as metástases do pulmão.

O metabolismo de MTP-PE lipossomal não foi ainda estudado no ser humano.

Após a injeção de lipossomas contendo mifamurtida marcados radioativamente, a semivida média do material marcado radioativamente foi bifásica com uma fase  $\alpha$  de cerca de 15 minutos e uma semivida terminal de aproximadamente 18 horas.

### Populações especiais

#### *Insuficiência Renal*

A farmacocinética de uma dose única de 4 mg de mifamurtida após 1 hora de perfusão intravenosa foi avaliada em adultos voluntários com insuficiência renal ligeira ( $n = 9$ ) ou moderado ( $n = 8$ ) e em adultos saudáveis de idade, sexo e peso equiparados com função renal normal ( $n = 16$ ). Não se registaram efeitos de insuficiência renal ligeira ( $50 \text{ ml/min} \leq \text{depuração de creatinina [CLcr]} \leq 80 \text{ ml/min}$ ) ou moderada ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} \leq 50 \text{ ml/min}$ ) sobre a clearance de MTP-PE total, quando comparado ao observado em indivíduos adultos saudáveis com função renal normal ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ). Adicionalmente a exposição sistémica AUC do zero ao infinito (AUCinf) de MTP-PE livre (não associado a lipossoma) na insuficiência renal ligeira a moderada foram semelhantes ao observado em indivíduos adultos saudáveis com função renal normal.

#### *Insuficiência Hepática*

A farmacocinética de uma dose única de 4 mg de mifamurtida após 1 hora de perfusão intravenosa foi avaliada em adultos voluntários com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh Classe A;  $n = 9$ ) ou moderado (Child-Pugh Classe B;  $n = 8$ ) e em adultos saudáveis de idade, sexo e peso equiparados com função hepática normal ( $n = 19$ ). Não se observou efeito sobre a insuficiência hepática ligeira na exposição sistémica (AUCinf) de MTP-PE total. A insuficiência hepática moderada resultou num ligeiro aumento da AUCinf de MTP-PE total, sendo o rácio das médias geométricas dos quadrados mínimos (expresso em %) para a insuficiência hepática moderada quando comparada com o grupo de função hepática normal de 119% (90% de intervalo de confiança [CI]: 94,1% - 151%). A variabilidade farmacocinética foi mais elevada no grupo com insuficiência hepática moderada (coeficiente de variação na exposição sistémica [AUCinf] foi de 50% versus  $< 30\%$  nos outros grupos de função hepática).

As semividas de MTP-PE total e livre na insuficiência hepática ligeira foi de 2,02 horas e 1,99 horas, respetivamente, e foram comparáveis aos dos indivíduos com função hepática normal (2,15 horas e 2,26 horas, respetivamente). As semi-vidas de MTP-PE total e livre na insuficiência hepática moderada foi de 3,21 horas e 3,15 horas, respetivamente. Adicionalmente a média geométrica de AUCinf plasmática de MTP-PE livre (não associado a lipossoma) na insuficiência hepática ligeira e moderada foram 47% mais elevadas que os valores correspondentes nos grupos equiparados com função hepática normal. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas uma vez a dose máxima tolerada ( $4\text{-}6 \text{ mg/m}^2$ ) de mifamurtida ser 2-3 vezes a da dose recomendada ( $2 \text{ mg/m}^2$ ).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em espécies sensíveis (coelho e cão), a dose diária mais elevada de mifamurtida lipossómico que não causou efeitos adversos foi de  $0,1 \text{ mg/kg}$ , correspondendo a  $1,2$  e  $1,2 \text{ mg/m}^2$ , respetivamente. O nível sem efeitos adversos para o mifamurtida estimado em animais corresponde aproximadamente à dose recomendada para seres humanos,  $2 \text{ mg/m}^2$ .

Dados de um estudo de seis meses em cães, com injeções intravenosas diárias de até  $0,5 \text{ mg/kg}$  ( $10 \text{ mg/m}^2$ ) de mifamurtida, proporcionam uma margem de segurança de exposição cumulativa de 8 a 19 vezes, para toxicidade evidente, em relação à dose clínica destinada a seres humanos. Os principais efeitos tóxicos associados a estas doses diárias elevadas e cumulativas de mifamurtida foram principalmente efeitos farmacológicos exagerados: pirexia, sinais de resposta inflamatória pronunciada manifestada na forma de sinovite, broncopneumonia, pericardite e necrose inflamatória do fígado e da medula óssea. Foram também observados os acontecimentos seguintes:

hemorragia e prolongamento dos tempos de coagulação, enfartes, alterações morfológicas na parede das pequenas artérias, edema e congestão do sistema nervoso central, efeitos cardíacos ligeiros e hiponatremia ligeira. O mifamurtida não foi mutagénico e não causou efeitos teratogénicos em ratos e coelhos. Foram observados efeitos embriotóxicos apenas a níveis de maternotoxicidade.

Os estudos de toxicidade geral não revelaram resultados que sugiram a ocorrência de efeitos nefastos sobre os órgãos reprodutores masculinos ou femininos. Não foram realizados estudos específicos até à data que abordassem a função reprodutora, a toxicidade perinatal e o potencial carcinogénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

1-palmitoil2-oleoil-sn-glicero3-fosfocolina (POPC)

1,2-dioleoil-sn-glicero3-fosfo-L-serina sal monossódico (OOPS)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

Frasco de pó antes da abertura

30 meses

Suspensão reconstituída

A estabilidade química e física foi demonstrada como sendo de 6 horas a 25°.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação da solução reconstituída, filtrada e diluída durante a utilização e as condições de armazenamento antes da utilização do medicamento reconstituído não devem ser superiores a 6 horas a 25 °C. Não refrigerar e não congelar a solução.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação após reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro de tipo I de 50 ml com rolha cinzenta de borracha de butilo, selo de alumínio e cápsula de plástico de tipo *flip-off* contendo 4 mg de mifamurtida.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis e 1 filtro estéril de uso único apirogénico e fornecido num blister de PVC.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

MEPACT deve ser reconstituído, filtrado através do filtro fornecido e em seguida diluído em condições assépticas, antes da administração.

Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 50 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis. Após reconstituição, cada ml de suspensão no frasco para injetáveis contém 0,08 mg de mifamurtida. O volume da suspensão reconstituída correspondente à dose calculada é extraído através do filtro fornecido e diluído com 50 ml adicionais de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, de acordo com as instruções detalhadas abaixo apresentadas.

A suspensão para perfusão reconstituída, filtrada e diluída é uma suspensão lipossômica opaca homogénea, branca a esbranquiçada, isenta de partículas visíveis e sem espuma ou grumos lipídicos.

### Instruções para a preparação de MEPACT para perfusão intravenosa

*Materiais fornecidos em cada embalagem:*

- MEPACT pó para concentrado para dispersão para perfusão (frasco para injetáveis)
- Filtro para MEPACT

*Materiais necessários não fornecidos:*

- Solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, saco de 100 ml
- 1 seringa estéril de uso único de 60 ou 100 ml com *luer lock*
- 2 agulhas para injeção estéreis de calibre médio (18)

Recomenda-se que a constituição da suspensão lipossômica seja executada numa câmara de fluxo laminar, com a utilização de luvas estéreis e sob condições assépticas.

Deve aguardar-se que o pó liofilizado atinja uma temperatura de aproximadamente 20 °C – 25 °C antes da reconstituição, filtragem com o filtro fornecido e diluição. Isto deverá levar aproximadamente 30 minutos.

1. Retirar a cápsula do frasco para injetáveis e limpar a rolha com uma compressa de álcool.
2. Retirar o filtro da embalagem blister e retirar a tampa do perfurador do filtro. Inserir firmemente o perfurador no septo do frasco para injetáveis até que esteja bem assente. Não retirar a cápsula do adaptador *luer lock* do filtro nesta altura.
3. Retirar da embalagem o saco de 100 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, a agulha e a seringa (não fornecidos).
4. Desinfetar com uma compressa de álcool a zona do saco de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis onde será inserida a agulha.
5. Utilizando a agulha e a seringa, retirar do saco 50 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis.
6. Depois de retirar a agulha da seringa, fixar a seringa ao filtro abrindo a cápsula do adaptador *luer* do filtro (figura 1).



Figura 1

7. Injetar a solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis no frasco para injetáveis empurrando lenta e firmemente o êmbolo da seringa. **Não retirar o filtro e a seringa do frasco para injetáveis.**
8. Não manipular o frasco para injetáveis durante 1 minuto para garantir a dissolução completa do pó.
9. **Em seguida, agitar vigorosamente o frasco para injetáveis durante 1 minuto, mantendo o filtro e a seringa ligados.** Durante este período, os lipossomas formam-se espontaneamente (figura 2).



Figura 2

10. Inverter o frasco para injetáveis e retirar a dose desejada puxando lentamente o êmbolo da seringa (figura 3). Cada ml da suspensão reconstituída contém 0,08 mg de mifamurtida. O volume da suspensão a ser retirado para a obtenção de quantidades para as doses é calculado da forma seguinte:

$$\text{Volume a extrair} = [12,5 \times \text{a dose calculada (mg)}] \text{ ml}$$

Para maior facilidade, consulte a seguinte tabela de correspondências:

<u>Dose</u>	<u>Volume</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. Em seguida, retirar a seringa do filtro e colocar uma nova agulha na seringa cheia com a suspensão. Limpar com uma compressa de álcool a zona do saco para injetáveis e injetar a suspensão contida na seringa no saco de origem que contém os restantes 50 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis (figura 4).



Figura 4

12. Agitar suavemente o saco para misturar a solução.
13. Indicar a identificação do doente, a hora e a data no rótulo do saco que contém a suspensão lipossômica reconstituída, filtrada e diluída.
14. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada como sendo de 6 horas à temperatura ambiente (aproximadamente entre 20 °C – 25 °C).
15. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo habitualmente ultrapassar 6 horas à temperatura ambiente.
16. Com base na natureza lipossômica do medicamento, não é recomendada a utilização de um conjunto de perfusão com um filtro in-line durante a administração.
17. A suspensão lipossômica é administrada por perfusão intravenosa com a duração de aproximadamente 1 hora.

Não existem requisitos especiais para eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber

75116 Paris  
França

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/502/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 6 de março de 2009  
Data da última renovação: 20 de fevereiro de 2019

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita (Ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR****EMBALAGEM EXTERIOR****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

MEPACT 4 mg pó para concentrado para dispersão para perfusão.  
mifamurtida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 4 mg de mifamurtida. Após reconstituição, cada ml de suspensão no frasco para injetáveis contém de 0,08 mg de mifamurtida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: palmitoil-2-oleoil-sn-glicero3-fosfocolina (POPC), 1,2-dioleoil-sn-glicero3-fosfo-L-serina sal monossódico (OOPS).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para dispersão para perfusão  
Embalagem de 1 frasco para injetáveis com pó, 1 filtro estéril.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para utilização intravenosa após reconstituição, filtração através do filtro fornecido e diluição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Paris  
França

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/502/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

MEPACT 4 mg pó para concentrado para dispersão para perfusão.  
mifamurtida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 4 mg de mifamurtida. Após reconstituição, cada ml de suspensão no frasco para injetáveis contém 0,08 mg de mifamurtida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: palmitoil-2-oleoil-sn-glicero3-fosfocolina (POPC), 1,2-dioleoil-sn-glicero3-fosfo-L-serina sal monossódico (OOPS).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para dispersão para perfusão  
4 mg de mifamurtida

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para utilização intravenosa após reconstituição, filtração através do filtro fornecido e diluição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Paris  
França

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/502/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**



**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **MEPACT 4 mg pó para concentrado para dispersão para perfusão mifamurtida**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é MEPACT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar MEPACT
3. Como utilizar MEPACT
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar MEPACT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é MEPACT e para que é utilizado**

MEPACT contém a substância ativa mifamurtida que é similar a um componente da parede celular de certas bactérias. O mifamurtida estimula o sistema imunitário para ajudar o organismo a destruir células tumorais.

MEPACT é indicado no tratamento do osteosarcoma (cancro dos ossos) em crianças, adolescentes e jovens adultos (entre os 2 e os 30 anos de idade). É utilizado após remoção cirúrgica do tumor, em conjunto com quimioterapia, para destruir as células cancerígenas remanescentes e reduzir o risco de o cancro voltar a aparecer.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar MEPACT**

##### **Não utilize MEPACT:**

- se tem alergia ao mifamurtida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar medicamentos que contenham ciclosporina ou outros inibidores da calcineurina ou altas doses de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (ver abaixo “Outros medicamentos e MEPACT”).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar MEPACT:

- se tem ou teve problemas de coração ou dos vasos sanguíneos, por exemplo, coágulos sanguíneos (trombose), hemorragia ou inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite). Estas situações exigem uma monitorização cuidadosa durante o tratamento com MEPACT. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas, contacte o seu médico, pois pode ser necessário adiar ou interromper o tratamento com MEPACT.
- se tem história de asma ou de outras perturbações respiratórias. Antes de utilizar MEPACT deve discutir com o seu médico da necessidade de tomar ou não medicamentos para a asma durante o tratamento com MEPACT.
- se tem história de doença inflamatória ou autoimune ou se já fez tratamentos com corticosteroides ou outros medicamentos que alteram a função do sistema imunitário.
- se tiver quaisquer reações alérgicas a qualquer medicamento, tais como erupções cutâneas, falta de ar e pressão arterial elevada. Se tiver agravamento dos sintomas, deve contactar o seu médico, pois pode ter sido causado pelo MEPACT.

- se tem problemas de estômago, como náuseas, vômitos e falta de apetite. Se os seus problemas aumentarem, deve contactar o seu médico, pois estes podem ter sido causados pelo MEPACT quando utilizado com quimioterapia.
- se desenvolver arrepios ou tremores, ou se se sentir quente. Deve medir a sua temperatura, pois poderá ter febre. A febre em simultâneo com uma contagem baixa de glóbulos brancos (neutropenia) pode ser um sinal de infeção grave.

É apresentada na seção 4 informação detalhada sobre as advertências e precauções relativas aos efeitos secundários que podem ocorrer enquanto estiver a tomar o medicamento.

### **Crianças**

Não utilize este medicamento em crianças com idade inferior a 2 anos porque a informação sobre a segurança e eficácia deste medicamento não está disponível para este grupo etário.

### **Outros medicamentos e MEPACT**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica. É particularmente importante que informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos que contenham uma das seguintes substâncias ativas:

- ciclosporina, tacrolimus, utilizados após um transplante para evitar a rejeição dos órgãos transplantados, ou outros medicamentos imunossupressores utilizados, por exemplo, no tratamento da psoríase (doença de pele);
- medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINE), tais como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno ou diclofenac, utilizados no tratamento de dores de cabeça, febre ou dores. Não deve utilizar MEPACT em conjunto com altas doses de AINE;
- corticosteroides, utilizados no tratamento de inflamações, alergias ou asma. A utilização regular de corticosteroides deve ser evitada durante a utilização de MEPACT pois pode afetar a forma como o medicamento funciona.

Recomenda-se administração de MEPACT e doxorrubicina ou outros medicamentos em momentos diferentes caso sejam utilizados no mesmo regime quimioterapêutico.

### **Gravidez, aleitamento e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

MEPACT não foi testado em mulheres grávidas. O MEPACT não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos eficazes. Se estiver a ser tratada com MEPACT deve utilizar meios contraceptivos eficazes.

Desconhece-se se MEPACT passa para o leite materno. Se estiver a amamentar fale com o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Alguns efeitos indesejáveis muito frequentes ou frequentes do tratamento com MEPACT (como tonturas, vertigens, cansaço e visão turva) podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **MEPACT contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 3. Como utilizar MEPACT

#### **Dose e duração do tratamento**

MEPACT será administrado apenas sob a supervisão de um médico especialista. Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de MEPACT é de 2 mg de mifamurtida por m<sup>2</sup> de área da superfície corporal. MEPACT ser-lhe-á administrado duas vezes por semana (com um mínimo de três dias de intervalo) nas primeiras 12 semanas e, depois, uma vez por semana durante mais 24 semanas.

O esquema dos tratamentos com MEPACT pode ser ajustado para se adaptar ao seu tratamento quimioterápico. No caso de a quimioterapia ser adiada, não é necessário interromper o tratamento com MEPACT; deve completar 36 semanas (9 meses) de tratamento com MEPACT sem interrupção.

#### **Como é administrado MEPACT**

O pó liofilizado é reconstituído numa suspensão líquida, filtrado através do filtro fornecido e diluído antes do uso. O MEPACT é em seguida administrado por perfusão diretamente numa veia (por via intravenosa) com a duração de cerca de 1 hora. A perfusão é feita pelo seu médico ou por um enfermeiro que também o manterão sob vigilância durante esse tempo. Não precisa de ser hospitalizado para receber o tratamento com MEPACT. O MEPACT pode ser administrado em regime de ambulatório.

#### **Se utilizar mais MEPACT do que deveria**

Podem ocorrer efeitos secundários mais agudos, incluindo febre, arrepios, cansaço, náuseas, vômitos, dores de cabeça e tensão arterial alta ou tensão arterial baixa. Em caso de sobredosagem, contacte o seu médico ou o hospital mais próximo.

#### **Se parar de utilizar MEPACT**

Não deve interromper o tratamento com MEPACT antes de terminar o ciclo de tratamento sem falar primeiro com o seu médico. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Na maioria dos doentes ocorrem arrepios, febre e cansaço, especialmente durante a primeira administração de MEPACT. Estes efeitos são geralmente ligeiros a moderados e transitórios e podem ser tratados pelo seu médico, por exemplo, com paracetamol para a febre.

O tratamento com MEPACT pode causar frequentemente problemas de estômago, tais como náuseas, vômitos e perda de apetite, quando utilizado com a quimioterapia.

Contacte o seu médico **imediatamente**:

- se tiver febre ou arrepios durante mais de 8 horas após lhe ter sido administrada a sua dose de MEPACT, pois isso pode ser sinal de infeção ou
- se tiver erupção cutânea ou problemas respiratórios (pieira).
- Se tiver algum problema de estômago.

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- febre, calafrios/arrepios, fraqueza, cansaço ou desconforto geral
- náuseas e/ou vômitos, diarreia ou prisão de ventre
- dores de cabeça ou tonturas
- batimento cardíaco acelerado

- tensão alta ou tensão baixa
- falta de apetite
- suores
- dores, incluindo dor generalizada, dores musculares e/ou nas articulações e dores nas costas, no peito, no abdômen, nos braços ou nas pernas
- tosse, dificuldade em respirar e respiração acelerada
- baixa temperatura corporal
- diminuição do número de glóbulos vermelhos.

**Outros efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- cor azulada dos tecido como a pele ou as gengivas devido a deficiente oxigenação
- aumento perceptível da frequência ou da intensidade do batimento cardíaco
- inchaço nos braços ou nas pernas ou outros inchaços
- desconforto a nível do peito
- perturbações do estômago, redução do apetite ou perda de peso
- vermelhidão, inchaço, infeção ou outras reações no local da injeção ou da perfusão
- erupção cutânea ou eritema, inflamação da pele, comichão, pele seca, palidez ou vermelhidão transitórios
- inflamação da pele, dos tendões, dos músculos ou de outros tecidos que suportam a estrutura corporal
- inflamação de uma veia
- dor abdominal superior ou dor na parede torácica; distensão ou dor abdominal; indigestão ou dor no fígado
- outras dores, incluindo de pescoço, dos ombros, virilhas, ossos ou de garganta; dor após uma operação
- espasmos ou rigidez musculares
- sensação de frio
- sensação de cansaço, torpor ou sonolência
- sensação de ardor, dormência/formigueiro ou diminuição da sensibilidade ou sentir uma sensação sem estímulo
- tremor involuntário
- desidratação
- concentração baixa de potássio no sangue
- inflamação das mucosas
- congestão ou inflamação do nariz, da garganta ou dos seios nasais
- infeções das vias respiratórias superiores (tal como constipação) ou das vias urinárias (tal como infeção da bexiga)
- infeção generalizada
- infeção pelo vírus *Herpes simplex*
- tosse produtiva, sibilos ou dificuldade em respirar de esforço ou falta de ar exacerbada
- expetoração com sangue ou hemorragias nasais
- líquido na cavidade pleural
- sangue na urina, dificuldade ou dor ao urinar ou urinar com frequência
- dificuldade em dormir, depressão, ansiedade ou confusão
- tonturas
- zumbidos
- visão turva
- queda de cabelo
- menstruações difíceis e dolorosas
- perda de audição
- número reduzido de glóbulos brancos com ou sem febre, número reduzido de plaquetas.

**Desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- acumulação anormal de líquido à volta do coração (derrame do pericárdio)

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar MEPACT**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e da embalagem de cartão após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

#### Frasco para injetáveis antes da abertura

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

#### Suspensão reconstituída

Após a reconstituição com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), conservar à temperatura ambiente (aproximadamente 20°C - 25°C) e utilizar num prazo de seis horas.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de MEPACT**

- A substância ativa é o mifamurtida. Cada frasco para injetáveis contém 4 mg de mifamurtida. Após reconstituição, cada ml de suspensão contém 0,08 mg de mifamurtida.
- Os outros componentes são: palmitoil-2-oleoil-sn-glicero3-fosfocolina (POPC) e 1,2-dioleoil-sn-glicero3-fosfo-L-serina sal monossódico (OOPS). Ver seção 2 “MEPACT contém sódio”.

#### **Qual o aspeto de MEPACT e conteúdo da embalagem**

MEPACT é uma massa ou pó branco a esbranquiçado para concentrado para dispersão para perfusão.

A embalagem de MEPACT contém:

- Um frasco para injetáveis de vidro de 50 ml com rolha cinzenta de borracha de butilo, selo de alumínio e cápsula de plástico de tipo *flip-off*.
- Um filtro estéril para MEPACT numa embalagem blister.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da autorização de introdução no mercado:

Takeda France SAS  
112 avenue Kléber  
75116 Paris  
França

#### **Fabricante:**

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

### Instruções para a preparação de MEPACT para perfusão intravenosa

#### *Materiais fornecidos em cada embalagem*

- 1 frasco para injetáveis de MEPACT (mifamurtida)
- 1 filtro para MEPACT

#### *Materiais necessários não fornecidos*

- Solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, saco de 100 ml
- 1 seringa estéril de uso único de 60 ou 100 ml com *luer lock*
- 2 agulhas para injeção estéreis de calibre médio (18)

Recomenda-se que a constituição da suspensão lipossômica seja executada numa câmara de fluxo laminar, com a utilização de luvas estéreis e sob condições assépticas.

Deve aguardar-se que o pó liofilizado atinja uma temperatura de aproximadamente 20 °C – 25 °C antes da reconstituição, filtragem através do filtro fornecido e diluição. Isto deverá levar aproximadamente 30 minutos.

1. Retira a cápsula do frasco para injetáveis e limpar a rolha com uma compressa de álcool.
2. Retirar o filtro da embalagem blister e retirar a tampa do perfurador do filtro.  
Inserir firmemente o perfurador no septo do frasco para injetáveis até que esteja bem assente.  
Não retirar a cápsula do adaptador *luer lock* do filtro nesta altura.
3. Retirar da embalagem o saco de 100 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, a agulha e a seringa (não fornecidos).
4. Desinfetar com uma compressa de álcool a zona do saco de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis onde será inserida a agulha.
5. Utilizando a agulha e a seringa, retirar do saco 50 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis.
6. Depois de retirar a agulha da seringa, fixar a seringa ao filtro abrindo a cápsula do adaptador *luer* do filtro (figura 1).



Figura 1

7. Injetar a solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis no frasco para injetáveis empurrando lenta e firmemente o êmbolo da seringa. **Não retirar o filtro e a seringa do frasco para injetáveis.**
8. Não manipular o frasco para injetáveis durante 1 minuto para garantir a dissolução completa do pó.
9. **Em seguida, agitar vigorosamente o frasco para injetáveis durante 1 minuto, mantendo o filtro e a seringa ligados.** Durante este período, os lipossomas formam-se espontaneamente (figura 2).



Figura 2

10. Inverter o frasco para injetáveis e retirar a dose desejada puxando lentamente o êmbolo da seringa (figura 3). Cada ml da suspensão reconstituída contém 0,08 mg de mifamurtida. O volume da suspensão a ser retirado para a obtenção de quantidades para as doses é calculado da forma seguinte

$$\text{Volume a extrair} = [12,5 \times \text{a dose calculada (mg)}] \text{ ml}$$

Para maior facilidade, consulte a seguinte tabela de correspondências:

Dose	Volume
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. Em seguida, retirar a seringa do filtro e colocar uma nova agulha na seringa cheia com a suspensão. Limpar com uma compressa de álcool a zona do saco para injetáveis e injetar a suspensão contida na seringa no saco de origem que contém os restantes 50 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis (figura 4).



Figura 4

12. Agitar suavemente o saco para mistura a solução.
13. Indicar a identificação do doente, a hora e a data no rótulo do saco que contém a suspensão lipossômica reconstituída, filtrada e diluída.
14. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada como sendo de 6 horas à temperatura ambiente (aproximadamente entre 20°C – 25°C).
15. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo habitualmente ultrapassar 6 horas à temperatura ambiente.

Não necessita de precauções especiais para eliminação.