

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mevlyq 0,44 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr obsahuje 0,5 mg eribulin-mesilátu, což odpovídá 0,44 mg eribulinu.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje eribulin-mesilát odpovídající 0,88 mg eribulinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje 40 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý vodný roztok s pH 6,0-9,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Mevlyq je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž stav se zhoršil po nejméně jednom režimu chemoterapie zaměřeném na pokročilé onemocnění (viz bod 5.1). Předchozí léčba měla zahrnovat antracyklin a taxan buď jako adjuvantní léčbu, nebo jako léčbu metastazujícího onemocnění, s výjimkou případů, kdy u pacientů nebyla léčba těmito přípravky vhodná.

Přípravek Mevlyq je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným liposarkomem, kteří již podstoupili léčbu obsahující antracyklin (s výjimkou pacientů, u nichž nebyla tato léčba vhodná) zaměřenou na pokročilé nebo metastazující onemocnění (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Mevlyq má předepisovat pouze kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s náležitým používáním onkologické léčby. Podávat ho má pouze náležitě kvalifikovaný zdravotnický pracovník.

Dávkování

Doporučená dávka eribulinu v podobě roztoku k přímému použití je 1,23 mg/m², kterou je nutné podávat intravenózně po dobu 2-5 minut 1. a 8. den každého 21denního cyklu.

Poznámka:

Doporučená dávka se vztahuje k bázi léčivé látky (eribulinu). Výpočet individuální dávky, která se má pacientovi podávat, musí vycházet z koncentrace roztoku k přímému použití, který obsahuje eribulin v koncentraci 0,44 mg/ml, a z doporučené dávky 1,23 mg/m². Doporučená snížení dávky uvedená níže jsou rovněž uvedena jako dávka eribulinu, která má být podána, na základě koncentrace roztoku k přímému použití.

V pivotních klinických hodnoceních, v odpovídajících publikacích a v některých dalších oblastech, např. ve Spojených státech amerických a ve Švýcarsku, vychází doporučená dávka z obsahu ve formě soli (eribulin-mesilát).

Pacienti mohou zaznamenat nauzeu či zvracení. Má být zvážena antiemetická profylaxe včetně kortikosteroidů.

Odložení podání dávky v průběhu léčby

Podání přípravku Mevlyq 1. den nebo 8. den je třeba odložit, platí-li kterýkoli z následujících bodů:

- Absolutní počet neutrofilů (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Trombocyty $< 75 \times 10^9/l$
- Nehematologická toxicita stupně 3 nebo 4.

Snížení dávky v průběhu léčby

Doporučení týkající se snížení dávky pro opakovanou léčbu jsou uvedena v následující tabulce.

Doporučená snížení dávky

Nežádoucí účinek po předchozím podání přípravku Mevlyq	Doporučená dávka eribulinu
Hematologický	
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ přetrvávající déle než 7 dní	0,97 mg/m ²
Neutropenie s ANC $< 1 \times 10^9/l$ komplikovaná horečkou nebo infekcí	
Trombocytopenie s počtem trombocytů $< 25 \times 10^9/l$	
Trombocytopenie s počtem trombocytů $< 50 \times 10^9/l$ komplikovaná krvácením nebo vyžadující transfuzi krve nebo trombocytů	
Nehematologický	
Jakýkoli stupeň 3 nebo 4 v předchozím cyklu	
Opětný výskyt jakýchkoli hematologických či nehematologických nežádoucích účinků dle výše uvedených specifikací	
I při snížení dávky na 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
I při snížení dávky na 0,62 mg/m ²	Zvažte ukončení léčby

Po snížení dávky nemá být dávka eribulinu opětovně zvýšena.

Pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater v důsledku metastáz

Doporučená dávka eribulinu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třídy A podle Childa a Pugh) je 0,97 mg/m² podávaná intravenózně po dobu 2-5 minut 1. a 8. den 21denního cyklu. Doporučená dávka eribulinu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Pugh) je 0,62 mg/m² podávaná intravenózně po dobu 2-5 minut 1. a 8. den 21denního cyklu.

Těžká porucha funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh) nebyla hodnocena, ale předpokládá se, že je při použití eribulinu u těchto pacientů nutné výraznější snížení dávky.

Porucha funkce jater v důsledku cirhózy

Tato skupina pacientů nebyla hodnocena. Výše uvedené dávky lze používat v případě lehké a středně těžké poruchy funkce způsobené cirhózou, ale doporučuje se důkladné sledování pacientů, neboť může být nutná další úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Někteří pacienti se středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $< 50 \text{ ml/min}$) mohou mít zvýšenou expozici eribulinu a může být nutné snížení dávky. U všech pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje postupovat s opatrností a pečlivě sledovat

bezpečnost (viz bod 5.2).

Starší pacienti

V souvislosti s věkem pacienta nejsou doporučeny žádné specifické úpravy dávky (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Použití přípravku Mevlyq není v indikaci karcinomu prsu u dětí a dospívajících relevantní.

Bezpečnost a účinnost přípravku Mevlyq nebyly u dětí ve věku od narození do 18 let se sarkomem měkkých tkání dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Mevlyq je určen k intravenóznímu podání.

Dávku je možné naředit až ve 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Nemá se ředit v 5% infuzním roztoku glukózy. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Před podáním je nutné zajistit dobrý přístup do periferního žilního systému nebo přístupný centrální žilní katétr. Není známo, že by eribulin-mesilát způsoboval puchýře nebo podráždění. V případě extravazace má být léčba symptomatická. Informace týkající se manipulace s cytotoxickými léčivými přípravky viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Kojení

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologie

Myelosuprese závisí na dávce a primárně se projevuje jako neutropenie (viz bod 4.8). U všech pacientů je třeba před každým podáním dávky eribulinu provést vyšetření úplného krevního obrazu. Léčba eribulinem má být zahájena pouze u pacientů s hodnotami ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a hodnotami trombocytů $> 100 \times 10^9/l$.

Febrilní neutropenie se vyskytla u $< 5 \%$ pacientů léčených eribulinem. Pacienti, u nichž se vyskytla febrilní neutropenie, těžká neutropenie nebo trombocytopenie, mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Pacienti s hladinami alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) $> 3 \times$ horní hranice normálu (ULN) zaznamenali vyšší výskyt neutropenie a febrilní neutropenie stupně 4. Přestože je množství údajů omezené, také pacienti s bilirubinem $> 1,5 \times$ ULN zaznamenali vyšší výskyt neutropenie a febrilní neutropenie stupně 4.

Byly hlášeny fatální případy febrilní neutropenie, neutropenické sepse a septického šoku.

Těžkou neutropenií je možné léčit použitím faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) nebo jeho ekvivalentu dle rozhodnutí lékaře, v souladu s příslušnými doporučeními (viz bod 5.1).

Periferní neuropatie

U pacientů je třeba důkladně sledovat známky periferní motorické a senzorické neuropatie. V případě rozvoje závažné periferní neurotoxicity je nutné odložení podání nebo snížení dávky (viz bod 4.2).

Pacienti s preexistující neuropatií vyššího než 2. stupně nebyli zařazeni do klinických hodnocení. U pacientů s preexistující neuropatií 1. nebo 2. stupně nebyla pravděpodobnost výskytu nových nebo zhoršení stávajících příznaků větší než u pacientů, kteří do studie vstoupili bez neuropatie.

Prodloužení QT intervalu

V nekontrolované otevřené studii, která hodnotila EKG u 26 pacientů, bylo 8. den pozorováno prodloužení QT intervalu, které nebylo závislé na koncentraci eribulinu a které nebylo pozorováno 1. den. Doporučuje se monitorovat EKG, pokud je léčba nasazována u pacientů s městnavým selháváním srdce, bradyarytmiemi, abnormitami v koncentracích elektrolytů a u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že mohou vést k prodloužení QT intervalu, včetně antiarytmik třídy Ia a III. Hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnezemie mají být korigovány před nasazením přípravku Mevlyq a mají být periodicky monitorovány v průběhu léčby. Eribulin nemá být podáván pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 80 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 2ml injekční lahvičce. Množství alkoholu v jedné dávce (5 ml) tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 5 ml piva nebo 2 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 2ml injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

K eliminaci eribulinu dochází především (až ze 70 %) prostřednictvím žlučové exkrece. Transportní protein zapojený do tohoto procesu není znám. Eribulin není substrátem transportérů proteinu rezistence karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), organických aniontů (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), proteinů mnohočetné lékové rezistence (MRP2, MRP4) a exportní pumpy žlučových solí (BSEP).

U inhibitorů a induktorů CYP3A4 se neočekávají žádné lékové interakce. Expozice eribulinu (hodnoty AUC a C_{max}) nebyla ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp), ani rifampicinem, induktorem CYP3A4, ovlivněna.

Účinky eribulinu na farmakokinetiku jiných přípravků

Údaje získané *in vitro* ukazují, že eribulin je slabým inhibitorem důležitého enzymu CYP3A4, který metabolizuje léky. Ze studií *in vivo* nejsou k dispozici žádné údaje. Při souběžném používání s látkami, které mají úzké terapeutické okno a vylučují se především prostřednictvím metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP3A4 (např. alfentanil, cyklosporin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, chinidin, sirolimus, takrolimus), je nutné postupovat s opatrností a doporučuje se sledovat výskyt nežádoucích příhod.

Eribulin neinhibuje CYP enzymy CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ani 2E1 v relevantních klinických koncentracích.

Eribulin v relevantních klinických koncentracích neinhiboval aktivitu zprostředkovanou transportéry BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 a OATP1B3.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání eribulinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Eribulin je u potkanů embryotoxický, fetotoxický a teratogenní. Přípravek Mevlyq lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to skutečně

nutné a po důkladném zvážení potřeb matky a rizik pro plod.

Ženy ve fertilním věku je nutné informovat, aby v době, kdy používají přípravek Mevlyq zamezily těhotenství, a že v průběhu léčby přípravkem Mevlyq a ještě 7 měsíců po ukončení terapie musí používat vysoce účinnou antikoncepci.

Muže, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku, je nutné informovat, aby během léčby přípravkem Mevlyq a po dobu 4 měsíců po léčbě nepočínali dítě a používali účinnou ochranu.

Kojení

Není známo, zda se eribulin/metabolity vylučují do lidského nebo zvířecího mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit, a proto se přípravek Mevlyq nesmí v období kojení podávat (viz bod 4.3).

Fertilita

U potkanů a psů byla pozorována testikulární toxicita (viz bod 5.3). Pacienti mužského pohlaví by se měli před léčbou poradit o možnosti uchování spermatu, a to vzhledem k možné nevratné neplodnosti v důsledku léčby přípravkem Mevlyq.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Mevlyq může způsobovat nežádoucí účinky, jako například únavu a závratě, které mohou vést k malému až mírnému vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba informovat, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, pokud cítí únavu nebo závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s přípravkem Mevlyq je suprese kostní dřeně, která se projevuje neutropenií, leukopenií, anémií, trombocytopenií a s tím souvisejícími infekcemi. Bylo také hlášeno nové propuknutí nebo zhoršení preexistující periferní neuropatie. Mezi hlášenými nežádoucími účinky je gastrointestinální toxicita, která se projevuje anorexií, nauzeou, zvracením, průjmem, zácpou a stomatitidou. Mezi další nežádoucí účinky patří únava, alopecie, zvýšené hladiny jaterních enzymů, sepse a syndrom muskuloskeletální bolesti.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Pokud není uvedeno jinak, ukazuje tabulka incidenci výskytu nežádoucích účinků pozorovaných u pacientů s karcinomem prsu a se sarkomem měkkých tkání, kterým byla doporučená dávka podávána ve studiích fáze 2 a fáze 3.

Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. V případech, kdy se objevily nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4, jsou uvedeny skutečné celkové frekvence a frekvence účinků stupně 3 nebo 4 (G 3/4).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky – všechny stupně			
	Velmi časté (frekvence %)	Časté (frekvence %)	Méně časté (frekvence %)	Vzácné nebo frekvence není známa
Infekce a infestace		Infekce močových cest (8,5 %) (G 3/4: 0,7 %) Pneumonie (1,6 %) (G 3/4: 1,0 %) Orální kandidóza Herpes úst Infekce horních cest dýchacích Nazofaryngitida Rinitida Herpes zoster	Seps (0,5 %) (G 3/4: 0,5 %) ^a Neutropenická seps (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %) ^a Septický šok (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %) ^a	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (53,6 %) (G 3/4: 46,0 %) Leukopenie (27,9 %) (G 3/4: 17,0 %) Anémie (21,8 %) (G 3/4: 3,0 %)	Lymfopenie (5,7 %) (G 3/4: 2,1 %) Febrilní neutropenie (4,5 %) (G 3/4: 4,4 %) ^a Trombocytopenie (4,2 %) (G 3/4: 0,7 %)		*Diseminovaná intravaskulární koagulace ^b
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu (22,5 %) (G 3/4: 0,7 %) ^d	Hypokalemie (6,8 %) (G 3/4: 2,0 %) Hypomagnezémie (2,8 %) (G 3/4: 0,3 %) Dehydratace (2,8 %) (G 3/4: 0,5 %) ^d Hyperglykémie Hypofosfatemie Hypokalcémie		
Psychiatrické poruchy		Insomnie Deprese		
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie ^c (35,9 %) (G 3/4: 7,3 %) Bolest hlavy (17,5 %) (G 3/4: 0,7 %)	Dysgeusie Závratě (9,0 %) (G 3/4: 0,4 %) ^d Hypestezie Letargie Neurotoxická		
Poruchy oka		Zvýšené slzení (5,8 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d Konjunktivitida		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo Tinitus		
Srdeční poruchy		Tachykardie		
Cévní poruchy		Nával horka Plicní embolie (1,3 %) (G 3/4: 1,1 %) ^a	Hluboká žilní trombóza	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (15,2 %) ^a (G 3/4: 3,5 %) ^a Kašel (15,0 %) (G 3/4: 0,5 %) ^d	Orofaryngeální bolest Epistaxe Rinorea	Intersticiální plicní nemoc (0,2 %) (G 3/4: 0,1 %)	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky – všechny stupně			
	Velmi časté (frekvence %)	Časté (frekvence %)	Méně časté (frekvence %)	Vzácné nebo frekvence není známa
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (35,7 %) (G 3/4: 1,1 %) ^d Zápcha (22,3 %) (G 3/4: 0,7 %) ^d Průjem (18,7 %) (G 3/4: 0,8 %) Zvracení (18,1 %) (G 3/4: 1,0 %)	Bolest břicha Stomatitida (11,1 %) (G 3/4: 1,0 %) ^d Sucho v ústech Dyspepsie (6,5 %) (G 3/4: 0,3 %) ^d Gastroezofageální reflux Abdominální distenze	Vředy v dutině ústní Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (7,7 %) (G 3/4: 1,4 %) ^d Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (7,6 %) (G 3/4: 1,9 %) ^d Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (1,7 %) (G 3/4: 0,9 %) ^d Hyperbilirubinemie (1,4 %) (G 3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicita (0,8 %) (G 3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Vyrážka (4,9 %) (G 3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d Porucha nehtů Noční pocení Suchá kůže Erytém Hyperhidróza Palmoplantární erytrodysestezie (1,0 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d	Angioedém	**Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza ^b
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie a myalgie (20,4 %) (G 3/4: 1,0 %) Bolest zad (12,8 %) (G 3/4: 1,5 %) Bolest končetin (10,0 %) (G 3/4: 0,7 %) ^d	Bolest kostí (6,7 %) (G 3/4: 1,2 %) Svalové spasmy (5,3 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d Muskuloskeletální bolest Muskuloskeletální bolest hrudníku Svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie	Hematurie Proteinurie Renální selhání	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky – všechny stupně			
	Velmi časté (frekvence %)	Časté (frekvence %)	Méně časté (frekvence %)	Vzácné nebo frekvence není známa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava/astenie (53,2 %) (G 3/4: 7,7 %) Pyrexie (21,8 %) (G 3/4: 0,7 %)	Zánět sliznic (6,4 %) (G 3/4: 0,9 %) ^d Periferní edém Bolest Zimnice Bolest na hrudi Onemocnění podobné chřipce		
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti (11,4 %) (G 3/4: 0,4 %) ^d			

^a Zahrnuje nežádoucí účinky stupně 5

^b Podle spontánních hlášení

^c Zahrnuje preferované termíny periferní neuropatie, periferní motorické neuropatie, polyneuropatie, parestézie, periferní senzorycké neuropatie, periferní senzorycko-motorické neuropatie a demyelinizační polyneuropatie

^d Žádný nežádoucí účinek stupně 4

* Vzácné

** Frekvence není známa

Celkově byly bezpečnostní profily obdobné v populacích pacientů s karcinomem prsu a pacientů se sarkomem měkkých tkání.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie

Pozorovaná neutropenie byla reverzibilní a nebyla kumulativní; průměrná doba do dosažení minima činila 13 dnů a průměrná doba do zotavení z těžké neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) činila 8 dnů.

Počty neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$, které přetrvávaly déle než 7 dnů, se objevily u 13 % pacientů s karcinomem prsu léčených eribulinem ve studii EMBRACE.

Neutropenie byla hlášena jako nežádoucí účinek vyvolaný léčbou (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) u 151/404 pacientů (37,4 % pro všechny stupně) v populaci se sarkomem a u 902/1 559 pacientů (57,9 % pro všechny stupně) v populaci s karcinomem prsu. Kombinované frekvence parametru TEAE a abnormálních laboratorních hodnot neutrofilů v uvedených skupinách byly 307/404 (76,0 %), resp. 1 314/1 559 (84,3 %). Medián doby trvání léčby byl 12,0 týdne u pacientů se sarkomem a 15,9 týdne u pacientů s karcinomem prsu.

Byly hlášeny fatální případy febrilní neutropenie, neutropenické sepse, sepse a septického šoku. Z 1 963 pacientů s karcinomem prsu a sarkomem měkkých tkání, kteří byli v klinických hodnoceních léčeni eribulinem v doporučené dávce, byl zjištěn jeden fatální případ neutropenické sepse (0,1 %) a jeden fatální případ febrilní neutropenie (0,1 %). Kromě toho byly zjištěny 3 fatální případy sepse (0,2 %) a jeden fatální případ septického šoku (0,1 %).

Těžkou neutropenií je možné léčit použitím G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů) nebo jeho ekvivalentu dle rozhodnutí lékaře v souladu s příslušnými doporučeními. U 18 %, resp. 13 % pacientů léčených eribulinem byl ve dvou studiích fáze 3 zaměřených na karcinom prsu (studie 305 a studie 301) podán G-CSF. Ve studii fáze 3 zaměřené na sarkom (studie 309) byl G-CSF podán 26 % pacientů léčených eribulinem.

Neutropenie měla za následek ukončení léčby u < 1 % pacientů, kterým byl podáván eribulin.

Diseminovaná intravaskulární koagulace

Byly hlášeny případy diseminované intravaskulární koagulace, typicky v souvislosti s neutropenií

a/nebo sepsí.

Periferní neuropatie

U 1 559 pacientů s karcinomem prsu byla nejčastějším nežádoucím účinkem, který měl za následek ukončení léčby eribulinem, periferní neuropatie (3,4 %). Medián doby do periferní neuropatie stupně 2 činil 12,6 týdne (po 4 cyklech). U 2 ze 404 pacientů se sarkomem byla léčba eribulinem ukončena v důsledku periferní neuropatie. Medián doby do periferní neuropatie stupně 2 činil 18,4 týdne.

K rozvoji periferní neuropatie stupně 3 nebo 4 došlo u 7,4 % pacientů s karcinomem prsu a u 3,5 % pacientů se sarkomem. V klinických hodnoceních byla u pacientů s preexistující neuropatií pravděpodobnost výskytu nových nebo zhoršení stávajících příznaků stejně vysoká jako u pacientů, kteří do studie vstoupili bez neuropatie.

U pacientů s karcinomem prsu s preexistující periferní neuropatií stupně 1 nebo 2 byla frekvence výskytu periferní neuropatie stupně 3 vznikající v důsledku léčby 14 %.

Hepatotoxicita

Bylo hlášeno, že u některých pacientů s normální/abnormální hladinou jaterních enzymů před léčbou eribulinem došlo se zahájením léčby eribulinem ke zvýšení hladin jaterních enzymů. Zdá se, že k vzestupům hladiny jaterních enzymů u většiny těchto pacientů došlo v časně fázi léčby eribulinem v 1.-2. cyklu, a proto se má za to, že se u většiny pacientů pravděpodobně jedná o projev adaptace jater na léčbu eribulinem, a ne o známku významné jaterní toxicity; hepatotoxicita byla také hlášena.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Z 1 559 pacientů s karcinomem prsu léčených doporučenou dávkou eribulinu bylo 283 pacientů (18,2 %) ve věku ≥ 65 let. Ze 404 pacientů se sarkomem bylo 90 pacientů (22,3 %) léčených eribulinem ve věku ≥ 65 let. Bezpečnostní profil eribulinu u starších pacientů (věk ≥ 65 let) byl podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů ve věku < 65 let s výjimkou astenie/únavy, které měly tendenci zvyšovat se s věkem. U starší populace nejsou doporučeny žádné úpravy dávky.

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacienti s ALT nebo AST $> 3 \times$ ULN zaznamenali vyšší výskyt neutropenie a febrilní neutropenie stupně 4. Přestože je množství údajů omezené, také pacienti s bilirubinem $> 1,5 \times$ ULN zaznamenali vyšší výskyt neutropenie a febrilní neutropenie stupně 4 (viz také body 4.2 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V jednom případě předávkování bylo pacientovi neúmyslně podáno 7,6 mg eribulinu (přibližně čtyřnásobek plánované dávky) a následně se u pacienta 3. den objevila hypersenzitivní reakce (stupeň 3) a 7. den neutropenie (stupeň 3). Oba tyto nežádoucí účinky byly díky podpůrné péči vyřešeny.

Pro případ předávkování eribulinem neexistuje žádné známé antidotum. V případě předávkování je třeba pacienta důkladně sledovat. Léčba předávkování má zahrnovat podpůrné lékařské zákroky k léčbě přítomných klinických projevů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX41

Eribulin-mesilát je inhibitor dynamiky mikrotubulů patřící mezi cytostatika skupiny halichondrinů. Jde o strukturně zjednodušený syntetický analog halichondrinu B, přirozeného produktu izolovaného z mořské houby rodu *Halichondria okadai*.

Eribulin inhibuje fázi růstu mikrotubulů, aniž by ovlivňoval fázi zkracování, a sekvstruje tubulin do neproduktivních agregátů. Eribulin své účinky uplatňuje prostřednictvím antimitotického mechanismu na bázi tubulinů, který vede k bloku v G₂/M buněčného cyklu, narušení dělicího vřeténka a nakonec také k apoptotické smrti buňky po delší a nevratné bloádě mitózy.

Klinická účinnost

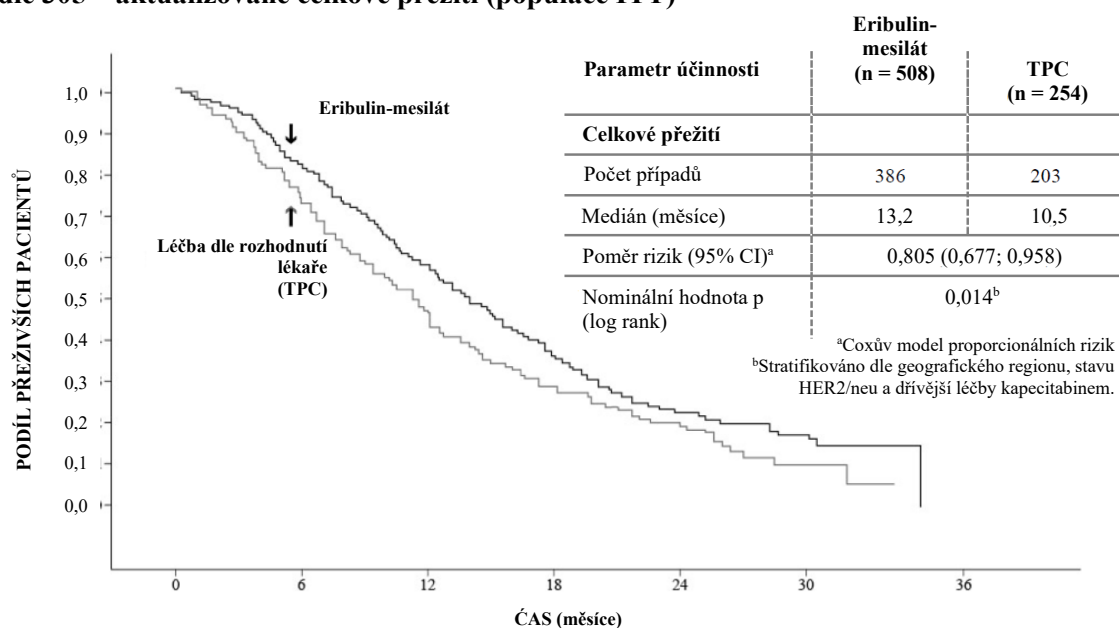
Karcinom prsu

Účinnost eribulin-mesilátu u karcinomu prsu podporují především dvě randomizované srovnávací studie fáze 3.

V pivotní studii EMBRACE fáze 3 (studie 305) mělo 762 pacientů lokálně rekurentní nebo metastazující karcinom prsu nebo v minulosti podstoupilo minimálně dva a maximálně pět režimů chemoterapie, obsahující antracyklin a taxan (pokud nebyly kontraindikovány). Stav pacientů se musel během 6 měsíců od posledního režimu chemoterapie zhoršit. Stav HER2 pacientů byl: 16,1 % pozitivní, 74,2 % negativní a 9,7 % není známo, zatímco 18,9 % bylo triple negativních. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě buď eribulin-mesilátem, nebo k léčbě dle rozhodnutí lékaře (*treatment of physician's choice*, TPC), kterou tvořila z 97 % chemoterapie (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taxan, 9 % antracyklin, 10 % jiná chemoterapie) a ze 3 % hormonální terapie.

Studie splnila svůj primární cílový parametr s výsledkem celkového přežití (*overall survival*, OS), který byl statisticky významně lepší u skupiny eribulinu ve srovnání se skupinou TPC v 55 % případů. Tento výsledek potvrdila aktualizovaná analýza celkového přežití provedená v 77 % případů.

Studie 305 – aktualizované celkové přežití (populace ITT)



POČET PACIENTŮ V RIZIKU						
Eribulin-mesilát	508	406	274	142	54	11
TPC	254	178	106	61	26	5

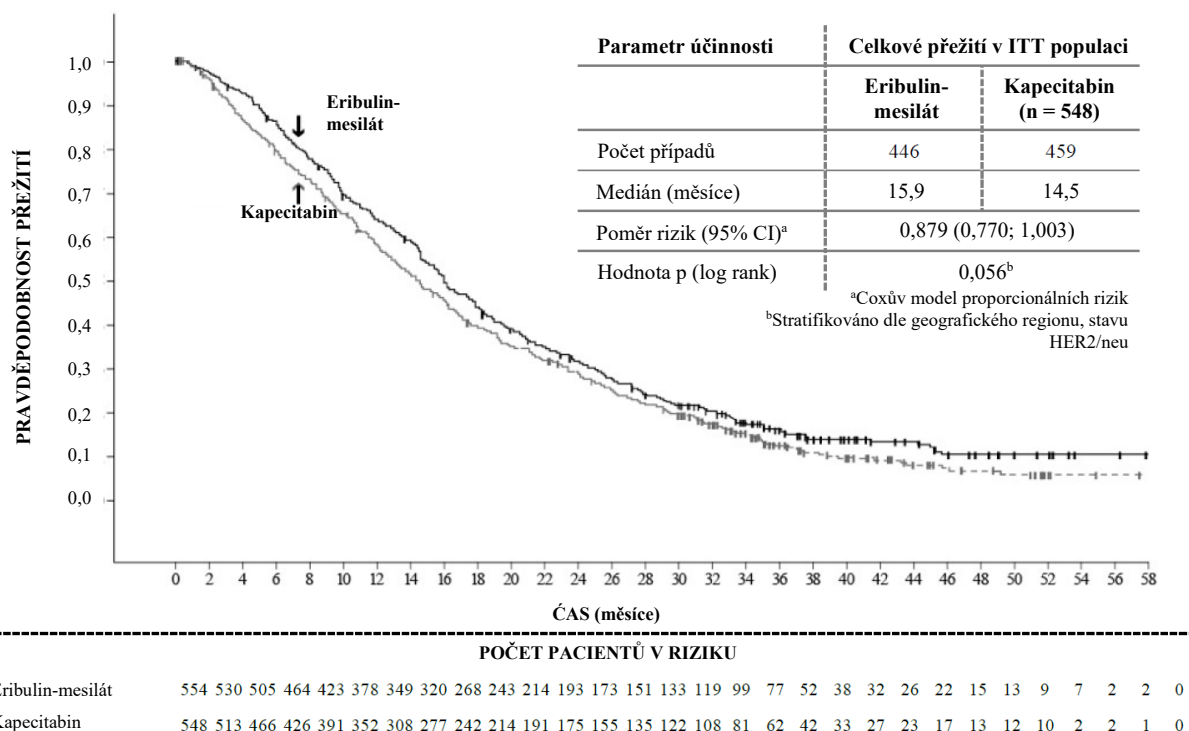
Dle nezávislé kontroly činil medián doby přežití bez progresu (*progression free survival*, PFS) 3,7 měsíce u eribulinu ve srovnání s 2,2 měsíce v rameni s TPC (poměr rizik 0,865; 95% CI: 0,714; 1,048; $p = 0,137$). U pacientů, u nichž bylo možné hodnotit jejich odpověď, činila četnost objektivní odpovědi dle kritérií RECIST 12,2 % (95% CI: 9,4 %, 15,5 %) dle nezávislé kontroly v rameni s eribulinem ve srovnání se 4,7 % (95% CI: 2,3 %, 8,4 %) v rameni s TPC.

Pozitivní účinek na celkové přežití byl zaznamenán jak u skupiny pacientů refrakterních k léčbě taxany, tak také u skupiny nerefrakterních pacientů. U aktualizovaného celkového přežití činil poměr rizika eribulinu oproti TPC 0,90 (95% CI: 0,71; 1,14) ve prospěch eribulinu u pacientů refrakterních k léčbě taxany a 0,73 (95% CI: 0,56; 0,96) u pacientů, kteří nebyli refrakterní k léčbě taxany.

Pozitivní účinek na celkové přežití byl zaznamenán jak u skupiny pacientů dosud neléčených kapecitabinem, tak také u skupiny pacientů již léčených kapecitabinem. Analýza aktualizovaného celkového přežití vykazovala přínos v přežití u skupiny eribulinu ve srovnání s TPC, a to jak u pacientů již dříve léčených kapecitabinem s poměrem rizika 0,787 (95% CI: 0,645; 0,961), tak také u pacientů dosud neléčených kapecitabinem s odpovídajícím poměrem rizika 0,865 (95% CI: 0,606; 1,233).

Druhá studie fáze 3 v časnější fázi léčby metastazujícího karcinomu prsu, studie 301, byla otevřená, randomizovaná studie u pacientů ($n = 1\,102$) s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, která zkoumala účinnost monoterapie eribulin-mesilátem ve srovnání s monoterapií kapecitabinem z hlediska celkového přežití a přežití bez progresu jako společných primárních cílových parametrů. Pacienti dříve podstoupili až tři režimy chemoterapie, zahrnující jak antracyklin, tak taxan, a maximálně dva kvůli pokročilému onemocnění. Procentuální zastoupení pacientů, kteří dříve podstoupili 0, 1 nebo 2 chemoterapie kvůli metastazujícímu karcinomu prsu, bylo 20,0 %, 52,0 %, resp. 27,2 %. Stav HER2 pacientů byl: 15,3 % pozitivní, 68,5 % negativní a 16,2 % není známo, zatímco 25,8 % pacientů bylo triple negativních.

Studie 301 – celkové přežití (ITT populace)



Přežití bez progresu hodnocené nezávislou kontrolou bylo u eribulinu a kapecitabinu podobné, s mediány 4,1 měsíce oproti 4,2 měsíce (poměr rizik 1,08 [95% CI: 0,932; 1,250]). Četnost objektivní odpovědi hodnocená nezávislou kontrolou byla u eribulinu a kapecitabinu také podobná; 11,0 % (95% CI: 8,5; 13,9) ve skupině s eribulinem a 11,5 % (95% CI: 8,9; 14,5) ve skupině s kapecitabinem.

Níže je uvedeno celkové přežití u pacientů HER2 negativních a HER2 pozitivních ve skupině s eribulinem a v kontrolní skupině ve studii 301 a studii 305:

Parametr účinnosti	Studie 305, aktualizované celkové přežití v ITT populaci			
	HER2 negativní		HER2 pozitivní	
	Eribulin-mesilát (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulin-mesilát (n = 83)	TPC (n = 40)
Počet případů	285	151	66	37
Medián v měsících	13,4	10,5	11,8	8,9
Poměr rizik (95% CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
Hodnota p (log rank)	0,106		0,015	

Parametr účinnosti	Studie 301, celkové přežití v ITT populaci			
	HER2 negativní		HER2 pozitivní	
	Eribulin-mesilát (n = 375)	Kapecitabin (n = 380)	Eribulin-mesilát (n = 86)	Kapecitabin (n = 83)
Počet případů	296	316	73	73
Medián v měsících	15,9	13,5	14,3	17,1
Poměr rizik (95% CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
Hodnota p (log rank)	0,030		0,837	

Poznámka: Souběžná léčba anti-HER2 nebyla součástí studie 305 a studie 301.

Liposarkom

Účinnost eribulinu u liposarkomu podporuje pivotalní studie fáze 3 zaměřená na sarkom (studie 309).

Pacienti v této studii (n = 452) měli lokálně rekurentní, neoperovatelný a/nebo metastazující sarkom měkkých tkání jednoho ze dvou podtypů – leiomyosarkom nebo liposarkom. Pacienti v minulosti podstoupili minimálně dva režimy chemoterapie, z nichž jeden musel obsahovat antracyklin (pokud nebyl kontraindikován).

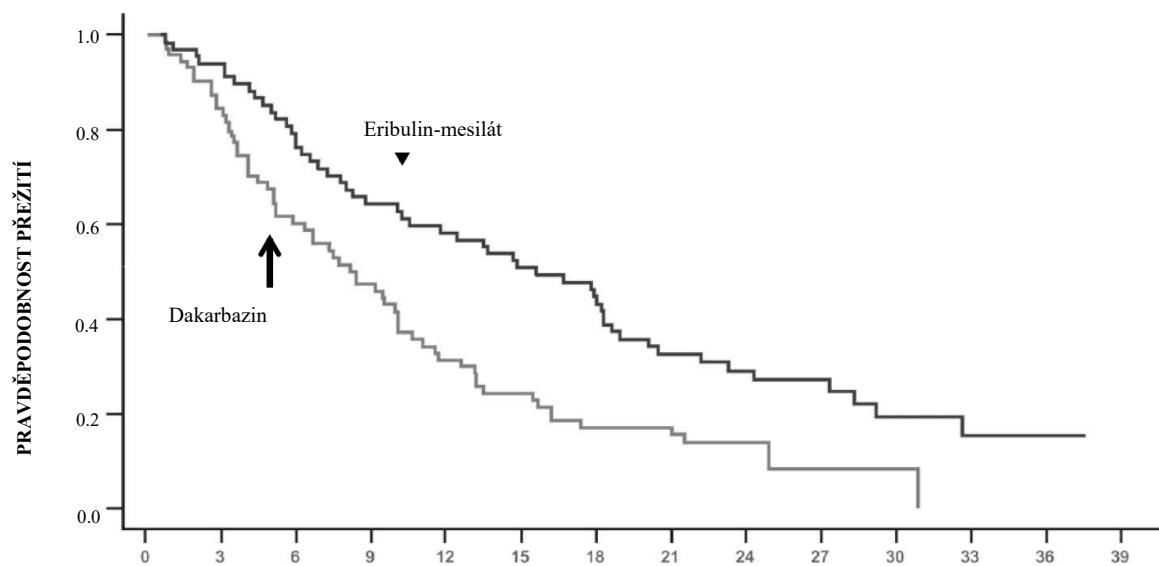
Stav pacientů se musel během 6 měsíců od posledního režimu chemoterapie zhoršit. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě buď eribulinem v dávce 1,23 mg/m² 1. a 8. den 21denního cyklu, nebo dakarbazinem v dávce 850 mg/m², 1 000 mg/m² nebo 1 200 mg/m² (dávka byla stanovena zkoušejícím před randomizací) každých 21 dní.

Ve studii 309 bylo pozorováno statisticky významné zlepšení celkového přežití u pacientů randomizovaných do ramene s eribulinem v porovnání s kontrolním ramenem. To představovalo zlepšení mediánu celkového přežití o 2 měsíce (13,5 měsíce u pacientů léčených eribulinem v porovnání s 11,5 měsíce u pacientů léčených dakarbazinem). V celkové populaci nebyl mezi léčebnými rameny zjištěn žádný významný rozdíl v přežití bez progresu nebo četnosti celkové odpovědi.

Léčebné účinky eribulinu byly omezeny na pacienty s liposarkomem (45 % nediferencovaným, 37 % myxoidním/z okrouhlých buněk a 18 % pleomorfním ve studii 309) na základě předem plánovaných analýz celkového přežití a přežití bez progresu podle podskupin. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinnosti mezi eribulinem a dakarbazinem u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím leiomyosarkomem.

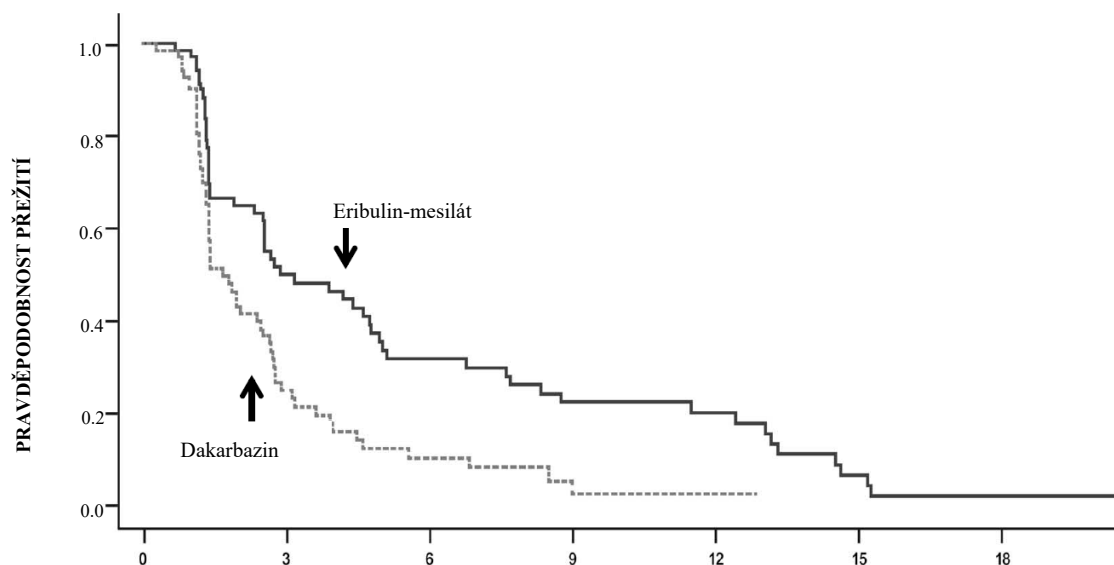
	Studie 309 Podskupina liposarkomu		Studie 309 Podskupina leiomyosarkomu		Studie 309 ITT populace	
	Eribulin- mesilát (n = 71)	Dakarbazin (n = 72)	Eribulin- mesilát (n = 157)	Dakarbazin (n = 152)	Eribulin- mesilát (n = 228)	Dakarbazin (n = 224)
Celkové přežití						
Počet případů	52	63	124	118	176	181
Medián v měsících	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Poměr rizik (95% CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominální hodnota p	0,0006		0,5730		0,0169	
Přežití bez progresu						
Počet případů	57	59	140	129	197	188
Medián v měsících	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Poměr rizik (95% CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominální hodnota p	0,0015		0,5848		0,2287	

Studie 309 – celkové přežití v podskupině s liposarkomem



ČAS (měsíce)														
POČET PACIENTŮ V RIZIKU:														
Eribulin-mesilát	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazin	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Studie 309 – přežití bez progresu v podskupině s liposarkomem



	ČAS (měsíce)							
	POČET PACIENTŮ V RIZIKU:							
Eribulin-mesilát	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím eribulin u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinomu prsu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií

s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím eribulin u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě rhabdomyosarkomu a sarkomů měkkých tkání jiných než rhabdomyosarkom (tzv. non-rhabdomyosarkomů) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Farmakokinetika eribulinu je charakterizována rychlou fází distribuce následovanou prolongovanou fází eliminace, přičemž průměrný terminální poločas činí přibližně 40 hodin. Má velký distribuční objem (rozmezí průměrů 43 až 114 l/m²).

Eribulin se slabě váže na plazmatické proteiny. Vazba na plazmatické proteiny se u eribulinu (100-1 000 ng/ml) pohybovala v rozmezí od 49 % do 65 % v lidské plazmě.

Biotransformace

Nezměněný eribulin byl hlavní formou cirkulující v plazmě po podání ¹⁴C-eribulinu pacientům. Koncentrace metabolitů představovaly < 0,6 % původní látky, což potvrzuje, že u člověka neexistují žádné významné metabolity eribulinu.

Eliminace

Clearance eribulinu je nízká (rozmezí průměrů 1,16 až 2,42 l/hod/m²). Při týdenním podávání nebyla zaznamenána žádná významná akumulace eribulinu. Farmakokinetické vlastnosti nejsou závislé na dávce nebo čase v rozmezí dávek eribulinu 0,22 až 3,53 mg/m².

K eliminaci eribulinu dochází především prostřednictvím žlučové exkrece. Transportní protein zapojený do této exkrece v současné době není znám. Předklinické studie *in vitro* naznačují, že je eribulin transportován prostřednictvím P-gp. Nicméně bylo prokázáno, že při klinicky relevantních koncentracích není eribulin inhibítozem P-gp *in vitro*. *In vivo* navíc souběžné podávání ketokonazolu, inhibítozem P-gp, nijak neovlivňuje expozici eribulinu (AUC a C_{max}). Studie *in vitro* taktéž naznačily, že eribulin není substrátem pro OCT1.

Po podání ¹⁴C-eribulinu pacientům se přibližně 82 % dávky eliminovalo ve stolici a 9 % v moči, což naznačuje, že renální clearance nepředstavuje významnou cestu eliminace eribulinu.

Nezměněný eribulin představoval většinu celkové radioaktivity ve stolici a moči.

Porucha funkce jater

Studie hodnotila farmakokinetiku eribulinu u pacientů s lehkou (třídy A podle Childa a Pugh; n = 7) a středně těžkou (třídy B podle Childa a Pugh; n = 4) poruchou funkce jater v důsledku jaterních metastáz. Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater (n = 6) se expozice eribulinu u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater zvýšila 1,8násobně, respektive 3násobně. Podávání eribulinu v dávce 0,97 mg/m² pacientům s lehkou poruchou funkce jater a v dávce 0,62 mg/m² pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater mělo za následek poněkud vyšší expozici než u dávky 1,23 mg/m² podané pacientům s normální jaterní funkcí. Eribulin nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh) hodnocen. Nebyla provedena žádná studie u pacientů s poruchou funkce jater v důsledku cirhózy (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Zvýšená expozice eribulinu byla pozorována u některých pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin, s vysokou interindividuální variabilitou. Farmakokinetika eribulinu byla hodnocena ve studii fáze 1 u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu: ≥ 80 ml/min; n = 6), se středně těžkou poruchou funkce ledvin (30-50 ml/min, n = 7) nebo s těžkou poruchou funkce

ledvin (15-< 30 ml/min; n = 6). Clearance kreatininu byla určena vzorcem dle Cockcrofta a Gaulta. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla pozorována 1,5krát (90% CI: 0,9-2,5) vyšší dávkou normalizovaná AUC_(0-inf) (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Eribulin nebyl mutagenní v *in vitro* testu reverzní mutace u bakterií (Amesův test). Eribulin byl pozitivní v testu mutagenity u myšního lymfomu a klastogenní v *in vivo* testu mikrojader u potkanů.

Žádné studie kancerogenity nebyly s eribulinem provedeny.

Studie fertility nebyla s eribulinem provedena, ale na základě neklinických zjištění ze studií po opakovaném podání, kde byla zjištěna testikulární toxicita jak u potkanů (hypocelularita seminiformního epitelu s hypospermii/aspermii), tak u psů, lze usuzovat, že mužská fertilita může být léčbou eribulinem ohrožena. Studie embryofetálního vývoje u potkanů potvrdila vývojovou toxicitu a teratogenní potenciál eribulinu. Březím samicím potkanů byly podávány dávky eribulin-mesilátu odpovídající 0,009, 0,027, 0,088 a 0,133 mg/kg eribulinu 8., 10. a 12. den březosti. Při dávkách $\geq 0,088$ mg/kg byl pozorován s dávkou související zvýšený počet resorpcí a snížená hmotnost plodu a u dávek 0,133 mg/kg byl zaznamenán zvýšený výskyt malformací (absence dolní čelisti, jazyka, žaludku a sleziny).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

2 roky

Doba použitelnosti po otevření před použitím

Chemická a fyzikální stabilita nezředěného roztoku v injekční stříkačce po otevření před použitím byla prokázána na dobu 4 hodin při 25 °C a 24 hodin při 2 °C - 8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěného roztoku byla prokázána na dobu 72 hodin při 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

4ml injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I s teflonem potaženou butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím krytem obsahující 2 ml roztoku.

Velikost balení je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Mevlyq je cytotoxický přípravek k léčbě nádorových onemocnění a stejně jako u ostatních toxických látek je při manipulaci s ním nutné postupovat s opatrností. Doporučuje se používat rukavice, brýle a ochranné oblečení. Pokud dojde ke kontaktu roztoku s kůží, je nutné místo ihned důkladně omýt mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu se sliznicemi, je nutné místo důkladně vypláchnout vodou. Přípravek Mevlyq má připravovat a podávat pouze pracovník náležitě vyškolený v manipulaci s cytotoxickými látkami. Těhotné ženy nesmí s přípravkem Mevlyq manipulovat.

Při použití aseptické techniky je možné přípravek Mevlyq naředit až ve 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní vstup injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo podání celé dávky. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky a nemá se ředit v 5% infuzním roztoku glukózy.

Pokud k aplikaci přípravku používáte hrot, postupujte podle pokynů výrobce prostředku. Injekční lahvičky přípravku Mevlyq mají 13mm zátku. Vybraný prostředek má být kompatibilní s malými zátkami injekčních lahviček.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Strasse 7
61352 Bad Homburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1789/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. února 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

A & O Pharma GmbH
Am Sattel 17
79588 Efringen-Kirchen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mevlyq 0,44 mg/ml injekční roztok
eribulin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje eribulin-mesilát odpovídající 0,88 mg eribulinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Bezvodý ethanol, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 injekční lahvička o obsahu 2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÝ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Strasse 7
61352 Bad Homburg
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/23/1789/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SKLENĚNÁ INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Mevlyq 0,44 mg/ml injekční roztok
eribulin
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,88 mg eribulinu ve 2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Mevlyq 0,44 mg/ml injekční roztok eribulin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Mevlyq a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mevlyq používat
3. Jak se přípravek Mevlyq používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Mevlyq uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Mevlyq a k čemu se používá

Mevlyq obsahuje léčivou látku eribulin a je to přípravek k léčbě nádorových onemocnění (rakoviny), jehož funkcí je zastavovat růst a šíření nádorových buněk.

Používá se k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu (zhoubný nádor prsu, který se rozšířil mimo původní nádor) u dospělých, kdy byla vyzkoušena nejméně jedna jiná léčba, která však přestala účinkovat.

Používá se také k léčbě pokročilého nebo metastazujícího liposarkomu (typ nádoru vznikající z tukové tkáně) u dospělých, kdy předchází léčba byla vyzkoušena, ale přestala účinkovat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mevlyq používat

Nepoužívejte přípravek Mevlyq

- jestliže jste alergický(á) na eribulin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Mevlyq se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte problémy s játry
- jestliže máte horečku nebo infekci
- jestliže zaznamenáte necitlivost, brnění, pocit píchání, citlivost na dotek nebo svalovou slabost
- jestliže máte problémy se srdcem

Pokud se u Vás kterýkoli z těchto stavů či příznaků projeví, sdělte to svému lékaři, který může rozhodnout o ukončení léčby nebo snížení dávky.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Mevlyq dětem a dospívajícím ve věku do 18 let s dětským sarkomem se nedoporučuje, protože zatím není známo, jak dobře v této věkové skupině přípravek účinkuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Mevlyq

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Mevlyq může způsobit závažné vrozené vady a nemá se používat, jestliže jste těhotná, pokud to není po zvážení veškerých rizik pro Vás i pro dítě považováno za nezbytně nutné. U mužů, může přípravek v budoucnu způsobit trvalé problémy s plodností. Muži by toto téma měli před zahájením léčby prodiskutovat se svým lékařem. Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Mevlyq a ještě 7 měsíců po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci.

Přípravek Mevlyq se nesmí vzhledem k možným rizikům pro dítě během kojení podávat.

Muži, jejichž partnerky jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, nesmí během léčby přípravkem Mevlyq počít dítě. Dále muži musí používat účinnou ochranu, a to během používání přípravku Mevlyq a po dobu 4 měsíců po léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Mevlyq může způsobovat nežádoucí účinky, jako je únava (velmi časté) a závratě (časté). Neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte žádné stroje, jestliže cítíte únavu nebo závratě.

Přípravek Mevlyq obsahuje alkohol (ethanol) a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 80 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 2ml injekční lahvičce. Množství alkoholu v jedné dávce (5 ml) tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 5 ml piva nebo 2 ml vína. Tak malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 2ml injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Mevlyq používá

Přípravek Mevlyq Vám bude podávat kvalifikovaný zdravotnický pracovník ve formě injekce do žíly po dobu 2 až 5 minut. Dávka, kterou dostanete, je založena na ploše povrchu Vašeho těla (vyjádřené v metrech čtverečních neboli m^2), která se spočítá z Vaší tělesné hmotnosti a výšky. Obvyklá dávka přípravku Mevlyq je $1,23 \text{ mg}/m^2$, ovšem lékař ji může upravit na základě výsledků krevních testů nebo jiných faktorů. Aby se zajistilo podání celé dávky přípravku Mevlyq, doporučuje se, aby se po podání přípravku Mevlyq propláchla žíla fyziologickým roztokem.

Jak často Vám bude přípravek Mevlyq podáván?

Přípravek Mevlyq se obvykle podává 1. a 8. den každého 21denního cyklu. Váš lékař určí, kolik cyklů léčby máte podstoupit. V závislosti na výsledcích krevních testů může lékař odložit podání přípravku do doby, než se výsledky vrátí do normálu. Lékař také může rozhodnout o snížení dávky, která je Vám podávána.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u Vás objeví kterýkoli z následujících závažných příznaků, je třeba, abyste přestal(a) přípravek Mevlyq používat a okamžitě vyhledal(a) lékařskou pomoc:

- Horečka se zrychleným srdečním tepem, zrychleným mělkým dýcháním, studenou, bledou

a vlhkou kůží nebo se skvrnami na kůži a/nebo zmateností. Toto mohou být známky stavu, který se označuje jako sepse – závažná reakce na infekci. Sepsa se vyskytuje méně často (může postihnout až 1 ze 100 osob), může být život ohrožující a může vést k úmrtí.

- Jakékoli dechové obtíže nebo otok obličeje, úst, jazyka nebo hrdla. Mohlo by se jednat o známky méně často se vyskytující alergické reakce (může postihnout až 1 ze 100 osob).
- Závažné kožní vyrážky s tvorbou puchýřů na kůži, v ústech, očích a na genitáliích. Toto mohou být známky stavu, který se označuje jako Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza. Frekvence není známa, ale může jít o život ohrožující stav.

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Snížení počtu bílých krvinek nebo červených krvinek
- Únava nebo slabost
- Pocit na zvracení, zvracení, zácpa, průjem
- Necitlivost, pocit brnění nebo píchání
- Horečka
- Ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti
- Dechové obtíže, kašel
- Bolest kloubů, svalů a zad
- Bolest hlavy
- Vypadávání vlasů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Snížení počtu krevních destiček (může mít za následek vznik podlitin nebo prodloužení doby do zastavení krvácení)
- Infekce s horečkou, zánět plic, zimnice
- Rychlý srdeční tep, návaly horka
- Závratě, točení hlavy
- Zvýšená tvorba slz, zánět spojivek (zarudnutí a bolestivost oka), krvácení z nosu
- Dehydratace (nedostatek vody v organismu), sucho v ústech, opary, moučnivka (kvasinková infekce ústní sliznice), trávicí potíže, pálení žáhy, bolest nebo nadmutí břicha
- Otoky měkkých tkání, bolesti (především bolest hrudníku, zad a kostí), svalové křeče nebo slabost
- Infekce úst, dýchacích nebo močových cest, bolest při močení
- Bolest v hrdle, bolest nebo výtok z nosu, příznaky podobné chřipce, bolest krku
- Abnormální výsledky jaterních testů, změny v hladinách krevního cukru, bilirubinu, fosfátů, draslíku, hořčíku nebo vápníku
- Neschopnost spát, deprese, porucha chuťového vnímání
- Vyrážka, svědění, potíže s nehty, suchá nebo zarudlá kůže
- Nadměrné pocení (včetně nočního pocení)
- Zvonění v uších
- Krevní sraženiny v plicích
- Pásový opar
- Kožní otoky, necitlivost rukou a nohou

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Krevní sraženiny
- Abnormální výsledky jaterních testů (hepatotoxicita neboli poškození jater)
- Selhání ledvin, krev nebo bílkovina v moči
- Rozsáhlý zánět plic, který může vést k zjizvení plicní tkáně
- Zánět slinivky břišní
- Vředy v ústech

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- Závažná porucha srážlivosti krve, která vede k rozsáhlé tvorbě krevních sraženin a k vnitřnímu krvácení.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Mevlyq uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Pokud je přípravek Mevlyq nařazený pro infuzi, může se uchovávat při teplotě 2 °C - 8 °C po dobu maximálně 72 hodin.

Pokud byl přípravek Mevlyq ve formě nezředěného roztoku přenesen do injekční stříkačky, může se uchovávat při teplotě 25 °C po dobu maximálně 4 hodin, nebo při teplotě 2 °C - 8 °C po dobu maximálně 24 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Mevlyq obsahuje

- Léčivou látkou je eribulin. Jedna injekční lahvička obsahuje eribulin-mesilát odpovídající 0,88 mg eribulinu ve 2 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou bezvodý ethanol, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a hydroxid sodný (k úpravě pH). Viz bod 2, „Přípravek Mevlyq obsahuje alkohol (ethanol) a sodík“.

Jak přípravek Mevlyq vypadá a co obsahuje toto balení

Mevlyq je čirý, bezbarvý vodný roztok dodávaný ve skleněných injekčních lahvičkách obsahujících 2 ml injekčního roztoku. Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Strasse 7
61352 Bad Homburg
Německo

Výrobce
A & O Pharma GmbH
Am Sattel 17
79588 Efringen-Kirchen
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.