

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MEPACT 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion

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 für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

Weißer bis weißgrauer 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.

Besondere Patientengruppen

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. Allerdings 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

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

MEPACT wird 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 des Arzneimittels 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 Neutro-

penie 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.

MEPACT enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit.

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 sich jedoch keine Hinweise auf

**MEPACT 4 mg
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion**



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 (hochdosiertes Methotrexat, 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

MEPACT hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit und Verschwommensehen haben sich als sehr häufige oder häufige unerwünschte Nebenwirkungen einer Behandlung mit Mifamurtid erwiesen.

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 sind Schüttelfrost, Fieber, Müdigkeit, Übelkeit, Tachykardie und Kopfschmerzen. Es wird davon ausgegangen, dass viele der sehr häufigen Nebenwirkungen (siehe die folgende tabellarische Zusammenfassung) im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Mifamurtid stehen (siehe Tabelle 1 auf Seite 3). In der Mehrzahl der Fälle wurden die Ereignisse als leicht- oder mittelgradig beschrieben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100 < 1/10$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). 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 Inzidenz maligner Knochenmarkerkrankungen (akute myeloische Leukämie, myelodysplastische Syndrome) bei Patienten unter MEPACT 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 Anwendung von MEPACT 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 MEPACT 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 (neo)adjuvanten Induktions- und/oder (adjuvanten) Erhaltungsschemotherapieregimes.

Herz- und Gefäßkrankungen

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 Tachypnoe (13 %) wurden sehr häufig beschrieben. In einer Phase-II-Studie entwickelten 2 Patienten mit vorbestehendem Asthma bronchiale unter Behandlung mit MEPACT 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 vermehrte Schwitzen (11 %) unter Behandlung mit Mifamurtid beschrieben.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen

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 Allge-



Tabelle 1. Nebenwirkungen

| Systemorganklasse | Häufigkeits-kategorie | Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung) |
|--|-----------------------|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Häufig | Sepsis, Zellulitis, Nasopharyngitis, Katheterinfektion, Infektion des oberen Atemtrakts, Harnwegsinfektion, Pharyngitis, <i>Herpes-simplex</i> -Infektion |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | Häufig | Tumorschmerzen |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems | 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 | Drehschwindel, Tinnitus, Hörstörungen |
| Herzkrankungen | Sehr häufig | Tachykardie |
| | Häufig | Zyanose, Palpitationen |
| | Nicht bekannt | Perikarderguss |
| Gefäßerkrankungen | Sehr häufig | Hypertonie, Hypotonie |
| | Häufig | Phlebitis, Hitzewallungen, Blässe |
| 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 Unterhaut-zellgewebes | Sehr häufig | vermehrtes Schwitzen |
| | Häufig | Hautausschlag, Juckreiz, Erythem, Haarausfall, trockene Haut |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 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 |

meinsymptome 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, Fie-

ber, 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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 Kortikoide) 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 Muramyl-dipeptid (MDP), dem kleinsten natürlich vorkommenden immunstimulierenden Bestandteil der Zellwand von *Mycobacterium sp.* MTP-PE hat ähnliche immunstimulierende Eigenschaften wie das natürliche MDP. 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* 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).

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) ein signifikant erhöhtes Gesamtüberleben nach 6 Jahren

sowie eine relative Reduktion des Sterberisikos von 28 % erzielt ($p = 0,0313$; Hazard Ratio (HR) = 0,72 [95 %-Konfidenzintervall (KI) = 0,53; 0,97]).

Kinder und Jugendliche

Auf der Grundlage der Prävalenz der Erkrankung wurden Kinder und junge Erwachsene in der Zulassungsstudie untersucht. Es gibt jedoch keine speziellen Teilmengenanalysen zur Wirksamkeit bei Patienten unter 18 Jahren und ≥ 18 Jahren.

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 mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) betrug im Mittel $17,0 \pm 4,86$ h \times nM, C_{max} (Höchstkonzentration) lag bei $15,7 \pm 3,72$ 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 ($50 \text{ ml/min} \leq \text{Kreatinin-Clearance [ClCr]} \leq 80 \text{ ml/min}$) oder mittelschwerer ($30 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} < 50 \text{ ml/min}$) Niereninsuffizienz auf die Clearance des Gesamt-MTP-PE, im Vergleich zu der, die bei gesunden erwachsenen Probanden mit normaler Nierenfunktion ($\text{ClCr} > 80 \text{ ml/min}$) beobachtet wurde. Darüber hinaus war die systemische Exposition AUC von Null bis unendlich (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 normaler Leberfunktion betrug 119 % (90 % Konfidenzintervall [KI]: 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, zeigen 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-phospho-L-serin-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:
3 Jahre

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 nach Anbruch nicht sofort verwendet, darf die rekonstituierte, gefilterte und verdünnte Lösung nicht länger als 6 Stunden bei 25 °C vor der Benutzung der rekonstituierten Lösung aufbewahrt werden. Die Lö-

sung 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 1 Durchstechflasche sowie 1 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 vor der Anwendung 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.

Die rekonstituierte, filtrierte und verdünnte Infusionssuspension ist eine homogene, weiße bis weißgraue, undurchsichtige liposomale Suspension, ohne sichtbare Partikel und ohne Schaum oder Lipidklumpen.

Hinweise zur Zubereitung von MEPACT zur intravenösen Infusion

Beiliegende Materialien je Packung:

- MEPACT Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Durchstechflasche).
- Filter für MEPACT.

Weitere erforderliche Materialien, die nicht beiliegen:

- Isotonische Natriumchloridlösung 0,9% (9 mg/ml) zur Injektion, 100 ml-Beutel.
- 1 sterile Einmalspritze 60 ml oder 100 ml mit Luer-Anschluss.
- 2 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 isotonomischen Natriumchloridlösung 0,9% (9 mg/ml) zur Injektion mit einem Alkoholtupfer abwischen.
5. 50 ml isotonische 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.**
8. Durchstechflasche etwa 1 Minute lang ruhig stehen lassen, damit die Trockensubstanz vollständig durchfeuchtet wird.
9. **Anschließend Durchstechflasche mit aufgesetztem Filter und Spritze 1 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:

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

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, filtrierte und verdünnte liposomale 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. Aufgrund der liposomalen Natur des Produkts wird die Verwendung eines Infusionssets mit vorgeordnetem Filter während der Verabreichung nicht empfohlen.

17. Die liposomale Suspension wird über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde infundiert.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
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 letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Telefon: +49 (0)800 8253325
Telefax: +49 (0)800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar

Art.-Nr. 1107102954

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt