



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MEPACT 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Mifamurtid*.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension in der Durchstechflasche 0,08 mg Mifamurtid.

*vollsynthetisches Analogon eines Zellwandbestandteils von *Mycobacterium* sp.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates.

Weißer bis rohweißer homogener Kuchen oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MEPACT ist geeignet zur Behandlung nicht metastasierter, resezierbarer hochmaligner („high-grade“) Osteosarkome bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Anschluss an eine makroskopisch vollständige Tumoresektion. Es wird im Rahmen einer postoperativen Kombinationschemotherapie eingesetzt. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurden in Studien an Patienten im Alter von 2 bis 30 Jahren bei Diagnosestellung geprüft (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Mifamurtid sollte von spezialisierten Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Diagnose und Therapie des Osteosarkoms verfügen.

Dosierung

Die empfohlene Mifamurtid-Dosis beträgt für alle Patientengruppen 2 mg/m² Körperoberfläche. Es wird zur adjuvanten Therapie im Anschluss an die Tumoresektion eingesetzt: 12 Wochen lang zweimal wöchentlich im Abstand von jeweils mindestens 3 Tagen sowie weitere 24 Wochen lang einmal wöchentlich, sodass die Therapie insgesamt 48 Infusionen innerhalb eines Zeitraums von 36 Wochen umfasst.

Erwachsene > 30 Jahre

In den Osteosarkom-Studien wurden keine Patienten aus der Altersgruppe 65 Jahre und älter behandelt, da an der randomisierten Phase-III-Studie nur Patienten im Alter von bis zu 30 Jahren teilnahmen. Es liegen daher keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von MEPACT bei Patienten > 30 Jahren empfehlen zu können.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Leichte bis mittelschwere Nieren-(Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) ≥ 30 ml/min) oder Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Klasse A oder B) haben keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Mifamurtid; daher sind keine Dosisanpassungen für diese Patienten erforderlich. Al-

lerdings ist die Variabilität der Pharmakokinetik von Mifamurtid bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung größer (siehe Abschnitt 5.2) und es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung vor, weshalb bei Verabreichung von Mifamurtid an Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung zu Vorsicht geraten wird.

Da keine Daten zur Pharmakokinetik von Mifamurtid bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung vorliegen, wird bei Verabreichung von Mifamurtid an diese Patienten zu Vorsicht geraten.

Wenn Mifamurtid über die Dauer der Chemotherapie hinaus angewendet wird, empfiehlt sich die kontinuierliche Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion bis zum Abschluss aller Therapiemaßnahmen.

Kinder unter 2 Jahren und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mifamurtid bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vor der Anwendung muss MEPACT rekonstituiert, über den beigefügten Filter filtriert und anschließend weiterverdünnt werden. Die rekonstituierte, filtrierte und verdünnte Infusionssuspension ist eine homogene, weiße bis rohweiße, undurchsichtige liposomale Suspension, die frei von sichtbaren Partikeln, Schaum oder Fettklumpchen sein muss.

Nach Rekonstitution, Filtration über den beiliegenden Filter und Verdünnung wird MEPACT als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreicht.

MEPACT **darf nicht** als Bolusinjektion verabreicht werden.

Weitere Hinweise zur Rekonstitution, Filtration über den beiliegenden Filter und Verdünnung vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin oder anderen Calcineurin-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von hoch dosierten nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID, Cyclooxygenase-Inhibitoren) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemwegsobstruktion

Bei Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale oder sonstigen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen sollte die prophylaktische Anwendung eines Bronchodilatators erwogen werden, da es in zwei Fällen bei Patienten mit vorbestehendem Asthma bronchiale unter der Behandlung mit Mifamurtid zu leicht- bis mittelgradigen Atembeschwerden kam (siehe Abschnitt 4.8). Sollten schwere respiratorische Nebenwirkungen auftreten, muss die Anwendung von

Mifamurtid beendet und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden.

Neutropenie

Eine reversible Neutropenie entwickelte sich unter Behandlung mit Mifamurtid häufig, in der Regel in Verbindung mit einer Chemotherapie. Episoden einer febrilen Neutropenie sollten angemessen überwacht und behandelt werden. Die Anwendung von Mifamurtid kann in neutropenischen Phasen zwar fortgesetzt werden; jedoch sind die Patienten in diesem Fall engmaschig auf das Auftreten von therapiebedingtem Fieber hin zu überwachen. Tritt nach Gabe von Mifamurtid Fieber oder Schüttelfrost von über 8 Stunden Dauer auf, sollte eine Sepsisabklärung erfolgen.

Entzündliche Reaktionen

Gelegentlich traten im Zusammenhang mit der Anwendung von Mifamurtid ausgeprägte Entzündungsreaktionen mit z. B. Perikarditis oder Pleuritis auf. Es sollte daher bei Patienten mit anamnestisch bekannten Autoimmunerkrankungen, entzündlichen Erkrankungen oder Kollagenosen mit Vorsicht angewendet werden. Während der Gabe von Mifamurtid sollten die Patienten im Hinblick auf auffällige Symptome (wie z. B. Arthritis oder Synovitis), die auf unkontrollierte Entzündungsreaktionen hindeuten könnten, überwacht werden.

Kardiovaskuläre Störungen

Patienten mit bekannten venösen Thrombosen, Vaskulitiden oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen sollten während der Behandlung mit Mifamurtid engmaschig überwacht werden. Wenn Symptome anhaltend und verstärkt auftreten, sollte die Gabe aufgeschoben bzw. abgebrochen werden. Im Tierversuch wurden bei sehr hoch dosierter Anwendung Blutungen beobachtet. Diese sind unter der empfohlenen Dosierung zwar nicht zu erwarten, dennoch empfiehlt es sich, die Gerinnungsparameter nach der ersten Gabe sowie erneut nach mehreren Gaben zu kontrollieren.

Allergische Reaktionen

Gelegentlich traten unter Behandlung mit Mifamurtid allergische Reaktionen (z. B. Hautausschlag, Kurzatmigkeit, Hypertonie 4. Grades) auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese allergischen Reaktionen sind nicht sicher von übersteigerten entzündlichen Reaktionen abzugrenzen, doch sollten die Patienten auf Zeichen einer allergischen Reaktion hin beobachtet werden.

Gastrointestinale Toxizität

Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit treten sehr häufig als Nebenwirkungen von Mifamurtid (siehe Abschnitt 4.8) auf. Die gastrointestinale Toxizität ist bei Anwendung von Mifamurtid im Rahmen einer hoch dosierten Kombinationschemotherapie gegebenenfalls verstärkt und machte den vermehrten Einsatz parenteraler Ernährungsmaßnahmen erforderlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zum Einfluss von Mifamurtid auf die Chemotherapie wurden nur wenige Studien durchgeführt, aus denen sich keine abschließende Beurteilung ableiten lässt. Bisher ergaben

MEPACT 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates



sich jedoch keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der tumorhemmenden Wirkung der Chemotherapie durch Mifamurtid (und umgekehrt).

Sofern ein Chemotherapieregime die Anwendung von Mifamurtid und Doxorubicin oder anderen lipophilen Substanzen vorsieht, wird empfohlen, diese Arzneimittel zeitlich getrennt zu verabreichen.

Die gemeinsame Anwendung von Mifamurtid und Ciclosporin sowie anderen Calcineurin-Inhibitoren ist kontraindiziert, da theoretisch Auswirkungen auf die Funktion der Milzmakrophagen und mononukleären Phagozyten auftreten können (siehe Abschnitt 4.3).

Darüber hinaus wurde *in vitro* gezeigt, dass NSAID (Cyclooxygenase-Inhibitoren) in hoher Dosierung die Makrophagen-aktivierende Wirkung von liposomalem Mifamurtid hemmen können. Daher ist die hoch dosierte Anwendung von NSAID kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Da die Wirkung von Mifamurtid auf der Anregung des Immunsystems beruht, sollte eine längerfristige oder Daueranwendung von Kortikoiden während der Behandlung mit Mifamurtid vermieden werden.

In *In-vitro*-Wechselwirkungsstudien wurde die Stoffwechselaktivität des Zytochrom-P450-Systems in gepoolten menschlichen Lebermikrosomen weder durch liposomale noch durch nichtliposomale Zubereitungen von Mifamurtid gehemmt. In Primärkulturen frisch isolierter menschlicher Hepatozyten wurde die metabolische Aktivität oder Transkription von Zytochrom-P450-Enzymen durch liposomale und nichtliposomale Zubereitungen von Mifamurtid nicht induziert. Daher sind keine Wechselwirkungen von Mifamurtid im Hinblick auf den Abbau von Substanzen zu erwarten, deren Abbau über die Zytochrom-P450-Enzyme verläuft.

In einer großen kontrollierten, randomisierten Studie wurde Mifamurtid gemeinsam mit anderen Arzneimitteln mit bekannter renaler (Cisplatin, Ifosfamid) oder hepatischer (Methotrexat hoch dosiert, Ifosfamid) Toxizität eingesetzt. Die Toxizität dieser Substanzen wurde durch Mifamurtid in der empfohlenen Dosierung nicht verstärkt und es ergab sich auch keine Notwendigkeit zur Anpassung der Mifamurtid-Dosis.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Mifamurtid bei Schwangeren vor. Tierstudien zur Reproduktionstoxizität sind unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Mifamurtid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mifamurtid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Der Übergang in die Milch wurde beim Tier nicht untersucht. Die Entscheidung über Fortsetzung oder Abbruch des Stillens bzw. der Therapie sollte unter Abwägung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Vorteile der

Behandlung der Mutter mit Mifamurtid getroffen werden.

Fertilität

Es wurden keine dedizierten Fertilitätsstudien mit Mifamurtid durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die sehr häufigen oder häufigen Nebenwirkungen von Mifamurtid (z. B. Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit und Verschwommensehen) können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Mifamurtid wurde als Monotherapie bei 248 Patienten mit überwiegend fortgeschrittenen Tumorerkrankungen in einarmigen Phase I und II Studien der Frühphase untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei >50 % der Patienten auftraten, waren Schüttelfrost, Fieber, Müdigkeit, Übelkeit, Tachykardie und Kopfschmerzen. Es wird davon ausgegangen, dass viele der sehr häufigen Nebenwirkungen (siehe die folgende tabellarische Zusammenfassung) im Zu-

sammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Mifamurtid stehen (siehe Tabelle 1). In der Mehrzahl der Fälle wurden die Ereignisse als leicht- oder mittelgradig beschrieben. Das Nebenwirkungsprofil aus den Studien zum Osteosarkom (n = 51) unterscheidet sich nicht von dem aus allen frühen Studien abgeleiteten Profil (n = 248). Diese Nebenwirkungen traten vermutlich auch in der großen randomisierten Studie auf, wurden dort aber nicht dokumentiert, da in dieser Studie nur schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkungen erfasst wurden.

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Anämien wurden sehr häufig beschrieben, wenn Mifamurtid in Verbindung mit Zytostatika angewendet wurde. In einer randomisierten, kontrollierten Studie entsprach die

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die unter MEPACT bei ≥ 1/100 Patienten auftreten

System- organklasse	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Sepsis, Zellulitis, Nasopharyngitis, Katheterinfektion, Infektion des oberen Atemtrakts, Harnwegsinfektion, Pharyngitis, Herpes-simplex-Infektion
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig	Tumorschmerzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Leukopenie, Thrombopenie, Granulozytopenie, febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Anorexie
Häufig	Dehydration, Hypokaliämie, Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Verwirrtheit, Depression, Schlafstörungen, Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Parästhesien, Hypästhesien, Tremor, Somnolenz, Lethargie
Augenerkrankungen	
Häufig	Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Vertigo, Tinnitus, Hörstörungen
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Tachykardie
Häufig	Zyanose, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie, Hypotonie
Häufig	Phlebitis, Hitzewallungen, Blässe

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

System- organklasse	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dyspnoe, Tachypnoe, Husten
Häufig	Pleuraerguss, verstärkte Dyspnoe, produktiver Husten, Hämoptysen, Atemnot, Nasenbluten, Belastungsdyspnoe, Nasennebenhöhlenaffektionen, verstopfte Nase, pharyngolaryngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung, Bauchschmerzen, Übelkeit
Häufig	Oberbauchschmerzen, Verdauungsstörungen, aufgetriebenes Abdomen, Unterbauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Schmerzen im Bereich der Leber
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	vermehrtes Schwitzen
Häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Erythem, Haarausfall, trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Myalgien, Arthralgien, Rückenschmerzen, Gliederschmerzen
Häufig	Muskelkrämpfe, Schmerzen in Nackenregion, Leistenregion, Knochen, Schulter und Thoraxwand, Muskel- und Gelenksteifigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Hämaturie, Dysurie, Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Hypothermie, Schmerzen, Krankheitsgefühl, Asthenie, thorakale Schmerzen
Häufig	periphere Ödeme, Ödeme, Mukositis, Rötung an der Infusionsstelle, Reaktion an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Kathetereinstichstelle, thorakale Missempfindungen, Kältegefühl
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsabnahme
Chirurgische und medizinische Eingriffe	
Häufig	Schmerzen nach einem Eingriff

Inzidenz maligner Knochenmarkerkrankungen (akute myeloische Leukämie, myelodysplastische Syndrome) bei Patienten unter Mifamurtid plus Chemotherapie derjenigen bei Patienten, die nur Zytostatika erhielten (2,1 %).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Eine Anorexie (21 %) trat in Phase I und II Studien zur Anwendung von Mifamurtid sehr häufig auf.

Erkrankungen des Nervensystems

Im Einklang mit sonstigen Allgemeinsymptomen waren die sehr häufigen Störungen im Bereich des Nervensystems Kopfschmerzen (50 %) und Schwindel (17 %). Bei einem Patienten einer Phase III Studie traten unter der Studienmedikation mit Chemotherapie und Mifamurtid 2 epileptische Anfälle des Grads 4 auf. Die Behandlung mit Mifamurtid wurde für die restliche Dauer der Studie ohne Wiederholung von Anfällen fortgesetzt.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Bisher ist nicht geklärt, ob Hörstörungen auf die ototoxische Chemotherapie (mit z.B. Cisplatin) zurückzuführen sind oder bei An-

wendung von Mifamurtid in Verbindung mit einer Kombinationschemotherapie verstärkt auftreten.

In der Phase-III-Studie (Studienbeschreibung siehe Abschnitt 5.1) wurden objektive und subjektive Hörstörungen insgesamt in einem höheren Prozentsatz unter Mifamurtid plus Chemotherapie (12 % bzw. 4 %) als unter Chemotherapie allein (7 % bzw. 1 %) beobachtet. Alle Patienten erhielten dabei eine Gesamtdosis von 480 mg/m² Cisplatin im Rahmen ihres (neoadjuvanten) Induktions- und/oder (adjuvanten) Erhaltungsschemotherapieregimes.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Leicht- bis mittelgradige Tachykardie (50 %), Hypertonie (26 %) oder Hypotonie (29 %) wurden in unkontrollierten Studien zu Mifamurtid sehr häufig beobachtet. In den frühen Studien wurde ein schwerwiegendes Ereignis (subakute Thrombose) beschrieben, in der großen randomisierten, kontrollierten Studie traten unter Mifamurtid jedoch keine schwerwiegenden kardialen Ereignisse auf (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege

Respiratorische Störungen einschließlich Dyspnoe (21 %), Husten (18 %) und Tachy-

pnoe (13 %) wurden sehr häufig beschrieben. In einer Phase-II-Studie entwickelten zwei Patienten mit vorbestehendem Asthma bronchiale unter Behandlung mit Mifamurtid eine leicht- bis mittelgradige Atemnot.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gastrointestinale Störungen traten im Zusammenhang mit der Gabe von Mifamurtid oft auf. Übelkeit (57 %) und Erbrechen (44 %) wurden bei etwa der Hälfte aller Patienten beobachtet; weitere sehr häufige Nebenwirkungen waren Verstopfung (17 %), Diarrhö (13 %) und Bauchschmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

In den unkontrollierten Studien wurde sehr häufig vermehrtes Schwitzen (11 %) unter Behandlung mit Mifamurtid beschrieben.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen

Leichte Schmerzzustände waren unter Behandlung mit Mifamurtid sehr häufig und wurden als Myalgien (31 %), Rückenschmerzen (15 %), Gliederschmerzen (12 %) oder Arthralgien (10 %) beschrieben.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Die meisten Patienten leiden unter Schüttelfrost (89 %), Fieber (85 %) und Müdigkeit (53 %). Diese Nebenwirkungen sind in der Regel leicht- bis mittelgradig und vorübergehend und sprechen auf eine symptomatische Behandlung (z. B. mit Paracetamol bei Fieber) gut an. Sonstige sehr häufige, leicht- bis mittelgradig ausgeprägte Allgemeinsymptome sind Hypothermie (23 %), Krankheitsgefühl (13 %), Schmerzen (15 %), Asthenie (13 %) und thorakale Schmerzen (11 %). Ödeme, thorakale Missempfindungen, Reaktionen an der Infusions- oder Kathetereinstichstelle und „Kältegefühl“ waren weniger häufig und traten hauptsächlich in Spätstadien der Tumorerkrankung auf.

Untersuchungen

In einer Phase II Studie kam es bei einem Patienten mit Osteosarkom, der bereits bei Studieneinschluss hohe Kreatininwerte aufwies, unter Anwendung von Mifamurtid zu einem Anstieg des Harnstoff- und Kreatinin-Spiegels im Blut.

Erkrankungen des Immunsystems

In einer Phase I Studie wurde über eine schwere allergische Reaktion berichtet, die nach der ersten Infusion von Mifamurtid in einer Dosierung von 6 mg/m² auftrat. Der Patient litt unter Zittern, Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, unkontrollierbarem Husten, Atemnot, zyanotischen Lippen, Schwindel, Schwäche, Hypotonie, Tachykardie, Hypertonie und Hypothermie, die zum Studienabbruch führten. In einer Phase III Studie wurde über eine allergische Reaktion (Hypertonie) des Grads 4 berichtet, die eine stationäre Behandlung erforderlich machte (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

MEPACT 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates



hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der zugelassenen Indikation wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Die maximal tolerierte Dosis lag in den Phase-I-Studien bei 4–6 mg/m² und ging mit sehr unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungen einher. Die unter hohen Dosen auftretenden bzw. dosislimitierenden Symptome und Veränderungen wie Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Hyper- oder Hypotonie verliefen nicht lebensbedrohlich.

Ein gesunder erwachsener Proband erhielt versehentlich eine Einzeldosis von 6,96 mg Mifamurtid und erlitt eine reversible, mit der Behandlung in Zusammenhang stehende, orthostatische Hypotonie.

Bei einer Überdosierung ist eine geeignete supportive Therapie einzuleiten, die sich nach den vorliegenden Symptomen und nach den Leitlinien der jeweiligen Institution richten sollte. Beispielsweise können Paracetamol bei Fieber, Schüttelfrost oder Kopfschmerzen und Antiemetika (außer Kortikoiden) bei Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, andere Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX15

Wirkmechanismus

Mifamurtid (Muramyltripeptid-Phosphatidylethanolamin, MTP-PE) ist ein vollsynthetisches Analogon von Muramylpeptid (MDP), dem kleinsten natürlich vorkommenden immunstimulierenden Bestandteil der Zellwand von *Mycobacterium sp.* MTP-PE hat ähnliche immunstimulierende Eigenschaften wie das natürliche MDP, zusätzlich jedoch den Vorteil einer längeren Plasmahalbwertszeit. MEPACT ist eine liposomale Zubereitung, die *in vivo* nach intravenöser Infusion gezielt von Makrophagen aufgenommen wird.

MTP-PE bindet spezifisch an NOD2, einen hauptsächlich auf Monozyten, dendritischen Zellen und Makrophagen vorhandenen Rezeptor, und ist ein stark wirksamer Monozyten- und Makrophagenaktivator. Bei Aktivierung menschlicher Makrophagen durch Mifamurtid werden Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8 und IL-12 sowie Adhäsionsmoleküle wie das Lymphozytenfunktions-assoziierte Antigen-1 (LFA-1) und das interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) gebildet. *In vitro* mit MTP-PE behandelte menschliche Monozyten töteten allogene und autologe Tumorzellen (u.a. von Melanomen, Ovarial-, Colon- und Nierenzellkarzinomen) ab, ohne toxisch auf die normalen Zellen zu wirken.

Die Anwendung von Mifamurtid *in vivo* bewirkte eine Hemmung des Tumorwachstums von Lungenmetastasen, Haut- und Lebertumoren sowie Fibrosarkomen in Maus- und Rattenmodellen. Eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens wurde auch bei der adjuvanten Behandlung von Osteosarkomen und Hämangiosarkomen bei Hunden gezeigt. Der genaue Wirkungsmechanismus, über den die Aktivierung von Monozyten und Makrophagen zur tumorhemmenden Wirkung von Mifamurtid bei Menschen und Versuchstieren führt, ist noch nicht bekannt.

Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

Die Sicherheit der liposomalen Zubereitung von Mifamurtid wurde an über 700 Patienten mit verschiedenen Tumorarten und -stadien sowie an 21 gesunden Erwachsenen untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

Durch Zusatz von Mifamurtid zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit frisch diagnostizierten resezierbaren hochmalignen Osteosarkomen erhöht sich die Gesamtüberlebensrate signifikant gegenüber der alleinigen Chemotherapie: In einer randomisierten Phase-III-Studie an 678 Patienten im Alter von 1,4–30,6 Jahren mit frisch diagnostizierten resezierbaren hochmalignen Osteosarkomen wurde durch Zusatz von Mifamurtid zur adjuvanten Chemotherapie (Doxorubicin/Cisplatin/Methotrexat mit oder ohne Ifosfamid) eine relative Reduktion des Sterberisikos von 28 % erzielt ($p=0,0313$; Hazard Ratio (HR) = 0,72 [95 %-Konfidenzintervall (KI) = 0,53; 0,97]).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Mifamurtid wurde bei gesunden erwachsenen Probanden nach intravenöser Infusion von 4 mg sowie bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Osteosarkom nach intravenöser Infusion von 2 mg/m² charakterisiert.

Bei 21 gesunden erwachsenen Probanden wurde Mifamurtid rasch (in Minuten), mit einer Halbwertszeit von $2,05 \pm 0,40$ Stunden, aus dem Serum entfernt und die Serumgesamtkonzentrationen (der liposomalen und der freien Fraktion) waren sehr gering. Die AUC betrug im Mittel $17,0 \pm 4,86$ h \times nM, die C_{max} $15,7 \pm 3,72$ nM.

Bei 28 Patienten mit Osteosarkom im Alter von 6 bis 39 Jahren sanken die Mifamurtid-Serumgesamtkonzentrationen (der liposomalen und der freien Fraktion) rasch mit einer mittleren Halbwertszeit von $2,04 \pm 0,456$ Stunden. Die auf die Körperoberfläche normalisierte Clearance und Halbwertszeit waren über die Altersgruppen hinweg vergleichbar und entsprachen den Werten, die bei gesunden erwachsenen Probanden bestimmt wurden; dies bestätigt die empfohlene Dosis von 2 mg/m².

In einer anderen Studie wurden die mittleren Serumkonzentrations-Zeit-Kurven für die Gesamtmenge und für die freie Fraktion von Mifamurtid an 14 Patienten ermittelt. Die nach der ersten Mifamurtid-Infusion gefundene Kurve war nahezu deckungsgleich mit der 11 oder 12 Wochen später nach der letzten Infusion gefundenen, und auch die

mittlere AUC für das freie Mifamurtid war nach der ersten und der letzten Infusion vergleichbar. Aus diesen Daten geht hervor, dass es weder in Bezug auf die Gesamtkonzentration noch auf die freie Fraktion zu einer Kumulation von Mifamurtid im Verlauf der Behandlungsdauer kommt.

Sechs Stunden nach der Injektion von radioaktiv markierten Liposomen mit 1 mg Mifamurtid wurde Radioaktivität in Leber, Milz, Nasopharynx und Schilddrüse sowie in geringerem Ausmaß auch in der Lunge nachgewiesen. Die Liposomen wurden von Zellen des retikuloendothelialen Systems phagozytiert. Bei zwei der vier Patienten mit Lungenmetastasen fand sich die Radioaktivität im Bereich der Lungenmetastasen.

Der Metabolismus von liposomalem MTP-PE wurde beim Menschen nicht untersucht.

Nach Injektion radioaktiv markierter Liposomen, die Mifamurtid enthielten, war die mittlere Halbwertszeit des radioaktiven Materials biphasisch und umfasste eine α -Phase mit einer Halbwertszeit von etwa 15 Minuten sowie eine terminale Halbwertszeit von etwa 18 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 4 mg Mifamurtid nach einer 1-stündigen intravenösen Infusion wurde bei erwachsenen Probanden mit leichter ($n=9$) oder mittelschwerer ($n=8$) Nierenfunktionsstörung und bei gesunden, in Alter, Geschlecht und Gewicht entsprechenden, Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion ($n=16$) untersucht. Es gab keine Auswirkungen von leichter ($50 \text{ ml/min} \leq \text{Cl}_{Kr} \leq 80 \text{ ml/min}$) oder mittelschwerer ($30 \text{ ml/min} \leq \text{Cl}_{Kr} < 50 \text{ ml/min}$) Niereninsuffizienz auf die Clearance des Gesamt-MTP-PE, im Vergleich zu der, die bei gesunden erwachsenen Probanden mit normaler Nierenfunktion ($\text{Cl}_{Kr} > 80 \text{ ml/min}$) beobachtet wurde. Darüber hinaus war die systemische Exposition (AUC_{inf}) des freien (nicht-Liposom-gebundenen) MTP-PE bei leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz ähnlich der, die bei gesunden erwachsenen Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurde.

Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 4 mg Mifamurtid nach einer 1-stündigen intravenösen Infusion wurde bei erwachsenen Probanden mit leichter (Child-Pugh Klasse A; $n=9$) oder mittelschwerer (Child-Pugh Klasse B; $n=8$) Leberfunktionsstörung und bei gesunden, in Alter, Geschlecht und Gewicht entsprechenden, Erwachsenen mit normaler Leberfunktion ($n=19$) untersucht. Es gab keine Auswirkungen von leichter Leberfunktionsstörung auf die systemische Exposition (AUC_{inf}) des Gesamt-MTP-PE. Mittelschwere Leberfunktionsstörungen führten zu einem kleinen Anstieg der AUC_{inf} des Gesamt-MTP-PE, das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte basierend auf der Methode der kleinsten Quadrate (ausgedrückt in %) für mittelschwere Leberfunktionsstörungen in Bezug auf die entsprechende Gruppe mit norma-

ler Leberfunktion betrug 119 % (90 % Kl: 94,1 % – 151 %).

Die pharmakokinetische Variabilität war in der Gruppe mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung größer (Variationskoeffizient der systemischen Exposition $[AUC_{inf}]$ betrug 50 % gegenüber <30 % in den anderen Gruppen).

Bei leichter Leberfunktionsstörung betrugen die mittleren Halbwertszeiten des gesamten und freien MTP-PE 2,02 Stunden bzw. 1,99 Stunden und waren vergleichbar mit denen bei Probanden mit normaler Leberfunktion (2,15 Stunden bzw. 2,26 Stunden). Bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung betrugen die mittleren Halbwertszeiten des gesamten und freien MTP-PE 3,21 Stunden bzw. 3,15 Stunden. Darüber hinaus war die mittlere Plasma AUC_{inf} (geometrisches Mittel) des freien (nicht-Liposom-gebundenen) MTP-PE bei leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung 47 % höher als die korrespondierenden Werte der entsprechenden Gruppen mit normaler Leberfunktion. Diese Unterschiede wurden als nicht klinisch relevant erachtet, da die maximal tolerierte Dosis (4–6 mg/m²) von Mifamurtid das 2–3-fache der empfohlenen Dosis (2 mg/m²) beträgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In empfindlichen Spezies (Kaninchen und Hunde) betrug die höchste Tagesdosis, die keine Nebenwirkungen hervorrief, 0,1 mg/kg (entsprechend 1,2 bzw. 2 mg/m²) liposomales Mifamurtid. Dieser *No-Adverse-Effect-Level* (NOAEL) bei Tieren entspricht in etwa der für Mifamurtid empfohlenen Dosis von 2 mg/m² beim Menschen.

Daten aus einer 6-monatigen Studie an Hunden, die täglich eine intravenöse Injektion von bis zu 0,5 mg/kg (10 mg/m²) Mifamurtid erhielten, zeigten gegenüber der empfohlenen klinischen Dosis beim Menschen einen, zur kumulativen Exposition, 8- bis 19-fachen Sicherheitsabstand in Bezug auf die ersichtliche Toxizität. Die wesentlichen toxischen Wirkungen, die unter diesen hohen Tages- und kumulativen Dosen auftraten, stellten in der Hauptsache übersteigerte pharmakologische Wirkungen von Mifamurtid dar und umfassten Pyrexie, Zeichen einer starken Entzündungsreaktion wie Synovitis, Bronchopneumonie und Perikarditis sowie entzündliche Nekrosen in Leber und Knochenmark. Daneben wurden folgende Ereignisse beobachtet: Blutungen und verlängerte Gerinnungszeiten, Infarkte, morphologische Wandveränderungen in kleinen Arterien, Ödeme und Stauungen im Zentralnervensystem, geringfügige kardiale Wirkungen sowie leichte Hyponatriämie. Mifamurtid war nicht mutagen und verursachte keine teratogenen Wirkungen bei Ratten und Kaninchen. Embryotoxische Wirkungen traten nur in maternal toxischen Dosierungen auf.

Die Ergebnisse der Studien zur allgemeinen Toxizität lassen nicht auf schädliche Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane schließen. Gezielte Studien zur Reproduktionsfähigkeit, perinatalen Toxizität oder Karzinogenität wurden jedoch nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

2-Oleoyl-1-palmitoyl-sn-glycero(3)phosphocholin (POPC)
 1,2-Dioleoyl-sn-glycero(3)-L-phosphoserin, Mononatriumsalz (OOPS)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver in der ungeöffneten Durchstechflasche:
 30 Monate

Rekonstituierte Suspension:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei bis zu 25 °C für 6 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht wird eine sofortige Verwendung empfohlen. Falls diese nach Anbruch nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der rekonstituierten, gefilterten und verdünnten Lösung verantwortlich, die 6 Stunden bei 25 °C nicht überschreiten darf. Die Lösung nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
 Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit grauem Butylgummistopfen, Aluminiumbördelring und Flip-Off-Kunststoffschnappdeckel; sie enthält 4 mg Mifamurtid.

Jede Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche sowie einen apyrogenen, sterilen Einmalfilter für MEPACT in einer PVC-Blisterpackung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution, Filtration über den beiliegenden Filter und Verdünnung von MEPACT müssen unter aseptischen Kautelen vorgenommen werden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird mit 50 ml isotonomischer Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion rekonstituiert. Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension in der Durchstechflasche 0,08 mg Mifamurtid. Die der berechneten Dosis entsprechende Menge der rekonstituierten Suspension wird entsprechend den nachfolgend beschriebenen Einzelschritten über den beigegefügt Filter aufgezogen und mit weiteren 50 ml isotonomischer Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion verdünnt.

Hinweise zur Zubereitung von MEPACT zur intravenösen Infusion

Beiliegende Materialien je Packung –

- MEPACT Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates (Durchstechflasche)
- Filter für MEPACT

Weitere erforderliche Materialien, die nicht beiliegen –

- Isotonische Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion, 100 ml Beutel
- Sterile Einmalspritze 60 ml oder 100 ml mit Luer-Anschluss
- Zwei mittelstarke (18G) sterile Injektionsnadeln

Es wird empfohlen, die Rekonstitution der liposomalen Suspension in einer Laminar-Flow-Kabine mit sterilen Handschuhen und unter aseptischen Kautelen vorzunehmen.

Das gefriergetrocknete Pulver sollte vor der Rekonstitution, Filtration mit dem beigegefügt Filter und Verdünnung eine Temperatur von etwa 20 °C – 25 °C annehmen. Dies ist nach etwa 30 Minuten der Fall.

1. Den Schnappdeckel der Durchstechflasche entfernen und Stopfen mit Alkoholtupfer reinigen.
2. Den Filter aus der Blisterpackung entnehmen, und den Dorn des Filters nach Abziehen der Kappe fest durch das Septum der Durchstechflasche stechen, bis der Filter aufsitzt. Die Kappe auf dem Luer-Anschluss des Filters sollte noch nicht abgezogen werden.
3. Einen Beutel mit 100 ml isotonomischer Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion, Nadel und Spritze bereitlegen (nicht in der Packung enthalten).
4. Vorgesehene Einstichstelle des Beutels mit der isotomischen Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion mit einem Alkoholtupfer abwischen.
5. 50 ml isotomische Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion mit Nadel und Spritze aus dem Beutel aufziehen.
6. Nadel von der Spritze abziehen, Kappe am Luer-Anschluss des Filters öffnen und Spritze auf den Luer-Anschluss des Filters aufsetzen (Abb. 1).



Abbildung 1

7. Isotonische Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion durch festen Druck auf den Spritzenkolben langsam in die Durchstechflasche geben. **Filter und Spritze nicht aus der Durchstechflasche ziehen.**

MEPACT 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates



8. Durchstechflasche etwa eine Minute lang ruhig stehen lassen, damit die Trockensubstanz vollständig durchfeuchtet wird.

9. **Anschließend Durchstechflasche mit aufgesetztem Filter und Spritze eine Minute lang kräftig schütteln.** Dadurch kommt es zur spontanen Ausbildung der Liposomen (Abb. 2).



Abbildung 2

10. Durchstechflasche über Kopf drehen und die gewünschte Dosis durch langsames Zurückziehen des Spritzenkolbens aufziehen (Abb. 3). Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,08 mg Mifamurtid. Das aufzuziehende Volumen je Dosis wird folgendermaßen berechnet:

Aufzuziehendes Volumen = $[12,5 \times \text{berechnete Dosis (mg)}]$ ml

Der Einfachheit halber zeigt die folgende Tabelle einige Übereinstimmungen:

Dosis	Volumen
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Abbildung 3

11. Gefüllte Spritze vom Filter abziehen und eine frische Nadel aufsetzen. Vorgesehene Injektionsstelle am Beutel mit einem Alkoholtupfer abwischen und die Suspension aus der Spritze in den Originalbeutel mit der restlichen isotonischen Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion injizieren (Abb. 4).



Abbildung 4

12. Lösung durch vorsichtiges Schwenken des Beutels durchmischen.
13. Patientenangaben, Datum und Uhrzeit auf dem Etikett des Beutels mit der rekonstituierten, filtrierten und verdünnten liposomalen Suspension vermerken.
14. Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei Raumtemperatur (etwa 20 °C – 25 °C) für 6 Stunden nachgewiesen.
15. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Suspension sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 6 Stunden Raumtemperatur nicht überschreiten sollte.
16. Die liposomale Suspension wird über einen Zeitraum von etwa einer Stunde infundiert.

Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda France SAS
Immeuble Pacific
11 – 13 cours Valmy
92800 Puteaux
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/502/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. März 2009

Datum der Verlängerung der Zulassung:
12. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800 8253325
Telefax: 0800 8253329
E-Mail: medinfo@takeda.de

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Art.-Nr. 1107100297

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin