

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 Tumorresektion. 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 Tumorresektion 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. 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 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 beigelegten Filter filtriert und anschließend weiterverdünnt werden. Die rekonstruierte, 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 beigelegten 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 beigelegten 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 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, Tachychardie 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). 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die unter MEPACT bei $\geq 1/100$ Patienten auftreten

Systemorganklasse	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 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
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

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 (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 Tachypnoe (13 %) wurden sehr häufig beschrieben. In einer Phase-II-Studie entwickelten zwei 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 vermehrtes Schwitzen (11 %) unter Behandlung mit Mifamurtid beschrieben.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebsserkrankungen

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 Sudieneinschluss hohe Kreatininwerte aufwies, unter Anwendung von Mirfutamid 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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 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 Muramyldipeptid (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·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 ($50 \text{ mL/min} \leq \text{Cl}_{\text{Kr}} \leq 80 \text{ mL/min}$) oder mittelschwerer ($30 \text{ mL/min} \leq \text{Cl}_{\text{Kr}} < 50 \text{ mL/min}$) Niereninsuffizienz auf die Clearance des Gesamt-MTP-PE, im Vergleich zu der, die bei gesunden erwachsenen Probanden mit normaler Nierenfunktion ($\text{Cl}_{\text{Kr}} > 80 \text{ mL/min}$) 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 normaler Leberfunktion betrug 119 % (90 % 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 betragen 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 betragen 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 (46 mg/m^2) von Mifamurtid das 2 - 3 fache der empfohlenen Dosis (2 mg/m^2) beträgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Daten aus einer 6-monatigen Studie an Hunden, die täglich eine intravenöse Injektion von bis zu $0,5 \text{ mg/kg}$ (10 mg/m^2) 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

pharmakologischen 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 isotonischer 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 beigefügten Filter aufgezogen und mit weiteren 50 ml isotonischer 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 beigefügten 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 isotonischer Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion, Nadel und Spritze bereitlegen (nicht in der Packung enthalten).
4. Vorgesehene Einstichstelle des Beutels mit der isotonischen Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion mit einem Alkoholtupfer abwischen.
5. 50 ml isotonischer 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 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:

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

Der Einfachheit halber zeigt die folgende Tabelle einige Übereinstimmungen:

<u>Dosis</u>	<u>Volumen</u>
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:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE ODER DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MEPACT 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates
Mifamurtid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 4 mg Mifamurtid. Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension in der Durchstechflasche 0,08 mg Mifamurtid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates
Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 steriler Filter für MEPACT.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution, Filtration über den beigegefügt Filter und Weiterverdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/502/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MEPACT 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates
Mifamurtid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 4 mg Mifamurtid. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension in der Durchstechflasche 0,08 mg Mifamurtid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates
4 mg Mifamurtid

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution, Filtration über den beigegefügt Filter und Weiterverdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/502/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

MEPACT 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates Mifamurtid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist MEPACT und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von MEPACT beachten?
3. Wie ist MEPACT anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist MEPACT aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist MEPACT und wofür wird es angewendet?

MEPACT enthält den Wirkstoff Mifamurtid, der einem Bestandteil aus der Zellwand bestimmter Bakterien ähnelt. Es regt Ihr Immunsystem dazu an, Ihrem Körper bei der Abtötung von Krebszellen zu helfen.

MEPACT wird zur Behandlung des Osteosarkoms (Knochenkrebs) bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (zwischen 2 und 30 Jahren) angewendet. Nachdem zunächst der Tumor durch eine Operation entfernt wurde, wird es zusammen mit einer Chemotherapie eingesetzt, um verbliebene Krebszellen abzutöten und damit das Risiko für ein erneutes Krebswachstum zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von MEPACT beachten?

MEPACT darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mifamurtid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie mit Arzneimitteln, die Ciclosporin oder Tacrolimus enthalten, oder mit nicht-steroidalen Entzündungsmitteln (NSAIDs) in hoher Dosis behandelt werden (siehe unten „Bei Anwendung von MEPACT mit anderen Arzneimitteln“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie MEPACT anwenden:

- wenn Sie Herz- oder Gefäßkrankheiten haben oder hatten, wie z. B. Blutgerinnsel (Thrombose), Blutungen (Hämorrhagie) oder Blutgefäßentzündung (Vaskulitis). Sie müssen in diesem Fall während der Behandlung mit MEPACT häufiger überwacht werden. Wenn Sie anhaltende oder zunehmende Beschwerden bekommen, sollten Sie Ihren Arzt informieren, da die Behandlung mit MEPACT dann möglicherweise aufgeschoben oder abgebrochen werden muss.
- wenn Sie Asthma oder andere Atembeschwerden haben oder hatten. Vor der Anwendung von MEPACT sollten Sie mit Ihrem Arzt absprechen, ob Sie während der Behandlung mit MEPACT vorsichtshalber ein Asthmamittel verwenden sollten.

- wenn Sie eine Entzündung oder eine Autoimmunerkrankung haben oder hatten, oder wenn Sie mit Kortisonpräparaten oder anderen Arzneimitteln, die möglicherweise Ihr Immunsystem beeinflussen, behandelt werden.
- wenn Sie allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Atemnot und hohen Blutdruck auf jegliche Arzneimittel haben. Wenn Ihre Symptome sich verschlechtern, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen, da diese durch MEPACT verursacht worden sein können.
- wenn Sie Magenbeschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit haben. Wenn sich Ihre Beschwerden verstärken, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen, da diese durch MEPACT verursacht worden sein können, wenn es zusammen mit einer Chemotherapie eingesetzt wird.
- wenn Sie Schüttelfrost oder Zittern entwickeln, oder Sie sich warm fühlen, sollten Sie Ihre Temperatur messen, da Sie Fieber haben könnten. Fieber in Verbindung mit einer niedrigen Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) kann ein Zeichen für eine schwere Infektion sein.

Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf Nebenwirkungen, die während der Anwendung dieses Arzneimittels auftreten können, werden in Abschnitt 4. genannt.

Kinder und Jugendliche

Kindern unter 2 Jahren darf dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden, weil es keine Informationen darüber gibt, wie sicher und zuverlässig das Arzneimittel in dieser Altersklasse ist.

Anwendung von MEPACT zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich eingenommen/angewendet haben, oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Besonders wichtig ist dies für Arzneimittel, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Ciclosporin oder Tacrolimus (Arzneimittel, die nach einer Transplantation verwendet werden, um die Abstoßung des verpflanzten Organs zu verhindern) oder andere Arzneimittel, die das Immunsystem unterdrücken z. B. zur Behandlung der Hautkrankheit Psoriasis).
- nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) wie z. B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Diclofenac, die zur Behandlung von Kopfschmerzen, Fieber oder Schmerzen eingesetzt werden. Sie dürfen MEPACT nicht zusammen mit hohen Dosen von NSAID verwenden.
- Kortisonpräparate (zur Behandlung von Entzündungen, Allergien oder Asthma). Die regelmäßige Einnahme/Anwendung von Kortisonpräparaten sollte während der Behandlung mit MEPACT vermieden werden, da diese die Wirkweise des Arzneimittels beeinflussen.

Es wird empfohlen, MEPACT und Doxorubicin (oder andere Arzneimittel) zu getrennten Zeiten anzuwenden, wenn sie innerhalb eines Chemotherapie-Zyklus angewendet werden sollen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Für MEPACT liegen keine Untersuchungen an Schwangeren vor. Daher sollte MEPACT nicht bei schwangeren Frauen und Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, eingesetzt werden. Sie sollten also immer eine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, solange Sie mit MEPACT behandelt werden. Informieren Sie bitte unbedingt Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Es ist nicht bekannt, ob MEPACT in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen, sollten Sie mit Ihrem Arzt darüber sprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige sehr häufige und häufige Nebenwirkungen der Behandlung mit MEPACT (wie z. B. Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit und Verschwommensehen) können Ihre Fähigkeit zum Autofahren und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

3. Wie ist MEPACT anzuwenden?

Dosis und Behandlungsdauer

MEPACT wird ausschließlich unter der Aufsicht eines Facharztes verabreicht. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit dem Arzt an. Fragen Sie beim Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Eine Dosis von MEPACT entspricht 2 mg Mifamurtid/m² Körperoberfläche. Sie erhalten diese Dosis in den ersten 12 Wochen zweimal wöchentlich (im Abstand von jeweils mindestens 3 Tagen), danach einmal wöchentlich für weitere 24 Wochen.

Der Zeitplan für Ihre Behandlung mit MEPACT kann an den Terminplan Ihrer Chemotherapie angepasst werden. Es ist jedoch nicht notwendig, die Anwendung von MEPACT zu unterbrechen, wenn Ihre Chemotherapie einmal aufgeschoben wird. Sie sollten 36 Wochen (9 Monate) ohne Unterbrechung mit MEPACT behandelt werden.

Wie MEPACT gegeben wird

Das gefriergetrocknete Pulver muss zu einer Suspension aufgelöst, anschließend über den beiliegenden Filter filtriert und vor Gebrauch noch einmal verdünnt werden. Dann wird MEPACT über einen Zeitraum von ungefähr einer Stunde direkt in Ihre Vene (intravenös) infundiert. Ihr Arzt oder eine Pflegekraft nimmt die Infusion vor und überwacht Sie auch während dieser Zeit. Sie müssen für die Infusion mit MEPACT nicht stationär aufgenommen werden. Sie können es auch ambulant erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von MEPACT angewendet haben, als Sie sollten

In einem solchen Fall können stärkere Nebenwirkungen auftreten, einschließlich Fieber, Frösteln, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Blutdruckanstieg oder -abfall. Im Falle einer solchen Überdosierung wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus.

Wenn Sie die Anwendung von MEPACT abbrechen

Sie sollten die Behandlung mit MEPACT nicht beenden bevor der Behandlungszyklus abgeschlossen ist, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann MEPACT Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Patienten leiden an Schüttelfrost, Fieber und Müdigkeit insbesondere während der ersten Verabreichung von MEPACT. Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise leicht bis mittelstark ausgeprägt und vorübergehend und können im Allgemeinen vom Arzt behandelt werden, z. B. mit Paracetamol bei Fieber.

Die Behandlung mit MEPACT verursacht häufig Magenbeschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust, wenn es mit Chemotherapeutika verabreicht wird.

Wenden Sie sich bitte **sofort** an Ihren Arzt,

- wenn Sie nach Ihrer MEPACT-Infusion mehr als 8 Stunden lang anhaltendes Fieber oder Schüttelfrost haben, da dies ein Zeichen einer Infektion sein kann, oder

- wenn Sie einen Hautausschlag bekommen oder unter Atemproblemen (mit Atemnot) leiden oder
- wenn bei Ihnen Magenbeschwerden auftreten.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber, Zittern/Frösteln, Schwäche, Müdigkeit oder allgemeines Unwohlsein
- Übelkeit/Erbrechen, Durchfall oder Verstopfung
- Kopfschmerzen oder Benommenheit
- schneller Herzschlag
- erhöhter oder erniedrigter Blutdruck
- Appetitlosigkeit
- vermehrtes Schwitzen
- Schmerzen, einschließlich allgemeine Schmerzen, Schmerzen in Muskeln und/oder Gelenken und Schmerzen im Rücken, Brustkorb, Bauch, Armen oder Beinen
- Husten, erschwerte Atmung oder schnelle Atmung
- verringerte Körpertemperatur
- verringerte Zahl von roten Blutzellen

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- bläuliche Verfärbung z. B. von Haut oder Zahnfleisch, die durch einen Mangel an Sauerstoff hervorgerufen wird
- merkliche Zunahme der Pulsfrequenz oder der Stärke des Herzschlags
- Schwellungen in Armen oder Beinen oder andere Schwellungen
- Missempfindungen in der Brust
- Magenverstimmung, verminderter Appetit oder Gewichtsabnahme
- Rötung, Schwellung, Infektion oder andere Lokalreaktionen an der Injektionsstelle oder Kathetereinstichstelle
- Hautausschlag oder Rötung, Hautentzündung, Juckreiz, trockene Haut, Hautblässe oder vorübergehende Hautrötung
- Entzündung von Haut, Sehnen, Muskeln oder anderen Stützgeweben des Körpers
- Venenentzündung
- Schmerzen im Oberbauch oder in der Brustwand, Blähungen oder Bauchschmerzen
- andere Schmerzen, einschließlich Nacken-, Schulter- oder Rachenschmerzen
- Muskelkrämpfe oder -steifheit
- Kältegefühl
- Müdigkeit, Benommenheit oder Schläfrigkeit
- brennendes, stechendes/kribbelndes Gefühl oder verringertes Gefühl der Haut
- unwillkürliche zitternde/schüttelnde Bewegungen
- Wasserverlust des Körpers
- Schleimhautentzündung
- Nasen-, Rachen- oder Nebenhöhlenschleimhautschwellung oder -entzündung
- Infektionen der oberen Atemwege (z. B. Erkältung) oder der Harnorgane (z. B. Blasenentzündung)
- allgemeine (den ganzen Körper betreffende) Infektion
- Herpes simplex-(Virus-)Infektion
- Husten mit Auswurf, Atemnot, Kurzatmigkeit bei Anstrengung oder Zunahme einer bestehenden Kurzatmigkeit
- Bluterbrechen oder Nasenbluten
- Flüssigkeitsansammlung im Rippenfell
- Blut im Urin, Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Wasserlassen oder häufiges Wasserlassen
- Schlafstörungen, Depressionen, Angst oder Verwirrtheit
- Benommenheit
- Ohrgeräusche
- Verschwommensehen
- Haarausfall

- beschwerliche, schmerzhafte Menstruation
- Hörstörungen
- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen mit oder ohne Fieber, niedrige Anzahl an Blutplättchen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist MEPACT aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen MEPACT nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zubereitete Suspension

Sobald das Arzneimittel mit einer isotonischen Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) aufgelöst (rekonstituiert) wurde, sollte es bei Raumtemperatur (ca. 20 – 25 °C) gelagert und innerhalb von 6 Stunden verbraucht werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was MEPACT enthält

- Der Wirkstoff ist Mifamurtid. Jede Durchstechflasche enthält 4 mg Mifamurtid. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 0,08 mg Mifamurtid.
- Die sonstigen Bestandteile sind 2-Oleoyl-1-palmitoyl-sn-glycero(3)phosphocholin (POPC), 1,2-Dioleoyl-sn-glycero(3)-L-phosphoserin, Mononatriumsalz (OOPS).

Wie MEPACT aussieht und Inhalt der Packung

MEPACT ist ein weißer/s bis rohweißer/s, homogener/s Kuchen oder Pulver zur Herstellung eines Infusionsdispersionskonzentrates.

MEPACT wird in einem Umkarton geliefert, der Folgendes enthält:

- Eine 50 ml-Durchstechflasche mit einem grauen Butylgummistopfen, Aluminiumsiegelverschluss und Flip-Off-Kunststoffschnappdeckel
- Einen latexfreien sterilen Filter für MEPACT in einer Blisterpackung

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Zubereitung von MEPACT zur intravenösen Infusion*Beiliegende Materialien je Packung –*

- 1 Durchstechflasche MEPACT (Mifarmutid)
- 1 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 isotonischer Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion, Nadel und Spritze bereitlegen (nicht in der Packung enthalten).
4. Vorgesehene Einstichstelle des Beutels mit der isotonischen 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 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:

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

Der Einfachheit halber zeigt die folgende Tabelle einige Übereinstimmungen:

<u>Dosis</u>	<u>Volumen</u>
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.

Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen.