

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mevlyq 0,44 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 0,5 mg eribuliinmesilaati, mis vastab 0,44 mg eribuliinile.

Üks 2 ml viaal sisaldab eribuliinmesilaati, mis vastab 0,88 mg eribuliinile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

1 ml süstelahust sisaldab 40 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstelahus).

Selge värvitu vesilahus, mille pH on 6,0...9,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mevlyq on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähiga täiskasvanud patsientide raviks, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt ühte kaugelearenenud haiguse keemiaraviskeemi (vt lõik 5.1). Eelnev ravi peab olema sisaldanud antratsükliini ja taksaani kas adjuvantravina või metastaaside korral, välja arvatud juhul, kui need raviviisid ei sobinud patsientidele.

Mevlyq on näidustatud mitteopereeritava liposarkoomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on saanud varem antratsükliini sisaldavat ravi (välja arvatud, kui see ei sobinud) kaugelearenenud või metastaatilise haiguse korral (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Mevlyqi tohib määrata ainult vähivastases ravis kogenud kvalifitseeritud arst. Seda tohib manustada ainult sobiva kvalifikatsiooniga tervishoiutöötaja.

Annustamine

Eribuliini soovitatav annus kasutamisel valmis lahuseks on 1,23 mg/m², mis tuleb manustada intravenoosselt 2...5 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval.

Tähelepanu

Soovitatav annus viitab toimeaine (eribuliini) aluselise vormi sisaldusele. Patsiendile manustatava individuaalse annuse arvutamisel tuleb lähtuda 0,44 mg/ml eribuliini sisaldava kasutusvalmis lahuse tugevusest ja soovitatavast annusest 1,23 mg/m². Allpool antud soovitusel annuse vähendamiseks on esitatud samuti eribuliini manustatava annusena, lähtudes kasutusvalmis lahuse tugevusest.

Olulistest uuringutes, nende publikatsioonides ja teatavates muudes piirkondades, nt Ameerika Ühendriikides ja Šveitsis, on soovitatava annuse aluseks soolavorm (eribuliinmesilaat).

Patsientidel võib esineda iiveldust või oksendamist. Tuleb kaaluda oksendamist ennetavat ravi, sealhulgas kortikosteroidide, kasutamist.

Annuse edasilükkamine ravi ajal

Mevlyqi manustamine 1. või 8. päeval tuleb edasi lükata järgmistel juhtudel:

- neutrofiilide absoluutarv $< 1 \times 10^9/l$
- trombotsüütide arv $< 75 \times 10^9/l$
- 3. või 4. astme mittehematoloogiline toksilisus

Annuse vähendamine ravi ajal

Soovitused annuse vähendamiseks ravi kordamisel on esitatud järgmises tabelis.

Soovitused annuse vähendamiseks

Kõrvaltoime pärast Mevlyqi eelmist manustamist	Eribuliini soovitatav annus
Hematoloogiline	
rohkem kui 7 päeva püsinud neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$	0,97 mg/m ²
neutropeenia neutrofiilide absoluutarvuga $< 1 \times 10^9/l$, tüsistuseks palavik või infektsioon	
trombotsütopeenia trombotsüütide arvuga $< 25 \times 10^9/l$	
trombotsütopeenia trombotsüütide arvuga $< 50 \times 10^9/l$, tüsistuseks verejooks või tekkinud vere või trombotsüütide ülekande vajadus	
Mittehematoloogiline	
ükskõik milline 3. või 4. astme kõrvaltoime eelmises ravitsükli	
Ükskõik millise eespool mainitud hematoloogilise või mittehematoloogilise kõrvaltoime kordumine	
hoolimata vähendamisest 0,97 mg/m ² -ni	0,62 mg/m ²
hoolimata vähendamisest 0,62 mg/m ² -ni	Kaaluda katkestamist

Pärast eribuliini annuse vähendamist ei tohi seda uuesti suurendada.

Maksakahjustusega patsiendid

Metastaasidest põhjustatud maksakahjustus

Eribuliini soovitatav annus kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass A) on 0,97 mg/m², mis manustatakse intravenoosselt 2...5 minuti jooksul 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Eribuliini soovitatav annus mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass B) on 0,62 mg/m², mis manustatakse intravenoosselt 2...5 minuti jooksul 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Kasutamist raske maksakahjustuse korral (Childi-Pugh klass C) ei ole uuritud, kuid eribuliini kasutamisel neil patsientidel on eeldatavalt vaja annust märgatavalt rohkem vähendada.

Tsirroosist põhjustatud maksafunktsiooni kahjustus

Seda patsiendirühma ei ole uuritud. Eeltoodud annuseid võib kasutada kerge või mõõduka kahjustuse korral, kuid patsienti on soovitatav hoolikalt jälgida, sest annus võib vajada uuesti kohandamist.

Neerukahjustusega patsiendid

Mõnedel mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens $< 50 \text{ ml/min}$) võib eribuliini ekspositsioon suurened ja neil võib osutuda vajalikuks annust vähendada. Kõikide neerukahjustusega patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik ja patsiendi ohutust hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse spetsiaalseks kohandamiseks patsiendi vanusest lähtuvalt soovitusi ei ole (vt lõik 4.8).

Lapsed

Puudub Mevlyqi asjakohane kasutus lastel ja noorukitel rinnanäärmevähi näidustusel.

Mevlyqi ohutus ja efektiivsus lastel alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni pehmete kudede sarkoomi näidustusel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Mevlyq on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks.

Annust võib lahjendada kuni 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Seda ei tohi lahjendada glükoosi 5% infusioonilahusega. Ravimpreparaadi lahustamise juhised vt lõik 6.6. Enne manustamist tuleb tagada patsiendil hea perifeerne või tsentraalne veenitee. Puuduvad tõendid selle kohta, et eribuliinmesilaat oleks ville tekitav või ärritav. Ekstravasatsiooni korral peab ravi olema sümptomaatiline. Teave tsütotoksiliste ravimite käsitlemise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes
- imetamine

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogilised

Müelosupressioon on annusest sõltuv ja avaldub eelkõige neutropeeniana (vt lõik 4.8). Kõikidel patsientidel tuleb enne iga eribuliini annuse manustamist kontrollida hemogrammi. Ravi eribuliiniga võib alustada ainult sel juhul, kui patsiendi neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $> 100 \times 10^9/l$.

Febriilset neutropeeniat esines < 5%-l eribuliiniga ravitud patsientidest. Febriilse neutropeenina, raske neutropeenina või trombotsütopeeniaga patsiente tuleb ravida lõigus 4.2 antud soovitude kohaselt.

Patsientidel, kellel olialaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsus $> 3 \times$ üle normaalvahemiku ülempiiri, esines sagedamini 4. astme neutropeeniat ja febriilset neutropeeniat. Kuigi selle kohta on vähe andmeid, esineb patsientidel, kellel on bilirubiinisaldus $> 1,5 \times$ üle normaalvahemiku ülempiiri, samuti sagedamini 4. astme neutropeeniat ja febriilset neutropeeniat.

On esinenud surmaga lõppenud febriilse neutropeenina, neutropeenilise sepsise, sepsise ja septilise šoki juhte.

Raske neutropeenina raviks võib asjakohaste ravijuhendite kohaselt kasutada arsti äranägemisel granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) või samaväärset ainet (vt lõik 5.1).

Perifeerne neuropaatia

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida perifeerse motoorse ja sensoorse neuropaatia nähtude suhtes. Raske perifeerse neurotoksilisuse tekke korral tuleb annuse manustamine edasi lükata või annust vähendada (vt lõik 4.2).

Olemasoleva, raskema kui 2. astme neuropaatiaga patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Olemasoleva 1. või 2. astme neuropaatiaga patsientidel ei olnud siiski sümptomite tekkimise või süvenemise tõenäosus suurem kui patsientidel, kellel see seisund uuringu algul puudus.

QT-intervalli pikenemine

Kontrollrühmata, avatud EKG-uuringus 26 patsiendil täheldati 8. päeval QT-intervalli pikenemist olenemata eribuliini kontsentratsioonist; 1. päeval QT-intervalli pikenemist ei täheldatud. EKG jälgimine on soovitatav patsientide puhul, kellel on ravi algul südame paispuudulikkus või bradüarütmiaid või kes kasutavad samaaegselt QT-intervalli teadaolevalt pikendavaid ravimpreparaate, sealhulgas Ia ja III klassi antiarütmikume, ja kellel on elektrolüütide tasakaalu häireid. Enne Mevlyqi ravi alustamist tuleb hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneseemia korrigeerida ja nende elektrolüütide sisaldust tuleb ravi ajal perioodiliselt jälgida. Eribuliini kasutamist kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiga patsientidel tuleb vältida.

Abiained

Ravim sisaldab 80 mg alkoholi (etanool) ühes 2 ml viaalis. Kogus ravimpreparaadi annuses (5 ml) on väiksem kui 5 ml-s õlles või 2 ml-s veinis.

Väike kogus alkoholi selles ravimpreparaadis ei oma märkimisväärset toimet.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 2 ml-s, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eribuliin eritub põhiliselt (kuni 70% ulatuses) sapiga. Selles protsessis osalev transportvalk ei ole teada. Eribuliin ei ole rinnanäärmevähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), orgaaniliste anioonide ja orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (*organic anion transporters*, OAT1, OAT3; *organic anion transporting polypeptides*, OATP1B1, OATP1B3), mitme ravimiga seotud resistentsusvalgu (*multi-drug resistance-associated protein*, MRP2, MRP4) ja sapisoolade väljavoolu pumba (*bile salt export pump*, BSEP) transporterite substraat.

Ravimite koostoimeid CYP3A4 inhibiitorite ega indutseerijatega ei ole oodata. CYP3A4 ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor ketokonasool ega CYP3A4 indutseerija rifampitsiin eribuliini ekspositsiooni (AUC ja C_{max}) ei mõjutanud.

Eribuliini toime teiste ravimite farmakokineetikale

In vitro andmete kohaselt on eribuliin ravimit metaboliseeriva tähtsa ensüümi CYP3A4 kerge inhibiitor. *In vivo* andmed selle kohta ei ole kättesaadavad. Kitsa terapeutilise vahemikuga ja põhiliselt CYP3A4 vahendatud metabolismi teel erituvate ainetega (nt alfentaniil, tsüklosporiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus, takroliimus) samaaegsel kasutamisel on soovitatav olla ettevaatlik ja patsienti tuleb jälgida kõrvaltoimete suhtes.

Eribuliin ei pärsi asjakohaste kliiniliste kontsentratsioonide korral CYP ensüüme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ega 2E1.

Asjakohastes kliinilistes kontsentratsioonides eribuliin ei inhibeeri BCRP, OCT1 (orgaaniliste katioonide transporter, *organic cation transporter*), OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3 transporterite vahendatud aktiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eribuliini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Eribuliin on rottidel toksiline embrüole ja lootele ning teratogeenne. Mevlyqi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning kui ema vajadusi ja riske lootele on hoolikalt kaalutud.

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada vältida ajal, mil nad kasutavad Mevlyqi, ning nad peavad

tingimata kasutama ravi ajal ja kuni 7 kuud pärast ravi väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Meestele, kelle partnerid on fertiilses eas, tuleb soovitada, et nad ei viljastaks Mevlyqiga ravi ajal partnerit ning peavad ravi ajal ja kuni 4 kuud peale seda kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas eribuliin/metaboliidid erituvad inimese või looma rinnapiima. Riski vastsündinutele või imikutele ei saa välistada ning seetõttu ei tohi Mevlyqi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Rottidel ja koertel on täheldatud munanditele avalduvat toksilisust (vt lõik 5.3). Meespatsientidel tuleb enne ravi küsida nõu sperma säilitamise kohta, sest ravi Mevlyqiga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mevlyq võib põhjustada selliseid kõrvaltoimeid nagu väsimus ja pearinglus, mis võivad mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada väsimuse või pearingluse korral mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Eribuliiniga seotud kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on luuüdi supressioon, mis avaldub neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniana, koos sellega seotud infektsioonidega. Teatatud on ka perifeerse neuropaatia tekkest või olemasoleva perifeerse neuropaatia süvenemisest. Teatatud kõrvaltoimete seas on ka seedetrakti toksilisus, mis avaldub anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse ja stomatiidina. Teised kõrvaltoimed on muu hulgas väsimus, alopeetsia, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, sepsis ja muskuloskeletaalse valu sündroom.

Kõrvaltoimete tabel

Kui ei ole märgitud teisiti, on järgmises tabelis näidatud kõrvaltoimete esinemissagedus rinnanäärmevähi ja pehmete kudede sarkoomiga patsientidel, kellele manustati soovitatav annus 2. ja 3. faasi uuringutes.

Sagedus on määratletud järgmiste kategooriatena: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kui esines 3. või 4. astme kõrvaltoimeid, on näidatud tegelik esinemissagedus ja 3. või 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus.

