

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕРАСТ 4 mg прах за концентрат за инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 4 mg мифамуртид (mifamurtide)*.

След реконституиране всеки ml от суспензията във флакона съдържа 0,08 mg мифамуртид.

*изцяло синтетичен аналог на компонент от клетъчната стена на *Mycobacterium sp.*

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионна дисперсия

Бяла до почти бяла хомогенна компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

МЕРАСТ е показан за терапия на високостепенен резектабилен неметастатичен остеосарком след макроскопски цялостна хирургическа резекция при деца, юноши и млади пациенти. Прилага се в комбинация със следоперативна полихимиотерапия. Оценката на безопасността и ефикасността е извършена в хода на проучвания с участието на пациенти на възраст от 2 до 30 години към датата на поставяне на първоначалната диагноза (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с мифамуртид трябва да започне и да се провежда под наблюдението на лекари специалисти с опит в диагностиката и лечението на остеосарком.

Дозировка

Препоръчителната доза мифамуртид при всички пациенти е 2 mg/m² телесна повърхност. Трябва да се прилага като адювантна терапия след резекция: два пъти седмично с интервал от най-малко 3 дни в продължение на 12 седмици, последвани от едноседмични курсове в продължение на още 24 седмици - общо 48 инфузии в продължение на 36 седмици.

Специални популации

Възрастни > 30 години

Никой от пациентите, лекувани в хода на проучванията при остеосарком, не е бил на възраст 65 години или повече, а в рандомизираното проучване фаза III са включени само пациенти на възраст до 30 години. Следователно няма достатъчно данни, за да се препоръча употребата на МЕРАСТ при пациенти на възраст > 30 години.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Лекото до умерено бъбречно (креатининов клирънс (CrCL) \geq 30 ml/min) или чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А или В) нямат клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на мифамуртид; поради това не е необходимо коригиране на дозата при

тези пациенти. Въпреки това, тъй като вариабилността във фармакокинетиката на мифамуртид е по-голяма при пациенти с умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2), и данните за безопасност при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, се препоръчва повишено внимание, когато мифамуртид се прилага на пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Тъй като липсват фармакокинетични данни за мифамуртид при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане, се препоръчва повишено внимание, когато мифамуртид се прилага при тези пациенти. Препоръчва се непрекъснато наблюдение на бъбречната и чернодробна функция, ако мифамуртид се прилага и след края на химиотерапията до пълното завършване на терапевтичния цикъл.

Педиатрична популация < 2 години

Безопасността и ефикасността на мифамуртид при деца на възраст от 0 до 2 години не са проучвани. Липсват данни.

Начин на приложение

МЕРАСТ се прилага под формата на интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

МЕРАСТ **не трябва** да се прилага като болус инжекция.

За повече указания относно реконституирането, филтрирането с помощта на предоставения филтър и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременна употреба с циклоспорин или други инхибитори на калциневрина (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с високи дози нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, инхибитори на циклооксигеназата) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Респираторен дистрес

При пациенти с анамнестични данни за астма или друг вид хронична обструктивна белодробна болест трябва да се прецени необходимостта от въвеждане на бронходилататори с профилактична цел. Двама пациенти с предшестваща астма са развили лек до умерен респираторен дистрес, свързан с терапията (вж. точка 4.8). В случай на остра респираторна реакция прилагането на мифамуртид трябва да се преустанови и да се започне съответно лечение.

Неутропения

Приложението на мифамуртид се асоциира често с преходна неутропения, обикновено в случаите на едновременно приложение с химиотерапия. Епизодите на фебрилна неутропения трябва да се наблюдават и да се лекуват по подходящ начин. Мифамуртид може да се прилага в периодите на неутропения, но ако отново възникне повишена температура, свързана с лечението, наблюдението трябва да се засили. При задържане на повишената температура или студените тръпки повече от 8 часа след въвеждането на мифамуртид трябва да се направи оценка за възможен сепсис.

Възпалителна реакция

Мифамуртид се свързва, макар и нечесто, с признаци на изразена възпалителна реакция, включително перикардит и плеврит. Да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за аутоимунно, възпалително или друг вид колагенно заболяване. По време на приложението на мифамуртид пациентите трябва да се следят за поява на необичайни признаци или симптоми, като например артрит или синовит, които предполагат наличие на неконтролирани възпалителни реакции.

Сърдечносъдови нарушения

Пациенти с анамнестични данни за венозна тромбоза, васкулит или нестабилно сърдечносъдово заболяване трябва да се проследяват внимателно по време на приложението на мифамуртид. Ако симптомите персистират и се влошават, приложението трябва да се отложи или прекрати. При животни при много високи дози са наблюдавани кръвоизливи. При препоръчителната доза подобни прояви не се очакват, все пак обаче се препоръчва проследяване на показателите на кръвосъсирването след първата доза и още веднъж след въвеждане на още няколко дози.

Алергични реакции

В редки случаи терапията с мифамуртид се свързва с алергични реакции, включително обрив, задух и артериална хипертония степен 4 (вж. точка 4.8). Може да е трудно разграничаването на алергичните реакции от прекомерен възпалителен отговор, но пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на алергични реакции.

Стомашно-чревна токсичност

Гадене, повръщане и загуба на апетит са много чести нежелани реакции към мифамуртид (вж. точка 4.8). Стомашно-чревната токсичност може да се обостри, когато мифамуртид се прилага в съчетание с високи дози полихимиотерапия с увеличено прилагане на парентерално хранене.

МЕРАСТ съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Провеждани са ограничен брой проучвания за взаимодействието на мифамуртид с химиотерапия. Въпреки че тези проучвания не са достатъчни, за да се направи заключение, няма данни за повлияване на противотуморните ефекти на химиотерапията от мифамуртид и обратно.

Препоръчва се разделяне на времето на приложение на мифамуртид и доксорубицин или друг липофилен лекарствен продукт, ако са част от една и съща химиотерапевтична схема.

Едновременното приложение на мифамуртид с циклоспорин или други инхибитори на калциневрина е противопоказано поради предполагаемия ефект върху макрофагите на слезката и фагоцитозната функция на мононуклеарните клетки (вж. точка 4.3).

При *in vitro* проучвания е доказано, че високите дози НСПВС (инхибитори на циклооксигеназата) могат да блокират макрофагоактивиращия ефект на липозомния мифамуртид. Следователно употребата на високи дози НСПВС е противопоказана (вж. точка 4.3).

Тъй като мифамуртид действа чрез стимулиране на имунната система, продължителната или рутинна употреба на кортикостероиди по време на терапия с мифамуртид трябва да се избягва.

Проучванията *in vitro* за взаимодействията показват, че липозомният и нелипозомният мифамуртид не инхибират метаболитната активност на цитохром Р450 в препарат от сборни човешки чернодробни микрозомни. Липозомният и нелипозомният мифамуртид не индуцират метаболитната активност, нито транскрипцията на цитохром Р450 в първични култури от прясно изолирани човешки хепатоцити. Следователно не се очаква мифамуртид да оказва въздействие върху метаболизма на веществата, които се явяват субстрати на чернодробния цитохром Р450.

В хода на мащабно, контролирано, рандомизирано проучване с мифамуртид, използван при препоръчителната доза и схема, заедно с други лекарствени продукти с известна бъбречна (цисплатин, ифосфамид) или чернодробна (високи дози метотрексат, ифосфамид) токсичност, не се наблюдава обостряне на тази токсичност и не се налага корекция на дозата мифамуртид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на мифамуртид при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Мифамуртид не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали мифамуртид се екскретира в кърмата. Не е проучвана екскрецията на мифамуртид в млякото при животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с мифамуртид за жената.

Фертилитет

Не са провеждани специални проучвания за въздействието на мифамуртид върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

МЕРАСТ има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Замайване, световъртеж, умора и замъглено зрение са много чести или чести нежелани лекарствени реакции на терапията с мифамуртид.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Мифамуртид е проучен като самостоятелно средство при 248 пациенти с предимно напреднало злокачествено заболяване по време на клинични проучвания ранна фаза I и II, с едно рамо. Най-честите нежелани лекарствени реакции са втрисане, повишена температура, умора, гадене, тахикардия и главоболие. Голяма част от много често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, както се вижда на следната обобщаваща таблица, се считат за свързани с механизма на действие на мифамуртид (вж. таблица 1). Преобладаващата част от тези събития са съобщени като леки или умерени.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции се изброяват по системо-органен клас и честота. Групирането по честота се дефинира съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Категория по честота	Нежелана реакция (предпочитан термин)
Инфекции и инфестации	Чести	Сепсис, целулит, назофарингит, инфекция на мястото на катетъра, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, фарингит, инфекция с херпес симплекс вирус
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Ракова болка
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия
	Чести	Левкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, фебрилна неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Анорексия
	Чести	Дехидратация, хипокалиемия, намален апетит
Психични нарушения	Чести	Състояние на обърканост, депресия, безсъние, тревожност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие, замаяване
	Чести	Парестезия, хипоестезия, тремор, сомнолентност, летаргия
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Световъртеж, шум в ушите, загуба на слуха
Сърдечни нарушения	Много чести	Тахикардия
	Чести	Цианоза, сърцебиене
	С неизвестна честота	Перикарден излив
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония, хипотония
	Чести	Флебит, зачервяване, бледост

Системо-органен клас	Категория по честота	Нежелана реакция (предпочитан термин)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея, тахипнея, кашлица
	Чести	Плеврален излив, обострена диспнея, продуктивна кашлица, хемоптиза, хрипове, епистаксис, диспнея при усилие, конгестия на синусите, назална конгестия, фаринголарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане, диария, запек, абдоминална болка, гадене
	Чести	Болка в горната част на корема, диспепсия, раздуване на корема, болка в долната част на корема
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Болка в черния дроб
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Хиперхидроза
	Чести	Обрив, сърбеж, еритем, алопеция, суха кожа
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия, артралгия, болка в гърба, болка в крайниците
	Чести	Мускулни спазми, болка във врата, болка в слабините, болка в костите, болка в рамото, болка в гръдната стена, мускулно-скелетна скованост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Хематурия, дизурия, полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Дисменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Повишена температура, втрисане, умора, хипотермия, болка, неразположение, астения, гръдна болка
	Чести	Периферен оток, оток, възпаление на лигавиците, еритема на мястото на инфузията, реакция на мястото на инфузията, болка на мястото на катетъра, дискомфорт в гърдите, усещане за студ
Изследвания	Чести	Намалено тегло
Хирургически и медицински интервенции	Чести	Болка след интервенцията

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много често за случаи на анемия се съобщава при едновременно прилагане на мифамуртид с химиотерапевтични средства. При рандомизирано контролирано изпитване честотата на

възникване на злокачествено миелоидно заболяване (остра миелоидна левкоза/миелодиспластичен синдром) е еднаква с тази при пациенти на лечение с МЕРАСТ и химиотерапия, и при пациенти само на химиотерапия (приблизително 2,1%).

Нарушения на метаболизма и храненето

Много често при пациенти в късен стадий на раково заболяване се съобщава за анорексия (21%) в проучвания фаза I и II на мифамуртид.

Нарушения на нервната система

В съответствие с другите генерализирани симптоми, много чести нарушения на нервната система са главоболие (50%) и замаяване (17%). Един пациент в проучване фаза III е получил 2 епизода на припадък степен IV по време на изпитваното лечение с химиотерапия и мифамуртид. Вторият епизод е включвал множество grand mal припадъци в продължение на дни. Лечението с мифамуртид е продължено до края на проучването без повторение на припадъците.

Нарушения на ухото и лабиринта

Въпреки че загубата на слуха може да се дължи на ототоксична химиотерапия, напр. цисплатин, не е известно дали МЕРАСТ в съчетание с полихимиотерапия може да засили загубата на слуха.

Като цяло по-висок процент на обективна и субективна загуба на слух се наблюдава при пациенти, които са получавали МЕРАСТ и химиотерапия (съответно 12% и 4%) в проучването фаза III (вж. точка 5.1 за описание на проучването), в сравнение с тези, които са били само на химиотерапия (7% и 1%). Всички пациенти са получавали обща доза цисплатин 480 mg/m² като част от индукционната (неoadювантна) и/или поддържащата (адювантна) химиотерапевтична схема.

Сърдечни и съдови нарушения

При неконтролирани проучвания на мифамуртид много често се съобщава за лека до умерена тахикардия (50%), хипертония (26%) и хипотония (29%). При ранните проучвания е наблюдаван един сериозен инцидент на субакутна тромбоза, но при широкомащабно, рандомизирано, контролирано проучване няма сериозни сърдечни събития, свързани с мифамуртид (вж. точка 4.4).

Респираторни нарушения

Много често се съобщава за респираторни нарушения, включително и диспнея (21%), кашлица (18%) и тахипнея (13%), а 2 пациенти с предшестваща астма са развили лек до умерен респираторен дистрес, свързан с терапията с МЕРАСТ в хода на проучване фаза II.

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения се свързват често с приложението на мифамуртид, включително гадене (57%) и повръщане (44%) при около половината от пациентите, запек (17%), диария (13%) и коремни болки (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

В хода на неконтролирани проучвания при пациенти на терапия с мифамуртид много често се наблюдава хиперхидроза (11%).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

При пациенти на терапия с мифамуртид много често се съобщава за слаби болки, включително и болки в мускулите (31%), гърба (15%), крайниците (12%) и ставите (10%).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

По-голямата част от пациентите се оплакват от студени тръпки (89%), повишена температура (85%) и умора (53%). Оплакванията са обикновено леки до умерени, преходни по характер и обикновено се повлияват от палиативна терапия (напр. парацетамол при висока температура). Други генерализирани симптоми, обикновено също леки до умерени и много чести са хипотермия (23%), неразположение (13%), болки (15%), астения (13%) и болки в гърдите (11%). Оток, гръден дискомфорт, реакции на мястото на инфузията или катетъра и усещане за студ се съобщават по-рядко при тези пациенти и най-вече при злокачествено заболяване в късен стадий.

Изследвания

В проучване фаза II един пациент с остеосарком, с високо ниво на креатинин към момента на включване, е получил повишаване на стойностите на серумната урея и серумния креатинин, което се свързва с употребата на мифамуртид.

Нарушения на имунната система

В проучване фаза I е имало едно съобщение за тежка алергична реакция, настъпила след първата инфузия на мифамуртид при дозово ниво 6 mg/m^2 . Пациентът е получил треперене, студени тръпки, треска, гадене, повръщане, неконтролируема кашлица, недостиг на въздух, цианотични устни, замаяване, слабост, понижено кръвно налягане, тахикардия, повишено кръвно налягане и хипотермия, довели до прекъсване на проучването. В проучване фаза III също е имало едно съобщение за алергична реакция степен IV (повишено кръвно налягане), изискваща хоспитализация (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Максималната поносима доза в проучванията фаза I е $4\text{--}6 \text{ mg/m}^2$ с голяма вариабилност на нежеланите реакции. Признаците и симптомите, които са свързани с прилагането на по-високи дози и/или са дозолIMITИРАЩИ, не са животозастрашаващи и включват повишена температура, втрисане, умора, гадене, повръщане, главоболие и хипо- или хипертония.

Здрав възрастен доброволец, получил случайно единична доза от $6,96 \text{ mg}$ мифамуртид, е имал обратимо, свързано с лечението събитие ортостатична хипотония.

В случай на предозиране се препоръчва започване на подходящо поддържащо лечение. Поддържащите мерки трябва да се основават на практиката на лечебното заведение и клиничните симптоми на пациента. Като пример могат да бъдат посочени парацетамол за висока температура, студени тръпки и главоболие и антиеметични средства (но не стероидни) при гадене и повръщане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимуланти, други имуостимуланти, АТС код: L03AX15

Механизъм на действие

Мифамуртид (мурамилтрипептидфосфатидил етаноламин, МТР-РЕ) е изцяло синтетично производно на мурамил дипептида (MDP), най-малкият естествен имуностимулиращ компонент на клетъчната стена на *Mycobacterium sp.* Притежава сходни имуностимулиращи свойства с тези на естествения MDP. Мифамуртид е включен в липозоми, разработен специално за *in vivo* насочено действие към макрофагите чрез интравенозна инфузия.

МТР-РЕ е специфичен лиганд на NOD2, рецептор, който се открива предимно върху моноцитите, дендритните клетки и макрофагите. МТР-РЕ е мощен активатор на моноцитите и макрофагите. Активирането на човешките макрофаги от мифамуртид се свързва с отделянето на цитокини, включително и тумор-некротизиращ фактор (TNF- α), интерлевкин-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8, и IL-12 и адхезивни молекули, включително и свързания с лимфоцитната функция антиген-1 (LFA-1) и междуклетъчната адхезивна молекула-1 (ICAM-1). *In vitro* обработени човешки моноцити убиват алогенните и автоложните туморни клетки (включително меланом, тумор на яйчниците, карцином на дебелото черво и бъбрека), но не проявяват токсичност към нормалните клетки.

Приложението на мифамуртид *in vivo* води до инхибиране на туморния растеж при модели на белодробни метастази, кожен и чернодробен рак и фибросарком при мишки и плъхове. Доказано е значимо увеличаване на преживяемостта без рецидив на заболяването при лечението на остеосарком и хемангиосарком с мифамуртид като адювантна терапия при кучета. Точният механизъм, с помощта на който мифамуртид активира моноцитите и макрофагите и води до антитуморна активност при животни и хора, все още не е известен.

Клинична безопасност и ефикасност

Оценката на безопасността на липозомния мифамуртид е извършена върху повече от 700 пациенти с различни видове и стадии на раково заболяване и 21 здрави възрастни индивиди (вж. точка 4.8).

В хода на рандомизирано фаза III проучване, обхващащо 678 пациенти (във възрастовия интервал от 1,4 до 30,6 години) с новодиагностициран високостепенен резектабилен остеосарком, добавянето на адювантен мифамуртид към химиотерапията (с доксорубицин, цисплатин и метотрексат със или без ифосфамид) значително увеличава 6-годишната обща преживяемост и води до относително намаляване на риска от смъртен изход до 28% ($p = 0,0313$, коефициент на риск (HR) = 0,72 [95% доверителен интервал (CI): 0,53, 0,97]).

Педиатрична популация

Въз основа на разпространението на заболяването, в основното проучване са изследвани деца и млади възрастни. Не са провеждани обаче специални подгрупови анализи за ефикасност при пациенти < 18 години и \geq 18 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на мифамуртид е охарактеризирана при здрави възрастни индивиди след интравенозна инфузия на 4 mg и при педиатрични и възрастни пациенти с остеосарком след интравенозна инфузия на 2 mg/m².

При 21 здрави възрастни индивиди мифамуртид се очиства бързо от серума (в рамките на минути), с полуживот $2,05 \pm 0,40$ часа, което води до много ниска серумна концентрация на общия (липозомен и несвързан) мифамуртид. Средната площ под кривата (AUC) е $17,0 \pm 4,86$ h x nM, а C_{max} (максималната концентрация) е $15,7 \pm 3,72$ nM.

При 28 пациенти с остеосарком на възраст от 6 до 39 години, серумните концентрации на общия (липозомен и несвързан) мифамуртид намаляват бързо със среден полуживот $2,04 \pm 0,456$ часа. BSA-нормализираният клирънс и полуживотът са сходни в целия

възрастов диапазон и са в съответствие с тези, определени при здрави възрастни индивиди, което подкрепя препоръчителната доза от 2 mg/m².

В отделно проучване при 14 пациенти, кривите средна серумна концентрация-време на общия и несвързания мифамуртид, определени след първата инфузия на мифамуртид и след последната инфузия 11 или 12 седмици по-късно, почти се припокриват, а средните стойности на AUC на несвързания мифамуртид след първата и последната инфузия са сходни. Тези данни сочат, че нито общият, нито несвързаният мифамуртид кумулира по време на терапевтичния период.

На 6-ия час след инжектиране на белязани с радиоактивни изотопи липозоми, съдържащи 1 mg мифамуртид, радиоактивността се открива в черния дроб, слезката, назофаринкса, щитовидната жлеза и, в по-малка степен, в белите дробове. Липозомите са били фагоцитирани от клетките на ретикуло-ендотелната система. При 2 от 4 пациенти с белодробни метастази радиоактивността се свързва с белодробните метастази.

Метаболизмът на липозомния МТР-РЕ не е проучван при хора

След инжектиране на изотопно белязани липозоми, съдържащи мифамуртид, средният полуживот на изотопно белязания материал е двуфазен с α -фаза около 15 минути и терминален полуживот приблизително 18 часа.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на единична доза от 4 mg мифамуртид след 1-часова интравенозна инфузия е оценена при възрастни доброволци с леко (n = 9) или умерено (n = 8) бъбречно увреждане и при съответстващи по възраст, пол и тегло здрави възрастни с нормална бъбречна функция (n = 16). Не се наблюдава ефект на леката ($50 \text{ ml/min} \leq \text{креатининов клирънс [CLCr]} \leq 80 \text{ ml/min}$) или умерена ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLCr} < 50 \text{ ml/min}$) бъбречна недостатъчност върху клирънса на общия МТР-РЕ, в сравнение с този, наблюдаван при здрави възрастни индивиди с нормална бъбречна функция ($\text{CLCr} > 80 \text{ ml/min}$). Освен това системната експозиция AUC от нула до безкрайност (AUC_{inf}) на свободния (несвързан с липозомите) МТР-РЕ при лека или умерена бъбречна недостатъчност, е подобна на тази, наблюдавана при здрави възрастни индивиди с нормална бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на единична доза от 4 mg мифамуртид след 1-часова интравенозна инфузия е оценена при възрастни доброволци с леко (Child-Pugh клас А; n = 9) или умерено (Child-Pugh клас В; n = 8) чернодробно увреждане и при съответстващи по възраст, пол и тегло здрави възрастни с нормална чернодробна функция (n = 19). Не се наблюдава ефект на лекото чернодробно увреждане върху системната експозиция (AUC_{inf}) на общия МТР-РЕ. Умереното чернодробно увреждане води до леко повишение на AUC_{inf} на общия МТР-РЕ, със средно геометрично съотношение по метода на най-малките квадрати (изразено в %) за умерено чернодробно увреждане спрямо съответстващата група с нормална чернодробна функция 119% (90% доверителен интервал [CI]: 94,1%-151%). Фармакокинетичната вариабилност е по-висока в групата с умерено чернодробно увреждане (коефициентът на вариация в системната експозиция [AUC_{inf}] е 50% спрямо < 30% в другите групи на чернодробна функция).

Средният полуживот на общия и свободния МТР-РЕ при леко чернодробно увреждане е съответно 2,02 часа и 1,99 часа и е сравним с този при индивиди с нормална чернодробна функция (съответно 2,15 часа и 2,26 часа). Средният полуживот на общия и свободния МТР-РЕ при умерено чернодробно увреждане е съответно 3,21 часа и 3,15 часа. Освен това средно геометричните плазмени AUC_{inf} на свободния (невключен в липозомите) МТР-РЕ при леко и умерено чернодробно увреждане са с 47% по-високи от съответните стойности при съответстващите групи с нормална чернодробна функция. Тези промени не се считат за

клинично значими, тъй като максималната поносима доза (4-6 mg/m²) мифамуртид е 2-3 пъти над препоръчителната доза (2 mg/m²).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При чувствителни видове (зайци и кучета) най-високата дневна доза липозомен мифамуртид, която не предизвиква нежелани реакции, е 0,1 mg/kg, съответстващи респективно на 1,2 и 2 mg/m². Нивото, при което не се наблюдават нежелани ефекти на мифамуртид при животни съответства приблизително на препоръчителна доза от 2 mg/m² при хора.

Данните от шестмесечно проучване при кучета на дневните интравенозни инжекции на дози до 0,5 mg/kg (10 mg/m²) мифамуртид разкриват 8 до 19 пъти по-голяма граница на безопасност на кумулативната експозиция по отношение на проявената токсичност за предвидената клинична доза при хора. Основните токсични ефекти, свързани с тези високи дневни и кумулативни дози мифамуртид, са били предимно прекомерни фармакологични ефекти: пирексия, признаци на подчертан възпалителен отговор, проявен под формата на синовит, бронхопневмония, перикардит и възпалителна чернодробна и костномозъчна некроза. Наблюдавани са и следните събития: кръвоизливи и удължаване на времето на кръвосъсирване, инфаркти, морфологични изменения в стената на малките артерии, оток и конгестия на централната нервна система, незначителни сърдечни ефекти и лека хипонатриемия. Мифамуртид не е мутагенен и не предизвиква тератогенни ефекти при плъхове и зайци. Ембриотоксични ефекти са наблюдавани само при токсични за майката нива.

Няма данни от проучванията за обща токсичност, които да предполагат вредни ефекти върху мъжките или женските репродуктивни органи. Специални проучвания по отношение на репродуктивната функция, перинаталната токсичност и карциногенния потенциал не са провеждани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

1-палмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (POPC)
1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфо-L-серин мононатриева сол (OOPS)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон с прах

3 години

Реконституирана суспензия

Доказана е химична и физична стабилност за 6 часа при температура до 25°C.

От микробиологична гледна точка се препоръчва незабавно използване. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба на реконституирания, филтриран и разреден разтвор не трябва да са повече от 6 часа при температура 25°C.

Разтворът не трябва да се съхранява в хладилник или да се замразява.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

50 ml флакон от стъкло тип I със запушалка от сива бутилова гума, алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 4 mg мифамуртид.

Всяка картонена кутия съдържа 1 флакон и 1 апирогенен, стерилен филтър за МЕРАСТ за еднократна употреба, доставен в PVC блистер.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

МЕРАСТ трябва да се реконституира, да се филтрира с помощта на наличния филтър и след това допълнително да се разрежи, като се използва асептична техника преди прилагане.

Всеки флакон се разтваря с 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. След разтварянето всеки ml от суспензията във флакона съдържа 0,08 mg мифамуртид. Обемът на разтворената суспензия, съответстващ на изчислената доза, се прекарва през наличния филтър и след това се разрежда с още 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, съгласно посочените по-долу подробни указания.

Приготвената, филтрирана и разрежена инфузионна суспензия е хомогенна, бяла до почти бяла, непрозрачна липозомна суспензия, без видими частици и без пяна и липидни агрегати.

Указания за приготвяне на МЕРАСТ за интравенозна инфузия

Материали, предоставени във всяка опаковка:

- МЕРАСТ прах за концентрат за инфузионна дисперсия (флакон)
- Филтър за МЕРАСТ

Материали, които са необходими, но не се предоставят от производителя:

- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, 100 ml сак
- 1 стерилна спринцовка от 60 или 100 ml за еднократна употреба с луер лок
- 2 стерилни инжекционни игли среден размер (G 18)

Препоръчва се разреждането на липозомната суспензия да се извършва в камера с ламинарен поток с използване на стерилни ръкавици и асептична техника.

Леофилизираният прах трябва да се остави да достигне температура приблизително 20 °C - 25 °C преди реконституирането, филтрирането с помощта на наличния филтър и разреждането. Това следва да отнеме около 30 минути.

1. Капачето на флакона се отстранява и запушалката се почиства с напоен със спирт тампон.
2. Филтърът се изважда от блистера и се отстранява капачката на филтърното шипче. След това шипчето се забива в запушалката на флакона до плътно прилягане. На този етап не трябва да се отстранява капачката на луер конектора.
3. Сакът 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, иглата и спринцовката трябва да се разопаковат (не са предоставени с опаковката).

4. Мястото, където иглата ще се постави в сака с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, трябва да се почисти с напоен със спирт тампон.
5. С помощта на иглата и спринцовката от сака трябва да се изтеглят 50 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
6. След отстраняването на иглата от спринцовката последната се прикрепва към филтъра посредством отваряне на капачката на луер конектора на филтъра (фигура 1).



Фигура 1

7. Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор се добавя към флакона посредством бавно, но постоянно натискане на буталото на спринцовката. **Филтърът и спринцовката не трябва да се отделят от флакона.**
8. Флаконът трябва да се остави в покой за 1 минута, за да се гарантира пълно овлажняване на сухото вещество.
9. **След това флаконът трябва да се разклати енергично в продължение на 1 минута, като филтърът и спринцовката остават прикрепени към него.** През това време липозомите се образуват спонтанно (фигура 2).



Фигура 2

10. Желаната доза може да бъде изтеглена от флакона чрез обръщане на флакона и бавно издърпване назад на буталото на спринцовката (фигура 3). Всеки ml от разтворената суспензия съдържа 0,08 mg мифамуртид. Обемът суспензия, който трябва да бъде изтеглен за съответната доза, се изчислява по следния начин:

$$\text{Обем за изтегляне} = [12,5 \times \text{изчислената доза (mg)}] \text{ ml}$$

За удобство се предоставя следната таблица на съответствията:

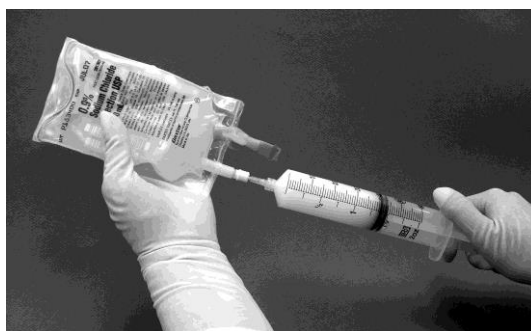
Доза	Обем
------	------

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



Фигура 3

11. След това спринцовката трябва да се отстрани от филтъра и да се постави нова игла върху напълнената със суспензията спринцовка. Мястото на перфориране на сака с иглата трябва да се почисти с напоен със спирт тампон, а суспензията в спринцовката да се инжектира в оригиналния сак, съдържащ оставащите 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (фигура 4).



Фигура 4

12. Сакът трябва внимателно да се обърне, за да се размеси разтворът.
13. Към етикета върху сака с реконституираната, филтрирана и разрежена липозомна суспензия трябва да се добавят идентификационните данни за пациента, часът и датата.
14. Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 6 часа при стайна температура (приблизително между 20°C и 25°C).
15. От микробиологична гледна точка се препоръчва незабавно използване. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба на разтворения, филтриран и разреден разтвор са отговорност на потребителя и не трябва да са повече от 6 часа при стайна температура.
16. Въз основа на липозомния характер на продукта не се препоръчва употребата на набор за инфузия с вграден филтър по време на приложението.
17. Липозомната суспензия се прилага като интравенозна инфузия в продължение на около 1 час.

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/502/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 март 2009 г.
Дата на последно подновяване: 20 февруари 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕРАСТ 4 mg прах за концентрат за инфузионна дисперсия
мифамуртид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 4 mg мифамуртид. След реконституиране всеки ml от суспензия във флакона съдържа 0,08 mg мифамуртид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: палмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфохолин (POPC),
1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфо-L-серин мононатриева сол (OOPS)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионна дисперсия
Опаковка с 1 флакон прах, 1 стерилен филтър

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране, филтриране с наличния филтър и последващо разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/502/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕРАСТ 4 mg прах за концентрат за инфузионна дисперсия
мифамуртид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 4 mg мифамуртид. След реконституиране всеки ml от суспензията във флакона съдържа 0,08 mg мифамуртид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: палмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфохолин (POPC),
1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфо-L-серин мононатриева сол (OOPS)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионна дисперсия
4 mg мифамуртид

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране, филтриране с наличния филтър и последващо разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/502/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

МЕРАСТ 4 mg прах за концентрат за инфузионна дисперсия мифамуртид (mifamurtide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява МЕРАСТ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате МЕРАСТ
3. Как да използвате МЕРАСТ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате МЕРАСТ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява МЕРАСТ и за какво се използва

МЕРАСТ съдържа активното вещество мифамуртид, което е сходно с един от компонентите на клетъчната стена на някои бактерии. То стимулира Вашата имунна система и подпомага организма Ви да убие туморните клетки.

МЕРАСТ се използва за лечение на остеосарком (рак на костите) при деца, юноши и млади хора (между 2 и 30 години). Прилага се, след като Ви е направена операция за отстраняване на тумора и заедно с химиотерапия, за да убие остатъчните туморни клетки и да намали риска от ново развитие на раковото заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате МЕРАСТ

Не използвайте МЕРАСТ:

- ако сте алергични към мифамуртид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате лекарства, съдържащи циклоспорин или други калциневринови инхибитори, или високи дози нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вижте „Употреба на други лекарства“ по-долу).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате МЕРАСТ:

- ако имате или сте имали проблеми със сърцето или кръвоносните съдове, като кръвни съсиреци (тромбоза), кръвоизлив (хеморагия) или възпаление на вените (васкулит), състоянието Ви трябва да се наблюдава по-внимателно, докато получавате лечение с МЕРАСТ. Ако симптомите Ви се задържат дълго време или се влошат, трябва да се свържете с Вашия лекар, тъй като може да се наложи отлагане или прекратяване на лечението с МЕРАСТ.
- ако имате анамнеза за астма или други дихателни нарушения. Преди да използвате МЕРАСТ, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали да вземете лекарството за астма, докато се лекувате с МЕРАСТ.
- ако имате анамнеза за възпалително или автоимунно заболяване, или сте били на лечение с кортикостероиди или други лекарства, които могат да засегнат имунната Ви система.

- ако имате алергични реакции към някои лекарства, като обрив, затруднено дишане и високо кръвно налягане. Ако имате влошаване на симптомите, Вие трябва да се свържете с Вашия лекар, тъй като това може да е предизвикано от МЕРАСТ.
- ако имате стомашни проблеми, като гадене, повръщане и липса на апетит. Ако Вашите проблеми се задълбочат, Вие трябва да се свържете с Вашия лекар, тъй като това може да е предизвикано от МЕРАСТ, когато се използва заедно с химиотерапия.
- ако получите втрисане или треперене, или Ви стане топло, Вие трябва да премерите своята температура тъй като може да имате треска. Треска с нисък брой бели кръвни клетки (неутропения) може да бъде признак на сериозна инфекция.

Подробна информация за предупрежденията и предпазните мерки, свързани с нежеланите реакции, които могат да настъпят, докато приемате лекарството, е представена в точка 4.

Деца

Не се препоръчва приложение на това лекарство при деца на възраст под 2 години, тъй като липсва информация за това, колко е безопасно и колко добре действа при тази възрастова група.

Други лекарства и МЕРАСТ

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и такива, които могат да бъдат отпускани без рецепта. Много е важно да предупредите Вашия лекар, ако приемате лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества:

- циклоспорин, такролимус, използвани след трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантирания орган, или други имunosупресори, прилагани за лечение например на псориазис (кожно заболяване).
- нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), като ацетилсалицилова киселина, ибупрофен или диклофенак, използвани за лечение на главоболие, висока температура или болки. Не трябва да използвате МЕРАСТ заедно с високи дози НСПВС.
- кортикостероиди, използвани за лечение на възпаления, алергии или астма. Редовната употреба на кортикостероиди трябва да се избягва, когато използвате МЕРАСТ, тъй като това може да повлияе на начина по който действа лекарството.

Препоръчва се разделяне на времето на приложение на МЕРАСТ и доксорубицин или други лекарства, ако са част от една и съща химиотерапевтична схема.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. МЕРАСТ не е изпитван при бременни жени. Следователно МЕРАСТ не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Трябва да използвате ефективни контрацептивни средства, ако се лекувате с МЕРАСТ.

Не е известно дали МЕРАСТ преминава в кърмата. Ако кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Някои от много честите и чести нежелани реакции на лечението с МЕРАСТ (като замаяване, световъртеж, умора и замъглено зрение) могат да повлияят върху способността Ви да шофирате и да работите с машини.

МЕРАСТ съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате МЕРАСТ

Доза и продължителност на лечението

МЕРАСТ трябва да се прилага само под наблюдение на лекар специалист.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза МЕРАСТ е 2 mg мифамуртид/m² телесна повърхност. Ще Ви бъде прилагана два пъти седмично (поне през три дни) през първите 12 седмици, а след това – веднъж седмично в продължение на още 24 седмици.

Схемата на лечението с МЕРАСТ може да се нагоди към схемата на вашата химиотерапия. Не е задължително да прекъсвате приема на МЕРАСТ, ако химиотерапията Ви се забави, важното е да имате пълни 36 седмици (9 месеца) лечение с МЕРАСТ без прекъсване.

Как се прилага МЕРАСТ

Лиофилизираният прах трябва да се разтвори до течна суспензия, да се филтрира с помощта на наличния филтър и след това да се разрежи преди употреба. След това МЕРАСТ се влива директно във вената (интравенозно) в продължение на около 1 час. Това се прави от лекар или медицинска сестра, които през това време ще Ви наблюдават. Не се налага да постъпвате в болница, за да получавате МЕРАСТ. Може да Ви се прилага и в поликлиника.

Ако сте използвали повече от необходимата доза МЕРАСТ

Може да получите по-тежки нежелани реакции, в това число повишена температура, студени тръпки, умора, гадене, повръщане, главоболие и ниско или високо кръвно налягане. В случай на предозиране, свържете се с Вашия лекар или най-близката болница.

Ако сте спрели употребата на МЕРАСТ

Не трябва да спирате лечението с МЕРАСТ, преди да приключите курса на лечение, без да го обсъдите първо с Вашия лекар. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето пациенти се оплакват от студени тръпки, повишена температура и умора, особено по време на първото приложение на лекарството. Това са типични леки до умерено тежки нежелани реакции с преходен характер и обикновено могат да бъдат излекувани от Вашия лекар, например с парацетамол при висока температура. Лечението с МЕРАСТ често може да предизвика стомашни проблеми, като гадене, повръщане и загуба на апетит, когато се използва с химиотерапия.

Свържете се с Вашия лекар **незабавно**:

- ако имате постоянно повишена температура или студени тръпки повече от 8 часа след приема на дозата МЕРАСТ, защото това може да е признак на инфекция, или
- ако получите обрив или проблеми с дишането (хрипове), или
- ако получите някакви стомашни проблеми.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- висока температура, втрисане, слабост, умора или общ дискомфорт
- гадене и/или повръщане, разстройство или запек
- главоболие или замаяност

- учестено сърцебиене
- високо или ниско кръвно налягане
- липса на апетит
- изпотяване
- болки, в това число и от общ характер, болки в мускулите и/или ставите и гърба, гърдите, корема, ръката или крака
- кашлица, проблеми с дишането или учестено дишане
- ниска телесна температура
- нисък брой на червените кръвни клетки

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- синкав цвят на тъканите, на кожата или венците, дължащ се на твърде малко количество кислород
- доловимо увеличение на честотата или силата на сърдечните удари
- подуване на ръцете или краката или на друго място
- дискомфорт в гърдите
- разстроен стомах, намален апетит или загуба на тегло
- зачервяване на мястото на инжектиране или на катетъра, подуване, инфекция или друга местна реакция
- обрив или зачервяване, възпаление на кожата, сърбеж, сухота на кожата, бледност или преходно зачервяване
- възпаление на кожата, сухожилията, мускулите или сходни тъкани, поддържащи структурата на тялото
- възпаление на вена
- болки в горната част на корема или гръдната стена; подуване или болки в корема; лошо храносмилане или болка в черния дроб
- друг вид болки, включително във врата, раменете, слабините, костите или гърлото; болки след операция
- мускулни спазми или скованост
- усещане за студ
- усещане за умора, отнесеност или сънливост
- усещане за парене, за боцкане/мравучкане, намалена сетивна чувствителност или усещане, което не е предизвикано от съответно дразнене
- неволево треперене
- дехидратация
- ниска концентрация на калий в кръвта
- възпаление на лигавиците
- запушване или възпаление на носа, гърлото или синусите
- инфекции на горните дихателни пътища (като простуда) или на пикочните пътища (като инфекция на пикочния мехур)
- генерализирана инфекция
- херпес симплекс (вирусна) инфекция
- продуктивна кашлица, хрипове или задух при усилие, или обостряне на задуха
- кръвохрак или кръвоизлив от носа
- течност в гърдния кош
- кръв в урината, затруднение или болки при уриниране или често уриниране
- проблеми със съня, депресия, тревожност или обърканост
- замайване
- шум в ушите
- замъглено зрение
- косопад
- болезнена менструация
- загуба на слуха
- нисък брой бели кръвни клетки със или без висока температура, нисък брой тромбоцити

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- натрупване на течност около сърцето (перикарден излив)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате МЕРАСТ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка, след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворен флакон

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвена суспензия

След приготвянето в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор да се съхранява на стайна температура (приблизително 20 °C – 25 °C) и да се използва в рамките на 6 часа. Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими признаци на влошаване на качеството.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа МЕРАСТ

- Активното вещество е мифамуртид. Всеки флакон съдържа 4 mg мифамуртид. След разтваряне всеки ml от суспензията съдържа 0,08 mg мифамуртид.

Другите съставки са 1-палмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (POPC) и 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфо-L-серин мононатриева сол (OOPS). Вижте точка 2 „МЕРАСТ съдържа натрий”

Как изглежда МЕРАСТ и какво съдържа опаковката

МЕРАСТ е бяла до почти бяла хомогенна компактна маса или прах за концентрат за инфузионна дисперсия.

МЕРАСТ се доставя в картонена опаковка, която съдържа

- един 50 ml флакон със сива бутилова запушалка, алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче.
- един стерилен филтър за МЕРАСТ, доставен в блистер.

Притежател на разрешението за употреба:

Takeda France SAS
112 avenue Kléber
75116 Paris
Франция

Производител:

Takeda Austria GmbH

St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

-

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за приготвяне на МЕРАСТ за интравенозна инфузия

Материали, предоставени с всяка опаковка -

- 1 флакон МЕРАСТ (мифамуртид)
- 1 филтър за МЕРАСТ

Материали, които са необходими, но не се предоставят от производителя -

- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)инжекционен разтвор, 100 ml сак
- 1 стерилна спринцовка от 60 или 100 ml за еднократна употреба с луер лок
- 2 стерилни инжекционни игли среден размер (G 18)

Препоръчва се разреждането на липозомната суспензия да се извършва в камера с ламинарен поток с използване на стерилни ръкавици и асептична техника.

Лиофилизираният прах трябва да се остави да достигне температура от приблизително 20°C-25°C преди реконституирането, филтрирането с помощта на наличния филтър и разреждането. Това следва да отнеме около 30 минути.

1. Капачето на флакона се отстранява и запушалката се почиства с напоен със спирт тампон.
2. Филтърът се изважда от блистера и се отстранява капачката на филтърното шипче. След това шипчето се забива в запушалката на флакона до плътно прилягане. На този етап не трябва да се отстранява капачката на луер конектора.
3. Сакът 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен ратвор, иглата и спринцовката трябва да се разопаковат (не са предоставени с опаковката).
4. Мястото, където иглата ще се постави в сака с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен ратвор, трябва да се почисти с помощта на напоен със спирт тампон.
5. С помощта на иглата и спринцовката от сака трябва да се изтеглят 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
6. След отстраняването на иглата от спринцовката последната се прикрепва към филтъра посредством отваряне на капачката на луер конектора на филтъра (фигура 1).



Фигура 1

7. Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор се добавя към флакона посредством бавно, но постоянно натискане на буталото на спринцовката. **Филтърът и спринцовката не трябва да се отделят от флакона.**
8. Флаконът трябва да се остави в покой за 1 минута, за да се гарантира пълно овлажняване на сухото вещество.
9. **След това флаконът трябва да се разклати енергично в продължение на 1 минута, като филтърът и спринцовката остават прикрепени към него.** През това време липозомите се образуват спонтанно (фигура 2).



Фигура 2

10. Желаната доза може да бъде изтеглена от флакона чрез обръщане на флакона и бавно издърпване назад на буталото на спринцовката (фигура 3). Всеки ml от разтворената

суспензия съдържа 0,08 mg мифамуртид. Обемът на суспензията, който трябва да бъде изтеглен за съответна доза, се изчислява по следния начин:

Обем за изтегляне = $[12,5 \times \text{изчислената доза (mg)}]$ ml

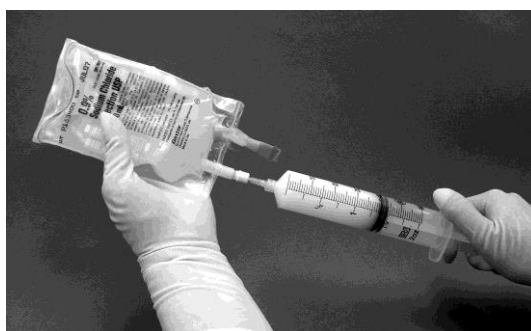
За удобство се предоставя следната таблица на съответствията:

<u>Доза</u>	<u>Обем</u>
1,0 mg	12,5 ml
2,0 mg	25 ml
3,0 mg	37,5 ml
4,0 mg	50 ml



Фигура 3

11. След това спринцовката трябва да се отстрани от филтъра и да се постави нова игла върху напълнената със суспензията спринцовка. Мястото на перфориране на сака с иглата трябва да се почисти с напоен със спирт тампон, а суспензията в спринцовката да се инжектира в оригиналния сак, съдържащ оставащите 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (фигура 4).



Фигура 4

12. Сакът трябва внимателно да се обърне, за да се размеси разтворът.
13. Към етикета върху сака с реконститураната, филтрирана и разрежена липозомна суспензия трябва да се добавят идентификационните данни за пациента, часът и датата.
14. Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 6 часа при стайна температура (приблизително между 20°C и 25°C).
15. От микробиологична гледна точка се препоръчва незабавно използване. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба на реконституирания, филтриран и разреден разтвор са отговорност на потребителя и не трябва да са повече от 6 часа при стайна температура.
16. Въз основа на липозомния характер на продукта не се препоръчва употребата на набор за инфузия с вграден филтър по време на приложението.
17. Липозомната суспензия се прилага като интравенозна инфузия в продължение на около 1 час.

Няма специални изисквания за изхвърляне.