



MEPACT[®]
(mifamurtida)

Takeda Pharma Ltda.

Pó liofilizado para suspensão injetável

4 mg

MEPACT[®]

mifamurtida

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para suspensão injetável para infusão de 4 mg de mifamurtida
Embalagem com 1 frasco de vidro de 50 mL e 1 filtro estéril, não pirogênico, de uso único, sem látex.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO (ATÉ 30 ANOS) E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada frasco de 50 mL contém:

mifamurtida 4 mg

Excipientes: oleato palmitato de fosfatidilcolina e dioleato de fosfatidilserina.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de osteossarcoma de alto grau não metastático, ressecável, depois de ressecção cirúrgica completa macroscopicamente, em crianças, adolescentes e adultos jovens, associado a quimioterapia de combinação pós-operatória. A segurança e a eficácia foram avaliadas em estudos em pacientes com 2 a 30 anos de idade ao diagnóstico inicial (veja Características Farmacológicas/Propriedades farmacodinâmicas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança da mifamurtida lipossomal foi avaliada em mais de 700 pacientes com vários tipos e estádios de câncer e em 21 sujeitos adultos saudáveis (veja Reações Adversas).

MEPACT[®] aumentou significativamente a sobrevida global de pacientes com osteossarcoma de alto grau ressecável recém-diagnosticado quando usado em conjunto com combinação de quimioterapia em comparação com a quimioterapia isolada. Em um estudo fase 3, randomizado, de 678 pacientes (idade de 1,4 a 30,6 anos) com osteossarcoma de alto grau ressecável recém-diagnosticado, a adição de MEPACT[®] à quimioterapia com doxorrubicina, cisplatina e metotrexato, com ou sem ifosfamida, resultou em redução relativa de 28% no risco de óbitos ($p=0,0313$, razão de risco (RR)=0,72 [intervalo de confiança de 95% (IC):0,53, 0,97]).

Referências Bibliográficas:

- Meyers PA, et al. J Clin Oncol 2005;23:2004–1;
- Meyers PA, et al. J Clin Oncol 2008;26:633–8
- Chou AJ, et al. Cancer 2009;115:5339–48
- Kleinerman ES, et al. Am J Clin Oncol 1995;18:93–9
- Chou AJ, et al. Cancer 2009;115:5339–48
- Venkatakishnan K, et al. Poster presentation at EORTC-NCI-AACR 2010, Berlin, Germany (abstract 661)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

- Mecanismo de ação:

A mifamurtida (muramil tripeptídeo fosfatidiletanolamina, MTP-PE) é um derivado totalmente sintético do dipeptídeo muramil (MDP), o menor componente estimulante imunológico de ocorrência natural das paredes celulares do *Mycobacterium sp.* A mifamurtida é uma molécula anfipática, portadora de uma porção hidrofílica (isto é, peptídeo muramil) e uma porção lipofílica (isto é, dipalmitoil fosfatidil etanolamina). A mifamurtida se comporta como uma molécula formadora de superfície ativa de bicamada, que pode associar-se a uma interface óleo-água e formar estruturas micelares e intercalar-se em bicamadas formadas a partir de outros lipídios, como fosfolipídios. Ele tem efeitos imuno-estimulantes semelhantes aos do MDP natural, com a vantagem adicional de ter meia-vida mais longa no plasma. MEPACT[®] é uma formulação lipossomal, especificamente desenhada para atuar *in vivo*, por infusão intravenosa, sobre os macrófagos.

O MTP-PE é um ligante específico de NOD2, um receptor encontrado primariamente em monócitos, células dendríticas e macrófagos. MTP-PE é um ativador potente de monócitos e macrófagos. A ativação de macrófagos humanos pelo MEPACT[®] está associada com a produção de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8 e IL-12 e moléculas de adesão, incluindo antígeno 1 associado com a função do linfócito (LFA-1) e molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1). Monócitos humanos tratados *in vitro* mataram células tumorais autólogas

e alo gênicas (incluindo melanoma e carcinomas de ovário, de cólon e renal), mas não tiveram toxicidade em células normais.

A administração *in vivo* de MEPACT® resultou na inibição do crescimento tumoral em modelos de metástase pulmonar, câncer de pele e de fígado e fibrossarcoma em camundongo e rato. Aumento significativo da sobrevida livre de progressão também foi demonstrado no tratamento do osteossarcoma e hemangiossarcoma caninos com MEPACT® como terapia adjuvante. O mecanismo exato pelo qual a ativação de monócitos e macrófagos pelo MEPACT® conduz para a atividade antitumoral em animais e homens ainda é desconhecido.

Propriedades farmacocinéticas:

As propriedades farmacocinéticas da mifamurtida foram estabelecidas em adultos saudáveis, na administração de 4 mg via infusão intravenosa, e em pacientes pediátricos e adultos com osteossarcoma, na administração de 2 mg/m² via infusão intravenosa.

Distribuição:

Em pacientes, 6 horas após a injeção de lipossomas marcados radioativamente contendo 1 mg de mifamurtida, radioatividade foi encontrada no fígado, baço, nasofaringe, tireóide e, em menor extensão, no pulmão. Os lipossomas foram fagocitados pelas células do sistema reticuloendotelial. Em 2 dos 4 pacientes com metástase pulmonar, a radioatividade estava associada com as metástases pulmonares.

Metabolismo: O metabolismo da mifamurtida não foi estudado em humanos.

Eliminação: Após sua administração intravenosa em 21 adultos saudáveis, a mifamurtida foi depurada rapidamente do soro (minutos) com um tempo de meia vida de $2,05 \pm 0,40$ horas, resultando em concentração sérica muito baixa de mifamurtida total (lipossomal e livre). A ASC média foi $17,0 \pm 4,86$ h x nM e a C_{max} foi $15,7 \pm 3,72$ nM.

Após sua administração intravenosa em 28 pacientes com idade entre 6 e 39 anos diagnosticados com osteossarcoma, a concentração sérica total (lipossomal e livre) de mifamurtida declinou rapidamente, com um tempo de meia-vida de $2,04 \pm 0,456$ horas. A depuração sérica corrigida com base na superfície corpórea dos pacientes e o tempo de meia-vida foram semelhantes em toda a faixa etária estudada e coerentes com os resultados observados em adultos saudáveis, o que sustenta a recomendação de uma dose de 2 mg/m².

Em um estudo separado em 14 pacientes, as curvas das concentrações séricas médias versus tempo da mifamurtida total e livre que foram avaliadas depois da primeira infusão de MEPACT® e depois da última infusão 11 ou 12 semanas mais tarde, eram quase sobrepostas e os valores médios da ASC da mifamurtida livre depois da primeira e da última infusão eram semelhantes. Estes dados indicam que nem a mifamurtida total nem a mifamurtida livre se acumularam durante o período de tratamento.

Após a injeção de lipossomas marcados radioativamente contendo mifamurtida, a meia-vida média do material marcado foi bifásica, com fase alfa de cerca de 15 minutos e uma meia-vida terminal de aproximadamente 18 horas.

As vias/mecanismos específicos de depuração de mifamurtida em humanos ainda não foram determinados.

Excreção: Em indivíduos saudáveis e naqueles com insuficiência renal ou hepática leve a moderada, não foi observada excreção de mifamurtida quantificável na urina, indicando que não é esperado que a depuração renal contribua para a depuração sistêmica total.

Populações especiais:

- **Insuficiência Renal:** A farmacocinética relativa a uma dose única de 4 mg de mifamurtida, administrada via infusão intravenosa por uma hora, foi avaliada em voluntários adultos com disfunção renal leve (n=9) a moderada (n=8) e em adultos saudáveis com função renal normal (n=16) e idades, gêneros e pesos compatíveis. A presença de insuficiência renal leve ($50 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} \leq 80 \text{ mL/min}$) ou moderada ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$) não teve influência sobre a depuração total de mifamurtida, quando comparada àquela observada em adultos saudáveis com função renal normal ($\text{CLcr} > 80 \text{ mL/min}$).

- **Insuficiência Hepática:** A farmacocinética relativa a uma dose única de 4 mg de mifamurtida, administrada via infusão intravenosa por uma hora, foi avaliada em voluntários adultos com disfunção hepática leve (classificação de Child-Pugh: A; n=9) a moderada (classificação de Child-Pugh: B; n=8) e em adultos saudáveis com função hepática normal (n=19) e idades, gêneros e pesos compatíveis. A presença de disfunção hepática leve não teve influência sobre a exposição sistêmica (ASC_{inf}) da mifamurtida total. A presença de disfunção hepática moderada resultou num pequeno aumento da ASC_{inf} de mifamurtida total, com uma razão das médias geométricas dos mínimos quadrados (expressa em %) de 119% (90% IC: 94.1%-151%) para disfunção hepática moderada, em relação ao grupo com função hepática normal. Esse efeito não é considerado clinicamente significativo, uma vez que a dose máxima tolerada de mifamurtida (4-6 mg/m²) é 2 a 3 vezes a dose recomendada (2 mg/m²).

Dados pré-clínicos de segurança:

Em espécies sensíveis (coelho e cão), a dose diária mais alta de mifamurtida lipossomal que não causou efeitos adversos foi 0,1 mg/kg, correspondendo a 1,2 a 2 mg/m², respectivamente. O nível de não efeito adverso para o MEPACT® em animais corresponde aproximadamente à dose de 2 mg/m² recomendada para humanos.

Os dados de um estudo de seis meses em cães, com administração de injeções intravenosas de até 0,5 mg/kg (10 mg/m²) de MEPACT[®] proporcionam uma exposição cumulativa de 8 a 19 vezes a margem de segurança para toxicidade evidente para a dose clínica pretendida para seres humanos. Os principais efeitos tóxicos associados com estas doses diárias altas e cumulativas de MEPACT[®] foram, principalmente, efeitos farmacológicos exacerbados: febre, sinais de resposta inflamatória pronunciada manifestada por sinovite, broncopneumonia, pericardite e necrose inflamatória do fígado e da medula óssea. Os eventos a seguir também foram observados: hemorragia e prolongamento dos tempos de coagulação, infartos, alterações morfológicas na parede das pequenas artérias, edema e congestão do sistema nervoso central, efeitos cardíacos menores, e hiponatremia leve. MEPACT[®] não foi mutagênico e não causou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos. Efeitos embriotóxicos foram observados apenas em níveis tóxicos para a mãe. Não houve resultados dos estudos de toxicidade geral que sugerissem efeitos prejudiciais para os órgãos reprodutores masculinos ou femininos. Não foram conduzidos estudos específicos abordando a função reprodutiva, a toxicidade perinatal e o potencial carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MEPACT[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um de seus excipientes. O uso concomitante com ciclosporina ou outros inibidores da calcineurina e de fármacos anti-inflamatórios não esteroides em doses altas (AINEs, inibidores da cicloxigenase) é contraindicado (veja Interações Medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Transtorno respiratório

Transtorno respiratório leve a moderado associado à mifamurtida foi relatado em um estudo clínico. Em pacientes com história de asma ou outra doença pulmonar obstrutiva crônica, deve-se considerar a administração profilática de broncodilatadores. Se ocorrer uma reação respiratória grave, a administração de MEPACT[®] deve ser interrompida e a administração de tratamento apropriado deve ser iniciada.

Neutropenia

A administração de MEPACT[®] foi comumente associada com neutropenia transitória em estudos clínicos, geralmente quando usado em conjunto com quimioterapia. Os episódios de febre neutropênica devem ser monitorados e gerenciados apropriadamente. MEPACT[®] pode ser administrado durante períodos de neutropenia, mas a febre subsequente atribuída ao tratamento deve ser acompanhada de perto. Febre ou calafrios persistentes por mais de 8 horas depois da administração de MEPACT[®] devem ser avaliados para a presença de possível sepse.

Resposta inflamatória

A administração de MEPACT[®] não foi comumente associada com sinais de resposta inflamatória pronunciada, em estudos clínicos, incluindo pericardite e pleurite. Ele deve ser usado com cautela em pacientes com história de doenças autoimunes, inflamatórias ou outras doenças do colágeno. Durante a administração de MEPACT[®], os pacientes devem ser monitorados para sinais ou sintomas incomuns, tais como artrite ou sinovite, sugestivos de reações inflamatórias não controladas.

Distúrbios cardiovasculares

Pacientes com história de trombose venosa, vasculite ou distúrbios cardiovasculares instáveis devem ser acompanhados de perto durante a administração de MEPACT[®]. Se houver persistência ou agravamento dos sintomas, a administração deve ser adiada ou interrompida. Hemorragia foi observada em animais em doses muito altas. A ocorrência de hemorragia não é esperada com a dose recomendada; no entanto, recomenda-se monitorar os parâmetros da coagulação depois da primeira dose e uma vez mais depois de várias doses.

Reações alérgicas

Reações alérgicas ocasionais foram associadas ao tratamento com MEPACT[®], incluindo erupção cutânea, respiração ofegante e hipertensão de grau 4. Pode ser difícil distinguir reações alérgicas de respostas inflamatórias exageradas, mas os pacientes devem ser monitorados para sinais de reações alérgicas.

Toxicidade gastrointestinal

Náusea, vômito e perda do apetite são reações adversas muito comuns ao MEPACT[®] nos estudos clínicos. Toxicidade gastrointestinal pode ser exacerbada quando MEPACT[®] é usado em conjunto com quimioterapia de combinação em dose alta e foi associada com uso aumentado de nutrição parenteral.

Gravidez, lactação e fertilidade

- Gravidez

Não há dados sobre o uso da mifamurtida em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos específicos de desenvolvimento e toxicidade reprodutiva (veja Características Farmacológicas/Dados Pré-Clínicos de Segurança). MEPACT[®] não deve ser usado durante a gravidez e em mulheres com potencial de engravidar que não façam uso de contraceptivos efetivos.

- Lactação

Não se sabe se a mifamurtida é excretado no leite humano. A excreção da mifamurtida no leite não foi estudada em animais. Uma decisão sobre continuar/interromper a amamentação ou continuar/interromper o tratamento deve ser

tomada levando em conta o benefício do aleitamento para a criança e o benefício da terapia com MEPACT[®] para a mulher.

- Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade com MEPACT[®] (veja Dados Pré-Clínicos de Segurança). Categoria B de risco na gravidez – **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Alguns efeitos colaterais muito comuns ou comuns do tratamento com MEPACT[®] (tais como tontura, vertigem, fadiga e visão borrada) podem afetar a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Abuso de Drogas e Dependência

MEPACT[®] não tem potencial conhecido para abuso ou dependência.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de MEPACT[®] com ciclossporina ou outros inibidores da calcineurina é contraindicado devido aos seus efeitos hipotéticos sobre os macrófagos esplênicos e a função fagocitária mononuclear (veja Contraindicações).

Isto foi demonstrado in vitro que doses altas de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (inibidores da ciclooxigenase) podem bloquear o efeito de ativação dos macrófagos da mifamurtida lipossomal. Portanto, a administração de doses altas de AINEs é contraindicado (veja Contraindicações).

Um número limitado de estudos da interação do MEPACT[®] com a quimioterapia foi conduzido. Estudos de interação in vitro mostraram que a mifamurtida lipossomal e não-lipossomal não inibe a atividade metabólica do citocromo P450 em microsomas hepáticos humanos agrupados. A mifamurtida lipossomal e não-lipossomal não induz a atividade metabólica ou a transcrição do citocromo P450 em culturas primárias de hepatócitos humanos recém-isolados. Portanto, não é esperado que a mifamurtida tenha interação com o metabolismo de substâncias que são substratos do citocromo P450 hepático.

Em um estudo amplo, randomizado, controlado, MEPACT[®] usado de acordo com a dose e o esquema recomendado, com outros medicamentos que possuem toxicidade renal (cisplatina, ifosfamida) ou hepática (dose alta de metotrexato, ifosfamida) conhecida não exacerbou estas toxicidades e não houve necessidade de ajustar a dose de mifamurtida.

É recomendado separar os tempos de administração de MEPACT[®] e doxorrubicina ou outros medicamentos lipofílicos se forem usados no mesmo protocolo quimioterápico.

Como a mifamurtida age através do estímulo do sistema imunológico, o uso crônico ou rotineiro de corticosteroides deve ser evitado durante o tratamento com MEPACT[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 30 meses a partir da data de sua fabricação.

Após a reconstituição, a suspensão apresenta estabilidade química e física por 6 horas em temperatura até 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o uso imediato é recomendado. Caso contrário, o tempo e as condições de armazenamento da solução reconstituída, filtrada e diluída antes do uso são de responsabilidade do usuário e não podem ultrapassar 6 horas a 25 °C. Não guardar na geladeira e não congelar a solução.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

MEPACT[®] é um pó liofilizado homogêneo, branco a quase branco. A suspensão para infusão reconstituída, filtrada e diluída é uma suspensão lipossomal opaca, branca a quase branca, homogênea, livre de partículas visíveis, de espuma e de aglomerados de lipídeos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com MEPACT[®] deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas, com experiência no diagnóstico e tratamento do osteossarcoma.

Dosagem e Duração do Tratamento

A dose recomendada de mifamurtida para todos os pacientes é 2 mg/m² da área da superfície corporal. Ele deve ser administrado, como tratamento adjuvante depois da ressecção, duas vezes por semana com pelo menos 3 dias de

intervalo, durante 12 semanas, seguido pelo tratamento uma vez por semana durante mais 24 semanas, com um total de 48 infusões em 36 semanas.

Método de administração

Antes da administração, MEPACT® deve ser reconstituído, filtrado, usando o filtro fornecido e depois diluído (veja Instruções de Uso). A suspensão para infusão reconstituída, filtrada e diluída é uma suspensão lipossomal opaca, branca a quase branca, homogênea, livre de partículas visíveis, de espuma e de aglomerados de lipídeos.

Depois da reconstituição, filtração e diluição, MEPACT® é administrado por infusão intravenosa durante um período de 1 hora.

MEPACT® **não deve** ser usado como injeção em bolus.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de MEPACT® foram estabelecidas em crianças com idade igual ou superior a 2 anos de idade. Não existem dados disponíveis sobre a segurança e eficácia de MEPACT® em crianças de 0 a 2 anos.

- Pacientes idosos

Nenhum dos pacientes tratados nos estudos em osteossarcoma tinha 65 anos de idade ou acima disso e no estudo fase 3 randomizado apenas pacientes com idade até 30 anos foram incluídos. Portanto, não há dados suficientes para recomendar o uso de MEPACT® em pacientes acima de 30 anos de idade.

- Pacientes com insuficiência renal ou hepática

A presença de insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina (CrCL) ≥ 30 mL/min) ou de insuficiência hepática leve a moderada (classificação de Child-Pugh A ou B) não resulta em efeitos clinicamente significantes sobre a farmacocinética da mifamurtida. Dessa forma, não é necessário ajuste de dose nesses pacientes.

A farmacocinética da mifamurtida em pacientes com insuficiência renal grave (CrCL) < 30 mL/min) ou insuficiência hepática grave (classificação de Child-Pugh C) não foi estudada formalmente. Recomenda-se cautela na administração de MEPACT® nestes pacientes, pois os dados são limitados.

O monitoramento contínuo da função renal e hepática é recomendado se MEPACT® for usado além do término da quimioterapia, até que todo o tratamento esteja terminado.

Instruções de uso

Cada frasco deve ser reconstituído com 50 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9% (9 mg/mL). Após a reconstituição, cada mL da suspensão no frasco contém 0,08 mg de mifamurtida. O volume da suspensão reconstituída correspondente à dose calculada é extraído através do filtro fornecido e diluído com mais 50 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, de acordo com as instruções detalhadas mostradas a seguir. Não misturar MEPACT® com outros medicamentos.

- Instruções para a preparação de MEPACT® para infusão intravenosa

Materiais fornecidos em cada embalagem:

- MEPACT® pó para suspensão para infusão (frasco)
- Filtro para MEPACT® (Somente o filtro fornecido deve ser utilizado. A aparência do filtro fornecido pode variar daquela apresentada na Figura 1).

Materiais necessários, mas não fornecidos:

- Solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/mL), FE/USP, em bolsa de 100 mL
- Uma seringa descartável estéril de 60 mL ou 100 mL com “luer lock”.
- Duas agulhas estéreis de calibre médio (18).

Recomenda-se que a reconstituição da suspensão lipossomal seja realizada em uma cabine de fluxo laminar, usando luvas estéreis e técnica asséptica.

Deixar o pó liofilizado atingir temperatura entre 20°C-25°C antes da reconstituição, depois fazer a filtração usando o filtro fornecido e diluição. Isto pode demorar aproximadamente 30 minutos.

1. Remover a tampa do frasco e desinfetar o batoque com compressa com álcool.
2. Retirar o filtro do blister e a tampa do perfurador do filtro. Inserir firmemente o perfurador no septo do frasco até assentar. Não remover a cápsula do adaptador “luer” do filtro neste momento.
3. Desembalar a bolsa contendo 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, a agulha e a seringa (não fornecidas com o produto).
4. Desinfetar o local da bolsa de solução de cloreto de sódio a 0,9% onde a agulha será inserida com uma compressa com álcool.
5. Usando a agulha e a seringa, retirar 50 mL da bolsa contendo a solução de cloreto de sódio a 0,9%.

6. Depois de remover a agulha da seringa, acoplar a seringa ao filtro pela abertura da cápsula do adaptador “luer” do filtro (Figura 1).



Figura 1

7. Adicionar a solução de cloreto de sódio a 0,9% ao frasco empurrando o êmbolo da seringa lenta e firmemente. **Não retirar o filtro e a seringa do frasco.**

8. O frasco deve permanecer em repouso por um minuto para garantir a hidratação completa da substância seca.

9. **Em seguida, agitar o frasco vigorosamente por um minuto, mantendo o filtro e a seringa acoplados.** Durante este tempo, os lipossomas são formados espontaneamente (Figura 2).



Figura 2

10. Inverter o frasco e extrair a dose desejada do frasco puxando lentamente o êmbolo da seringa (Figura 3). Cada mL da suspensão reconstituída contém 0,08 mg de mifamurtida. O volume de suspensão a ser retirado para as quantidades das doses é calculado como se segue:

Volume a ser extraído = $[12,5 \times \text{dose calculada (mg)}]$ mL

Para maior facilidade, consulte a tabela de correspondências a seguir.

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, remover a seringa do filtro e acoplar uma nova agulha à seringa contendo a suspensão. Desinfetar o local de injeção na bolsa com uma compressa com álcool e injetar a suspensão na seringa na bolsa original contendo os 50 mL restantes da solução de cloreto de sódio a 0,9% (Figura 4).



Figura 4

12. Girar a bolsa gentilmente para misturar a solução.

13. Adicionar a identificação do paciente, a hora e a data no rótulo da bolsa contendo a suspensão lipossomal reconstituída, filtrada e diluída.

14. Estabilidades química e física durante o uso foram demonstradas por 6 horas a temperatura ambiente (entre aproximadamente 20°C-25°C).

15. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso contrário, os tempos de armazenamento em uso e as condições antes do uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem ultrapassar 6 horas em temperatura ambiente.

16. Com base na natureza lipossômica do produto, o uso de um conjunto de infusão com filtro em linha durante a administração não é recomendado.

17. A suspensão de lipossomas é administrada por infusão intravenosa durante cerca de 1 hora.

Descarte

Não há requisitos especiais para o descarte.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Todos os 248 pacientes tratados com MEPACT® (monoterapia) durante os estudos iniciais de fase I e II de braço único, a maioria com doenças malignas avançadas (melanoma avançado, câncer de pulmão não pequenas células, câncer colorretal e osteossarcoma), experimentaram pelo menos uma reação adversa. As reações adversas que ocorreram em mais de 50% dos pacientes, foram calafrios, febre, fadiga, náusea, taquicardia e cefaleia. Muitas das reações adversas relatadas com maior frequência, são consideradas relacionadas ao mecanismo de ação da mifamurtida (Tabela 1). A maioria destes eventos foi reportado como leve ou moderado. Este perfil é consistente quer resumindo todos os estudos iniciais (n=248) ou apenas aqueles estudos em osteossarcoma (n=51).

Em um estudo randomizado de fase III (n= 678), com pacientes recém-diagnosticados com osteossarcoma de alto grau ressecável, os dados de segurança apoiaram o perfil de segurança observado nos estudos iniciais de braço único, conforme resumido na Tabela 1.

As reações adversas são classificadas de acordo com o sistema orgânico e a frequência. Os grupos de frequência são definidos de acordo com a seguinte convenção CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de gravidade decrescente.

Tabela 1: Reações adversas associadas com MEPACT®.

	Reação Muito comum ($\geq 1/10$):	Reação Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):	Reação Desconhecida
Infecções e infestações		Sepse, celulite, nasofaringite, infecção no local do cateter, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, faringite, infecção por <i>Herpes simplex</i>	
Neoplasias benignas, malignas		Dor do câncer	

e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)			
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia, neutropenia febril	
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Desidratação, hipocalcemia, apetite diminuído	
Distúrbios psiquiátricos		Estado de confusão, depressão, insônia, ansiedade	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, vertigem	Parestesia, hipoestesia, tremor, sonolência, letargia	
Distúrbios oculares		Visão turva	
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Vertigem, tinido, perda da audição	
Distúrbios cardíacos	Taquicardia	Cianose, palpitações	Efusão pericárdica
Distúrbios vasculares	Hipertensão, hipotensão	Flebite, rubor, palidez	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia, taquipneia, tosse	Efusão pleural, dispneia exacerbada, tosse produtiva, hemoptise, sibilância, epistaxe, dispneia ao exercício, congestão sinusal, congestão nasal, dor faringolaríngea	
Distúrbios gastrointestinais	Vômito, diarreia, constipação, dor abdominal, náusea	Dor abdominal alta, dispepsia, distensão abdominal, dor abdominal baixa	
Distúrbios hepatobiliares		Dor hepática	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Hiperidrose	Erupção cutânea, prurido, eritema, alopecia, pele seca	
Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Mialgia, artralgia, dor lombar, dor em extremidade	Espasmos musculares, dor no pescoço, dor na virilha, dor óssea, dor no ombro, dor na parede do peito, rigidez músculo esquelética	
Distúrbios renais e urinários		Hematúria, disúria, polaciúria	
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas		Dismenorreia	
Distúrbios gerais e condições no local	Febre, calafrios, fadiga, hipotermia,	Edema periférico, edema, inflamação	

de administração	dor, mal-estar, astenia, dor no peito	de mucosa, eritema no local da infusão, reação no local da infusão, dor no local do cateter, desconforto no peito, sensação de frio	
Investigações		Diminuição do peso	
Procedimentos cirúrgicos e médicos		Dor pós-procedimento.	

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Anemia foi muito comumente relatada quando MEPACT® é usado em conjunto com agentes quimioterápicos. Em um estudo randomizado controlado, a incidência de neoplasia mieloide (leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplásica) foi a mesma em pacientes recebendo MEPACT® mais quimioterapia assim como a observada em pacientes recebendo apenas quimioterapia (2,1%).

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Anorexia (21%) foi muito comum em estudos de fase I e II de MEPACT® em pacientes com câncer em estágio terminal.

Distúrbios do sistema nervoso

Consistente com outros sintomas generalizados, os distúrbios mais comuns do sistema nervoso foram cefaleia (50%) e vertigem (17%).

Distúrbios do ouvido e do labirinto

Embora a perda de audição possa ser atribuída à quimioterapia ototóxica, como a cisplatina, não está claro se MEPACT® em conjunto com quimioterapia de combinação pode aumentar a perda de audição.

Uma porcentagem maior de perda de audição objetiva e subjetiva foi observada em geral em pacientes que receberam MEPACT® e quimioterapia (13% e 4% respectivamente) no estudo fase 3 (veja Propriedades Farmacológicas / Propriedades Farmacodinâmicas) comparado àqueles pacientes que receberam apenas quimioterapia (7% e 1%). Todos os pacientes receberam uma dose total de cisplatina de 480 mg/m² como parte de seu protocolo quimioterápico de indução (neoadjuvante) e/ou de manutenção (adjuvante).

Distúrbios cardíacos e vasculares

Taquicardia leve-moderada (50%), hipertensão (26%) e hipotensão (29%) foram muito comumente relatadas em estudos não controlados de MEPACT®. Um incidente grave de trombose subaguda foi relatado nos estudos iniciais, mas nenhum evento cardíaco grave foi associado com MEPACT® em um amplo estudo controlado randomizado.

Distúrbios respiratórios

Distúrbios respiratórios, incluindo dispneia (21%), tosse (18%) e taquipneia (13%), foram muito comumente relatados e dois pacientes com asma preexistente desenvolveram angústia respiratória leve a moderada associada ao tratamento com MEPACT® em um estudo fase 2.

Distúrbios gastrointestinais

Distúrbios gastrointestinais foram frequentemente associados com a administração de MEPACT®, incluindo náusea (57%) e vômito (44%) em cerca de metade dos pacientes, constipação (17%), diarreia (13%) e dor abdominal (11%).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Hiperidrose (11%) foi muito comum em pacientes recebendo MEPACT® em estudos não controlados.

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Dor de grau baixo foi muito comum em pacientes recebendo MEPACT®, incluindo mialgia (31%), dor lombar (15%), dor em extremidade (12%) e artralgia (10%).

Distúrbios gerais e condições no local de administração

A maioria dos pacientes experimenta calafrios (89%), febre (85%) e fadiga (53%), os quais são tipicamente leves a moderados, de natureza transitória e, em geral, respondem ao tratamento paliativo (por exemplo, paracetamol para febre). Outros sintomas generalizados que foram tipicamente leves a moderados e muito comuns incluíram hipotermia (23%), mal-estar (13%), dor (15%), astenia (13%) e dor no peito (11%). Edema, desconforto no peito, reações no local da infusão ou local do cateter e “sensação de frio” foram relatados com menor frequência nestes pacientes, a maioria deles com doença maligna terminal.

Investigações

Aumentos da ureia e creatinina no sangue foram associados ao uso de MEPACT® em um paciente com osteossarcoma.

Distúrbios no sistema imunológico

Em um estudo de fase 1, houve um relato de reação alérgica severa após a primeira infusão de MEPACT® em uma dose de 6mg/m². Houve também no estudo de fase III relato de uma reação alérgica de grau 4 (hipertensão) que requereu hospitalização.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos – VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi relatado dentro das indicações aprovadas. A dose máxima tolerada em estudos clínicos fase 1 foi 4-6 mg/m², com variabilidade alta de reações adversas. Os sinais e sintomas que estavam associados com doses mais altas e/ou que foram limitantes da dose não representaram ameaça à vida e incluíram febre, calafrios, fadiga, náusea, vômito, cefaleia e hipotensão ou hipertensão.

Um voluntário adulto saudável que acidentalmente recebeu uma dose única de 6,96 mg de mifamurtida vivenciou um evento reversível de hipotensão ortostática relacionado ao tratamento.

No evento de uma dose excessiva, é recomendado iniciar o tratamento de suporte apropriado. As medidas de suporte devem ser baseadas nas diretrizes da instituição e os sintomas clínicos observados. Os exemplos incluem paracetamol para febre, calafrios e cefaleia, e antieméticos (que não esteroides) para náusea e vômito.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0270

Farm. Resp: Geraldo César M. de Castro

CRF-SP n° 23.860

Fabricado por:

BSP Pharmaceuticals S.P.A.

Latina Scalo (LT)

Itália

Embalado por (emb. secundária):

Takeda Austria GmbH

Linz – Áustria

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, Km 133,5

Jaguariúna – SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



MP_0320_0320_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/02/2019	0110059/19-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2019	0110059/19-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2019	Inclusão inicial	VPS	4 MG PO LIOF SUS INJ CX FA VD TRANS X 50 ML + 1 FILTRO ESTERIL
08/04/2020	xxxxxxx/xx-x	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/04/2020	xxxxxxx/xx-x	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/04/2020	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – POPULAÇÕES ESPECIAIS E INSTRUÇÕES DE USO; 9.REAÇÕES ADVERSAS.	VPS	4 MG PO LIOF SUS INJ CX FA VD TRANS X 50 ML + 1 FILTRO ESTERIL