Organsüsteem	Kõrvaltoimed – kõik raskusastmed			
	Väga sage (esinemissageduse %)	Sage (esinemissageduse %)	Aeg-ajalt (esinemissageduse %)	Harv või teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		kuseteede infektsioon (8,5%) (3./4. aste: 0,7%) kopsupõletik (1,6%) (3./4. aste: 1,0%) soor	sepsis (0,5%) (3./4. aste: 0,5%) ^a neutropeeniline sepsis (0,2%) (3./4. aste: 0,2%) ^a septiline šokk (0,2%)	

Organsüsteem	Kõrvaltoimed – kõik raskusastmed			
	Väga sage (esinemissageduse %)	Sage (esinemissageduse %)	Aeg-ajalt (esinemissageduse %)	Harv või teadmata
		suuherpes ülemiste hingamisteede nakkus nasofarüüngiit riniit vöötohatas	(3./4. aste: 0,2%) ^a	
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenias (53,6%) (3./4. aste: 46,0%) leukopeenia (27,9%) (3./4. aste: 17,0%) aneemia (21,8%) (3./4. aste: 3,0%)	lümfopeenias (5,7%) (3./4. aste: 2,1%) febriilne neutropeenias (4,5%) (3./4. aste: 4,4%) ^a trombotsütopeenias (4,2%) (3./4. aste: 0,7%)		* dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon ^b
Ainevahetus- ja toitumishäired	isuvähene mine (22,5%) (3./4. aste: 0,7%) ^d	hüpokaleemia (6,8%) (3./4. aste: 2,0%) hüpomagneesemia (2,8%) (3./4. aste: 0,3%) dehüdratsioon (2,8%) (3./4. aste: 0,5%) ^d hüperglükeemia hüpofo sfateemia hüpokaltseemia		
Psühhiaatrilised häired		unetus depressioon		
Närvisüsteemi häired	perifeerne neuropaatia ^c (35,9%) (3./4. aste: 7,3%) peavalu (17,5%) (3./4. aste: 0,7%)	düsgeusia pearinglus (9,0%) (3./4. aste: 0,4%) ^d hüpesteesia letargia neurotoksilisus		
Silma kahjustused		suurenenud pisaravool (5,8%) (3./4. aste: 0,1%) ^d konjunktiviit		
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo tinnitus		
Südame häired		tahhükardia		
Vaskulaarsed häired		kuumahood kopsuemboolias (1,3%) (3./4. aste: 1,1%) ^a	süvaveenitromboos	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hingeldus (15,2%) ^a (3./4. aste: 3,5%) ^a köha (15,0%) (3./4. aste: 0,5%) ^d	suu-neelu valu nina verejooks eritis ninast	interstitsiaalne kopsuhaigus (0,2%) (3./4. aste: 0,1%)	
Seedetrakti häired	iiveldus (35,7%) (3./4. aste: 1,1%) ^d kõhukinnisus (22,3%) (3./4. aste: 0,7%) ^d kõhulahtisus (18,7%) (3./4. aste: 0,8%) oksendamine (18,1%) (3./4. aste: 1,0%)	kõhuvalu stomatiit (11,1%) (3./4. aste: 1,0%) ^d suukuivus düspepsia (6,5%) (3./4. aste: 0,3%) ^d gastroösofageaalne refluks haigus kõhu paisumine	suuhaavand pankreatiit	
Maksa ja sapiteede häired		aspartaadi aminotransferaasi	hepatotoksilisus (0,8%) (3./4. aste: 0,6%)	

Organsüsteem	Kõrvaltoimed – kõik raskusastmed			
	Väga sage (esinemissageduse %)	Sage (esinemissageduse %)	Aeg-ajalt (esinemissageduse %)	Harv või teadmata
		aktiivsuse suurenemine (7,7%) (3./4. aste: 1,4%) ^d alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (7,6%) (3./4. aste: 1,9%) ^d gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine (1,7%) (3./4. aste: 0,9%) ^d hüperbilirubineemia (1,4%) (3./4. aste: 0,4%)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	alopeesia	lööve (4,9%) (3./4. aste: 0,1%) kihelus (3,9%) (3./4. aste: 0,1%) ^d küünte kahjustused õine higistamine naha kuivus erüteem hüperhidroos palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia (1,0%) (3./4. aste: 0,1%) ^d	angioödeem	** Stevensi- Johnsoni sündroom / toksiline epidermise nekrolüüs ^b
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	artralgia ja müalgia (20,4%) (3./4. aste: 1,0%) seljavalu (12,8%) (3./4. aste: 1,5%) valu jäsemetes (10,0%) (3./4. aste: 0,7%) ^d	luuvalu (6,7%) (3./4. aste: 1,2%) lihasespasmid (5,3%) (3./4. aste: 0,1%) ^d muskuloskeetaalne valu muskuloskeetaalne valu rindkeres lihaste nõrkus		
Neerude ja kuseteede häired		düsuuria	hematuuria proteinuuria neerupuudulikkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus/asteenia (53,2%) (3./4. aste: 7,7%) püreeksia (21,8%) (3./4. aste: 0,7%)	limaskestapõletik (6,4%) (3./4. aste: 0,9%) ^d perifeerne turse valu külmavärinad valu rindkeres gripilaadne haigestumine		
Uuringud	kehakaalu langus (11,4%) (3./4. aste: 0,4%) ^d			

a. Sealhulgas 5. astme juhud.

b. Spontaansete teadete põhjal.

c. Hõlmab ka eelistermineid perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia, polüneuropaatia, paresteesia, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne sensomotoorne neuropaatia ja demüeliniseeriv polüneuropaatia.

d. 4. astme juhud puudusid.

- * Harv
- ** Esinemissagedus teadmata

Rinnanäärmevähiga ja pehmete kudede sarkoomiga patsientide populatsioonide ohutusprofiilid olid üldiselt sarnased.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeenia

Täheldatud neutropeenia oli pöörduv ega olnud kumulatiivne; keskmine madalaima tasemeni kulunud aeg oli 13 päeva ja keskmine aeg raskest neutropeeniast paranemiseni ($< 0,5 \times 10^9/l$) oli 8 päeva. Kauem kui 7 päeva püsinud neutrofiilide arv $< 0,5 \times 10^9/l$ esines uuringus EMBRACE 13%-l rinnanäärmevähiga patsientidest, keda raviti eribuliiniga.

Neutropeeniast kui ravist tingitud kõrvaltoimest teatati sarkoomiga populatsioonis 151/404 patsiendil (kõikide raskusastmete puhul 37,4%) võrreldes 902/1559 patsiendiga (kõikide raskusastmete puhul 57,9%) rinnanäärmevähiga populatsioonis. Ravist tingitud kõrvaltoimeid kokku ja neutrofiilide arvu laboratoorseid kõrvalekaldeid esines vastavalt 307/404 patsiendil (76,0%) ja 1314/1559 patsiendil (84,3%). Ravi mediaankestus oli sarkoomiga patsientidel 12,0 nädalat ja rinnanäärmevähiga patsientidel 15,9 nädalat.

Esines surmaga lõppenud febrilise neutropeenia, neutropeenilise sepsise, sepsise ja septilise šoki juhte. Kokku 1963 rinnanäärmevähiga ja pehmete kudede sarkoomiga patsiendist, kes kasutasid kliinilistes uuringutes soovitatavas annuses eribuliini, tekkis ühel surmaga lõppenud neutropeeniline sepsis (0,1%) ja ühel surmaga lõppenud febrilne neutropeenia (0,1%). Lisaks neile oli 3 surmaga lõppenud sepsise juhtu (0,2%) ja üks surmaga lõppenud septilise šoki juht (0,1%).

Raske neutropeenia raviks võib asjakohaste ravijuhendite kohaselt kasutada arsti äranägemisel G-CSF-i või samaväärset ainet. Kahes 3. faasi rinnanäärmevähi uuringus (vastavalt uuringud 305 ja 301) manustati G-CSF-i 18%-le ja 13%-le eribuliiniga ravitavatest patsientidest. 3. faasi sarkoomi uuringus (uuring 309) manustati G-CSF-i 26%-le eribuliiniga ravitavatest patsientidest.

Neutropeenia tõttu katkestati ravi eribuliiniga $< 1\%$ -l patsientidest.

Dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon

Teatatud on dissemineerunud intravaskulaarse koagulatsiooni juhtudest, tüüpiliselt seoses neutropeenia ja/või sepsisega.

Perifeerne neuropaatia

1559 rinnanäärmevähiga patsiendil oli kõige sagedam kõrvaltoime, mis tingis ravi katkestamise eribuliiniga, perifeerne neuropaatia (3,4%). Mediaanaeg 2. astme perifeerse neuropaatia tekkimiseni oli 12,6 nädalat (pärast 4 tsükli). 404-st sarkoomiga patsiendist katkestasid 2 patsienti ravi eribuliiniga perifeerse neuropaatia tõttu. Mediaanaeg 2. astme perifeerse neuropaatia tekkimiseni oli 18,4 nädalat.

3. või 4. astme perifeerne neuropaatia tekkis 7,4%-l rinnanäärmevähiga patsientidest ja 3,5%-l sarkoomiga patsientidest. Kliinilistes uuringutes oli olemasoleva neuropaatiaga rinnanäärmevähiga patsientidel sümptomite tekkimise või süvenemise tõenäosus sama kui patsientidel, kellel see seisund uuringu algul puudus.

Patsientidel, kellel oli olemasolev 1. või 2. astme perifeerne neuropaatia, oli ravist tingitud 3. astme perifeerse neuropaatia esinemissagedus 14%.

Hepatotoksilisus

Ravi alustamisel eribuliiniga on teatatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest mõnel patsiendil, kellel oli enne ravi eribuliiniga maksaensüümide aktiivsus normaalne / normist erinev. Aktiivsuse suurenemine näis toimuvat varakult ravi alustamisel eribuliiniga, enamikul neist patsientidest ravi 1.–2. tsükli, ja kuigi enamikul patsientidel võis see olla näht maksa kohanemisest eribuliiniga, mitte maksatoksilisuse oluliseks nähuks, on teatatud ka hepatotoksilisust.

Eirühmad

Eakad patsiendid

1559 rinnanäärmevähiga patsiendist, keda raviti eribuliini soovitata annusega, olid 283 patsienti (18,2%) ≥ 65 -aastased. Sarkoomiga patsientide populatsiooni 404 patsiendist olid 90 (22,3%) eribuliiniga ravitud patsienti ≥ 65 -aastased. Eribuliini ohutusprofiil eakatel (≥ 65 aastat) sarnanes < 65 -aastaste patsientide omaga, välja arvatud asteenia/väsimuse esinemise suhtes, mille sagedus vanusega suurenes. Eakatel ei soovitata annust kohandada.

Maksakahjustusega patsiendid

Patsientidel, kellel oli ALAT-i või ASAT-i aktiivsus $> 3 \times$ üle normaalvahemiku ülempiiri, esines sagedamini 4. astme neutropeeniat ja febrilset neutropeeniat. Kuigi selle kohta on andmed piiratud, esineb patsientidel, kellel on bilirubiinisaldus $> 1,5 \times$ üle normaalvahemiku ülempiiri, sagedamini ka 4. astme neutropeeniat ja febrilset neutropeeniat (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ühel üleannustamise juhul manustati patsiendile tahtmatult 7,6 mg eribuliini (ligikaudu 4 korda kavandatud annusest rohkem) ja tal tekkis 3. päeval (3. astme) ülitundlikkusreaktsioon ja 7. päeval (3. astme) neutropeenia. Mõlemad kõrvaltoimed kadusid toetava raviga.

Eribuliini üleannustamisel teadaolev antidoot puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida. Üleannustamise raviks tuleb kasutada tekkivate kliiniliste nähtude toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XX41

Eribuliinmesilaat on mikrotuubulite dünaamika inhibiitor, mis kuulub kasvajavastaste ainete halihondriinide klassi. See on merikäsna *Halichondria okadai*’st eraldatud loodusliku ravimi halihondriin B lihtsustatud struktuuriga sünteetiline analoog,

Eribuliin inhibeerib mikrotuubulite kasvufaasi lühenemisfaasi kahjustamata ja eraldab tubuliini mitteproduktiivseteks agregaatideks. Eribuliini toime avaldub tubuliinil põhineva antimitootilise mehhanismi kaudu, mille tulemusena blokeeritakse G₂/M rakutsüklid, katkevad mitoootilised käävid ja lõpuks rakud hävivad apoptoosi tagajärjel, mida põhjustab pikaajaline ja pöördumatu mitoootiline blokaad.

Kliiniline efektiivsus

Rinnanäärmevähk

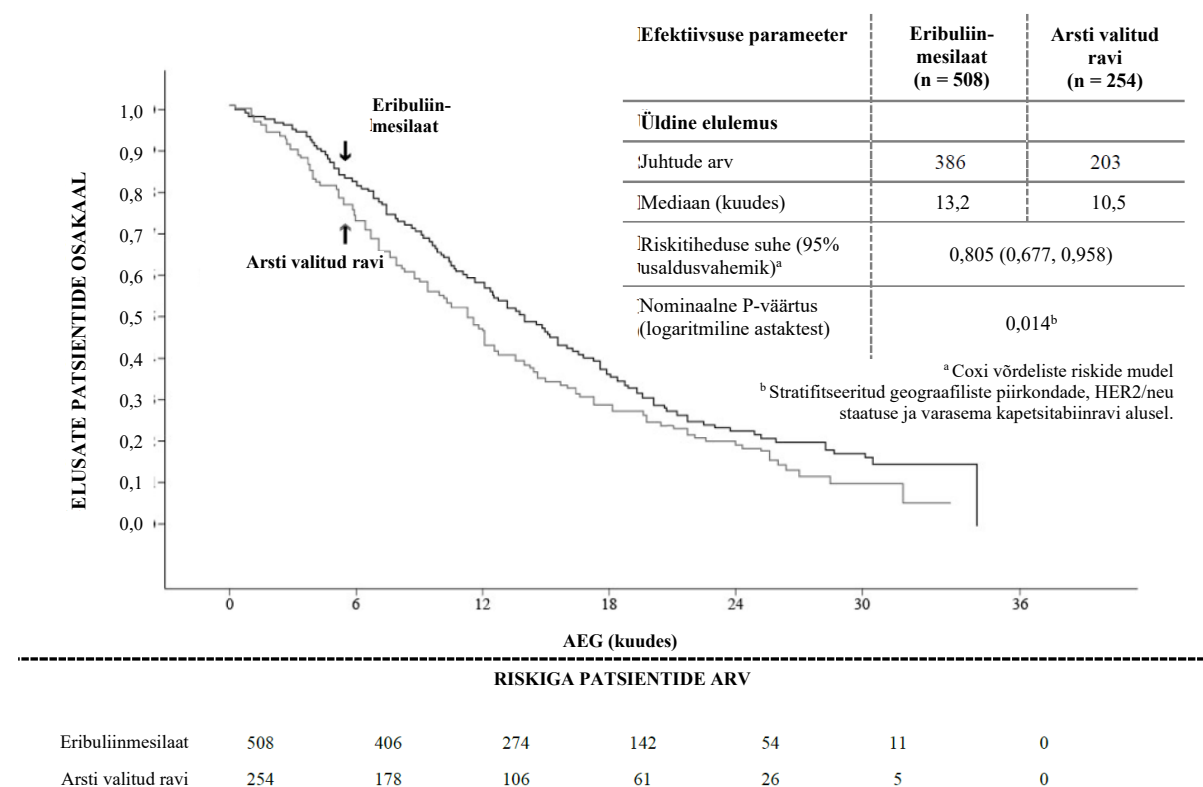
Eribuliinmesilaadi efektiivsust rinnanäärmevähi ravis toetavad eelkõige kaks randomiseeritud 3. faasi

võrdlevat uuringut.

Kesktes 3. faasi uuringus EMBRACE (uuring 305) osalenud 762 patsiendil oli lokaalselt retsidiveerunud või metastaatiline rinnanäärmevähk ning nad olid varem saanud vähemalt kaks ja maksimaalselt viis keemiaraviskeemi, sealhulgas ühe antratsükliini ja ühe taksaaniga (välja arvatud juhul, kui see oli vastunäidustatud). Patsientide haigus pidi olema progresseerunud 6 kuu jooksul pärast viimast keemiaraviskeemi. Inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptorgeeni (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) staatus oli patsientidel järgmine: 16,1%-l positiivne, 74,2%-l negatiivne ja 9,7%-l teadmata, kusjuures 18,9% patsientidest oli kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk. Nad randomiseeriti suhtes 2 : 1 kas eribuliinmesilaadiga ravi rühma või arsti valitud ravi rühma, millest 97% oli keemiaravi (26% vinorelbini, 18% gemtsitabiini, 18% kapetsitabiini, 16% taksaani, 9% antratsükliini, 10% muud keemiaravi) ja 3% oli hormoonravi.

Uuringus saavutati esmane tulemusnäitaja üldine elulemus, mille osas olid tulemused eribuliini rühmas 55% juhtudest statistiliselt oluliselt paremad kui arsti valitud ravi rühmas. Seda tulemust kinnitas üldise elulemuse uuendatud analüüs, mis andis tulemuseks 77% juhtudest.

Uuring 305 –üldise elulemuse uuendatud andmed (ravikavatsuslik populatsioon)



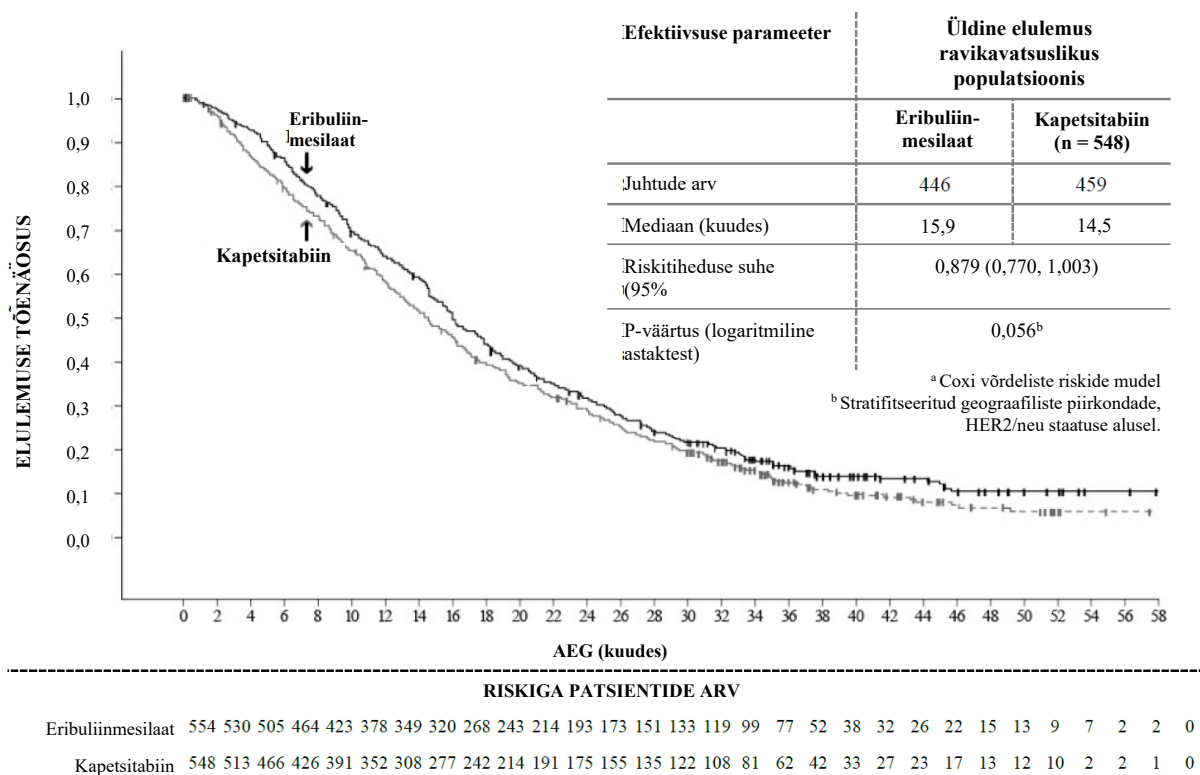
Sõltumatu hinnangu alusel oli eribuliiniga ravi rühmas progressioonivaba elulemuse mediaan 3,7 kuud võrreldes 2,2 kuuga arsti valitud ravi rühmas (riskitiheduse suhe 0,865; 95% usaldusvahemik: 0,714; 1,048, $p = 0,137$). Patsientidel, kelle ravivastust oli võimalik hinnata, oli objektiivne ravivastuse määr RECIST-i kriteeriumite (soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) järgi sõltumatu hinnangu kohaselt eribuliiniga ravi rühmas 12,2% (95% usaldusvahemik: 9,4%, 15,5%) võrreldes 4,7%-ga (95% usaldusvahemik: 2,3%, 8,4%) arsti valitud ravi rühmas.

Positiivset toimet üldisele elulemusele täheldati nii taksaaniga ravile mitteallunud kui ka sellele allunud patsiendirühmades. Üldise elulemuse uuendatud analüüsis oli riskitiheduse suhe eribuliini puhul arsti valitud raviga võrreldes taksaaniga ravile mitteallunud patsientidel 0,90 (95% usaldusvahemik: 0,71; 1,14) eribuliini kasuks ja taksaaniga ravile allunud patsientidel 0,73 (95% usaldusvahemik: 0,56; 0,96).

Positiivset toimet üldisele elulemusele täheldati nii kapetsitabiiniga varem ravimata kui ka kapetsitabiiniga varem ravitud patsientide rühmades. Üldise elulemuse uuendatud analüüs näitas elulemuse paranemist eribuliiniga ravi rühmas võrreldes arsti valitud raviga nii varem kapetsitabiiniga ravitud patsientidel, riskitiheduse suhe 0,787 (95% usaldusvahemik: 0,645; 0,961), kui ka varem kapetsitabiiniga ravimata patsientidel, kellel oli vastav riskitiheduse suhe 0,865 (95% usaldusvahemik: 0,606; 1,233).

Teine uuring 301 varasemale raviskeemile mitteallunud metastaseerunud rinnanäärmevähi korral oli avatud randomiseeritud 3. faasi uuring lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi patsientidel (n = 1102), et uurida eribuliinmesilaadi monoterapiat efektiivsust võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse kui esmaste tulemusnäitajate aspektist. Patsiendid olid varem saanud keemiaravi kuni kolme raviskeemiga, sealhulgas nii antratsükliini kui ka taksaaniga, neist maksimaalselt kaks kaugelearenenud haiguse korral, kusjuures metastaatilise rinnavähi korral 0, 1 või 2 varasemat keemiaravi saanud patsientide osakaal oli vastavalt 20,0%, 52,0% või 27,2%. Patsientide HER2 staatus oli järgmine: 15,3%-l positiivne, 68,5%-l negatiivne ja 16,2%-l teadmata, sealhulgas 25,8%-l patsientidest oli kolmiknegatiivne rinnavähk.

Uuring 301 – üldine elulemus (ravikavatsuslik populatsioon)



Sõltumatu hinnangu kohaselt oli progressioonivaba elulemus eribuliiniga ja kapetsitabiiniga ravi rühmades sarnane, mediaanid olid vastavalt 4,1 kuud vs. 4,2 kuud (riskitiheduse suhe 1,08; [95% usaldusvahemik: 0,932; 1,250]). Sõltumatu hinnangu kohaselt oli objektiivse ravivastuse esinemissagedus eribuliini ja kapetsitabiini puhul samuti sarnane; 11,0% (95% usaldusvahemik: 8,5; 13,9) eribuliiniga ravi rühmas ja 11,5% (95% usaldusvahemik: 8,9; 14,5) kapetsitabiiniga ravi rühmas.

HER2-negatiivsete ja HER2-positiivsete patsientide üldine elulemus oli uuringu 305 ja uuringu 301 eribuliiniga ravi rühmas ja kontrollrühmas järgmine.

Efektiivsuse parameeter	Ravikavatsusliku populatsiooni uuendatud üldine elulemus uuringus 305			
	HER2-negatiivsed		HER2-positiivsed	
	Eribuliinmesilaat (n = 373)	Arsti valitud ravi (n = 192)	Eribuliin- mesilaat (n = 83)	Arsti valitud ravi (n = 40)
Juhtude arv	285	151	66	37
Mediaan (kuudes)	13,4	10,5	11,8	8,9
Riskitiheduse suhe (95% usaldusvahemik)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest)	0,106		0,015	

Efektiivsuse parameeter	Ravikavatsusliku populatsiooni üldine elulemus uuringus 301			
	HER2-negatiivsed		HER2-positiivsed	
	Eribuliin- mesilaat (n = 375)	Kapetsitabiin (n = 380)	Eribuliin- mesilaat (n = 86)	Kapetsitabiin (n = 83)
Juhtude arv	296	316	73	73
Mediaan (kuudes)	15,9	13,5	14,3	17,1
Riskitiheduse suhe (95% usaldusvahemik)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest)	0,030		0,837	

Märkus: samaaegset HER2-vastast ravi uuringutes 305 ja 301 ei kasutatud.

Liposarkoom

Eribuliini efektiivsust liposarkoomi ravis toetab keskne 3. faasi sarkoomiuuring (uuring 309). Selles uuringus osalenud patsientidel (n = 452) oli lokaalselt retsidiveeruva, mitteopereeritava ja/või metastaatilise pehmete kudede sarkoomi üks alatüüp kahest – leiomüosarkoom või liposarkoom. Patsiendid olid saanud varem vähemalt kaks keemiaraviskeemi, millest üks pidi olema sisaldanud antratsükliini (välja arvatud juhul, kui see on vastunäidustatud).

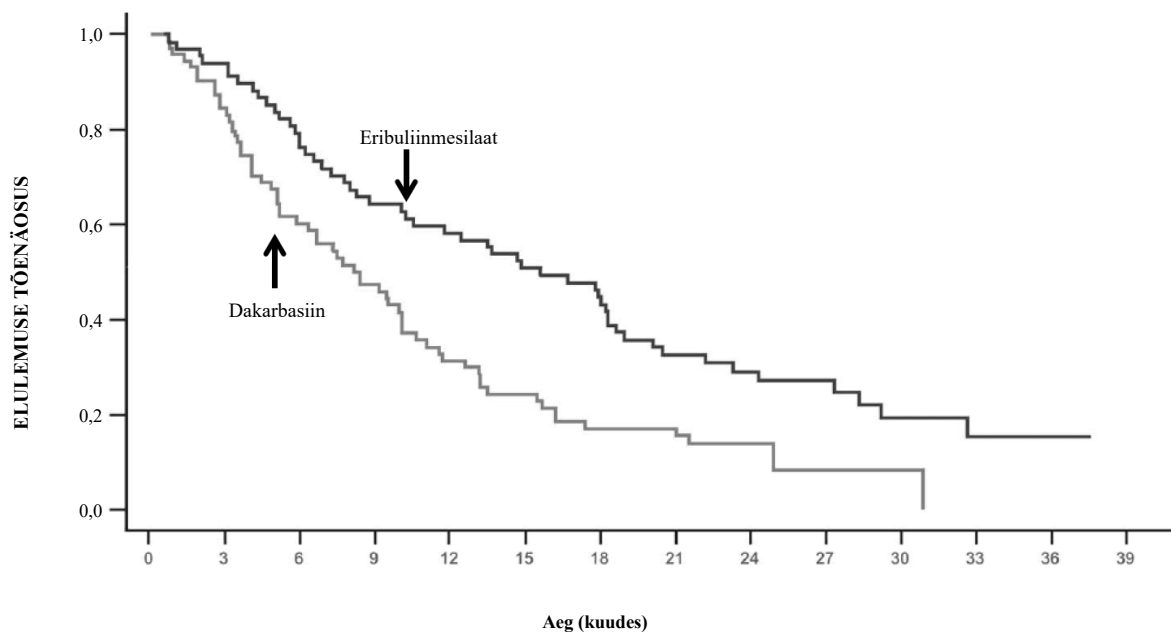
Patsientidel pidi olema haigus 6 kuu jooksul pärast nende eelmist keemiaraviskeemi progresseerunud. Nad randomiseeriti suhtes 1 : 1 rühmadesse, kellele manustati kas eribuliini 1,23 mg/m² 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval või dakarbasiini 850 mg/m², 1000 mg/m² või 1200 mg/m² (annuse määras uurija enne randomiseerimist) iga 21 päeva järel.

Uuringus 309 täheldati eribuliiniga ravi rühma randomiseeritud patsientidel üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes kontrollrühmaga. See avaldus üldise elulemuse mediaani pikenemises 2 kuu võrra (eribuliiniga ravitud patsientidel 13,5 kuud võrreldes 11,5 kuuga dakarbasiiniga ravitud patsientidel). Progressioonivaba elulemuse ega üldise ravivastuse esinemissageduse osas üldises populatsioonis ravirühmade vahel olulisi erinevusi ei olnud.

Eribuliini ravitoime piirdus liposarkoomiga (uuringus 309 45% dediferentseeritud, 37% müksoide/ümarrakk ja 18% pleomorfne) patsientidega, põhinedes üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse eelnevalt kavandatud alarühmade analüüsidel. Kaugelearenenud või metastaatilise leiomüosarkoomiga patsientidel ei olnud erinevusi eribuliini ja dakarbasiini efektiivsuses.

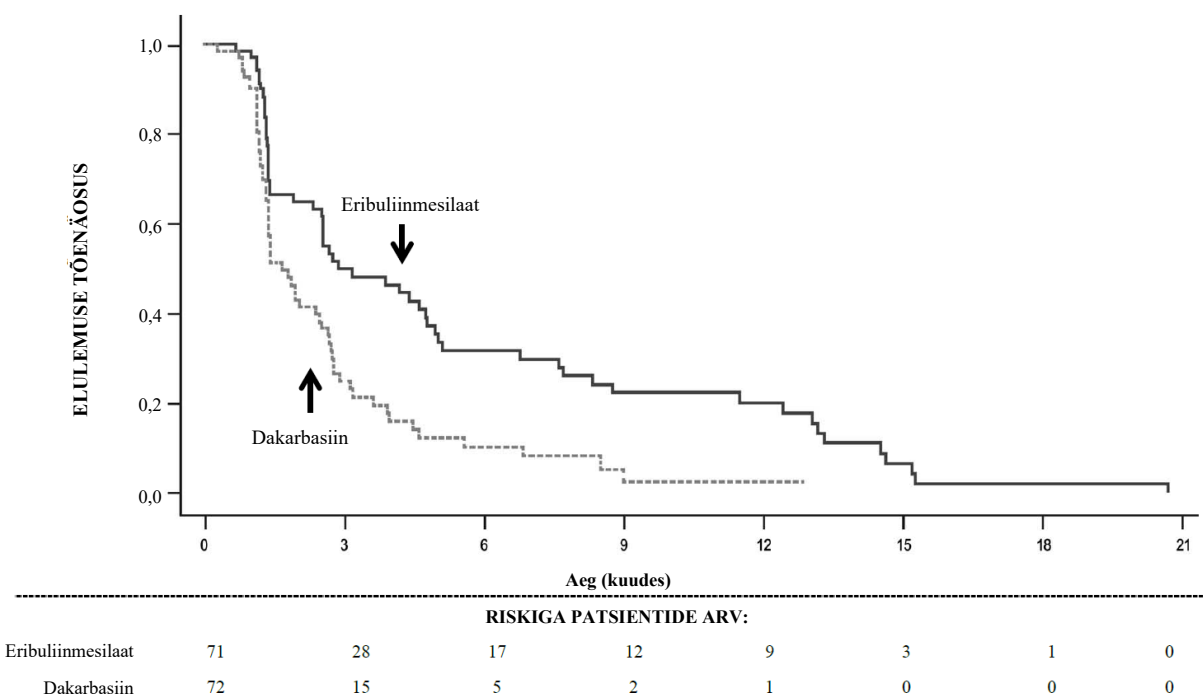
	Uuring 309 liposarkoomi alarühm		Uuring 309 leiomüosarkoomi alarühm		Uuring 309 ravikavatsuslik populatsioon	
	Eribuliin- mesilaat (n = 71)	Dakarbasiin (n = 72)	Eribuliin- mesilaat (n = 157)	Dakarbasiin (n = 152)	Eribuliin- mesilaat (n = 228)	Dakarbasiin (n = 224)
Üldine elulemus						
Juhtude arv	52	63	124	118	176	181
Mediaan (kuudes)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Riskitiheduse suhe (95% usaldusvahemik)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominaalne p-väärtus	0,0006		0,5730		0,0169	
Progressioonivaba elulemus						
Juhtude arv	57	59	140	129	197	188
Mediaan (kuudes)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Riskitiheduse suhe (95% usaldusvahemik)	0,521 (0,346 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominaalne p-väärtus	0,0015		0,5848		0,2287	

Uuring 309 – üldine elulemus liposarkoomi alarühmas



RISKIGA PATSIENTIDE ARV:														
Eribuliinmesilaat	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Kapetsitabiin	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Uuring 309 – progressioonivaba elulemus liposarkoomi alarühmas



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga, mis sisaldab eribuliini, läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada viidatava ravimiga, mis sisaldab eribuliini, läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta rabdomüosarkoomi ja mitterabdomüosarkoomina avalduva pehmete kudede sarkoomi ravimisel (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Eribuliini farmakokineetikale on iseloomulik kiire jaotumisfaas, millele järgneb pikk eritumisfaas keskmise lõpliku poolväärtusajaga 40 tundi. Eribuliinil on suur jaotusruumala (keskväärtuste vahemik 43...114 l/m²).

Eribuliin seondub nõrgalt plasmavalkudega. Inimese vereplasmas jäi eribuliini seondumine plasmavalkudega (100...1000 ng/ml) vahemikku 49%...65%.

Biotransformatsioon

Eribuliin muutumatul kujul oli pärast ¹⁴C-eribuliini manustamist patsientidele põhiline vereplasmas tsirkuleeriv radionukliid. Metaboliitide kontsentratsioonid moodustasid < 0,6% lähteühendist, mis kinnitas oluliste eribuliini metaboliitide puudumist inimesel.

Eritumine

Eribuliinil on aeglane kliirens (keskväärtuste vahemik 1,16...2,42 l/h/m²). Eribuliini olulist akumulatsiooni kord nädalas manustamise korral ei toimu. Farmakokineetilised omadused ei sõltu annusest ega ajast eribuliini annuste vahemikus 0,22...3,53 mg/m².

Eribuliin eritub eelkõige sapiga. Eritumises osalev transportvalk ei ole praegu teada. Prekliiniliste *in vitro* uuringute kohaselt transpordib eribuliini P-gp. Kuid on tõestatud, et kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei ole eribuliin P-gp inhibiitor *in vitro*. Lisaks ei mõjuta *in vivo* P-gp inhibiitori ketokonasooli manustamine eribuliini kontsentratsiooni (AUC-d ja C_{max} -i). *In vitro* uuringud näitasid ka, et eribuliin ei ole OCT1 substraat.

Pärast ^{14}C -eribuliini manustamist patsientidele eritus ligikaudu 82% annusest roojaga ja 9% uriiniga, mis näitab, et renaalne kliirens ei ole eribuliini oluline eritumistee.

Eribuliin muutumatul kujul moodustas enamiku kogu radioaktiivsusest roojas ja uriinis.

Maksakahjustus

Ühes uuringus hinnati eribuliini farmakokineetikat patsientidel, kellel oli maksa metastaaside tõttu kerge (Childi-Pugh' klass A; $n = 7$) või mõõdukas (Childi-Pugh klass B; $n = 4$) maksakahjustus. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega ($n = 6$) suurenes eribuliini ekspositsioon kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt 1,8- ja 3-kordselt. Eribuliini manustamisel annuses $0,97 \text{ mg/m}^2$ kerge maksakahjustusega patsientidele ja annuses $0,62 \text{ mg/m}^2$ mõõduka maksakahjustusega patsientidele ekspositsioon mõnevõrra suurenes võrreldes annuse $1,23 \text{ mg/m}^2$ kasutamisega normaalse maksafunktsiooniga patsientidel. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ei ole eribuliiniga uuringuid läbi viidud. Tsiirrosist põhjustatud maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Mõnedel mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel täheldati eribuliini ekspositsiooni suurenemist ja suurt varieeruvust uuringus osalejate vahel. Eribuliini farmakokineetikat hinnati I faasi uuringus normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens: $\geq 80 \text{ ml/min}$; $n = 6$) või mõõduka ($30 \dots 50 \text{ ml/min}$; $n = 7$) või raske ($15 \dots < 30 \text{ ml/min}$; $n = 6$) neerukahjustusega patsientidel. Kreatiniini kliirensit hinnati Cockrofti-Gaulti valemiga. Mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel täheldati 1,5 (90% usaldusvahemik: $0,9 \dots 2,5$) korda suuremat annusega normaliseeritud $AUC_{(0-\infty)}$ -d (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eribuliin ei olnud *in vitro* mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni testis (Amesi test). Eribuliin andis positiivse tulemuse hiire lümfoomi mutageeneesi testis ning oli klastogeenne *in vivo* roti mikrotuumade testis.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole eribuliiniga läbi viidud.

Fertiilsuse uuringut ei ole eribuliiniga läbi viidud, kuid korduvtoksilisuse uuringutes täheldati munanditele avalduvat toksilisust nii rottidel (seemnetorukeste epiteelkoe hüpotsellulaarsust koos hüpospermia/aspermia) kui ka koertel ja nende mittekliiniliste leidude põhjal võib ravi eribuliiniga kahjustada meeste fertiilsust. Rottide embrüo ja loote arengu uuring kinnitas eribuliini võimalikku arengutoksilisust ja teratogeensust. Tiineid rotte raviti tiinuse 8., 10. ja 12. päeval eribuliinmesilaadi annusega, mis vastab eribuliini annusele $0,009$; $0,027$; $0,088$ ja $0,133 \text{ mg/kg}$. Annuste $\geq 0,088 \text{ mg/kg}$ puhul sagesid annusega seotud resorptsioonid ja loote kaalu vähenemine ning annuse $0,133 \text{ mg/kg}$ puhul suurenes väärarendite (alalõua, keele, mao ja põrna puudumine) esinemissagedus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba etanool
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

2 aastat.

Kõlblikkusaeg kasutamisel

Süstlas paikneva lahjendamata lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril 25 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ega tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist või lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Teflonkattega, butüülkummist punnkorgi ja äratõmmatava alumiiniumkaanega 4 ml I tüüpi värvitust klaasist viaal, mis sisaldab 2 ml lahust.

Pakend suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mevlyq on tsütotoksiline vähivastane ravimpreparaat ja selle käsitlemisel peab olema ettevaatlik, nagu teistegi toksiliste ühendite puhul. Soovitav on kasutada kindaid, kaitseprille ja kaitserõivastust. Naha kokkupuutumisel lahusega tuleb nahka kohe ja hoolikalt pesta seebi ja veega. Kokkupuutumisel limaskestadega tuleb limaskesti põhjalikult veega loputada. Mevlyqi võivad ette valmistada ja manustada ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemiseks nõuetekohase väljaõppe saanud töötajad. Rasedad töötajad ei tohi Mevlyqi käsitseda.

Mevlyqi võib lahjendada aseptilisi võtteid kasutades 100 ml-ni naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Kogu annuse manustamise tagamiseks on pärast manustamist soovitatav loputada

intravenooset manustamissüsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Seda ei tohi segada teiste ravimpreparaatidega ega lahjendada glükoosi 5% infusioonilahuses.

Kui ravimi manustamiseks kasutatakse kanüüli, siis tuleb lugeda seadme tootja kasutusjuhendit. Mevlyqi viaalidel on 13 mm punnkorgid. Valitud seade peab sobima viaalide väikeste punnkorkidega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/23/1789/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. veebruar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mevlyq 0,44 mg/ml süstelahus
eribuliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 2 ml viaal sisaldab eribuliinmesilaati, mis vastab 0,88 mg eribuliinile.

3. ABIAINED

Veevaba etanool, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.
Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal 2 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/23/1789/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KLAASVIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Mevlyq 0,44 mg/ml süstelahus
eribuliin
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,88 mg eribuliini 2 ml-s

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Mevlyq 0,44 mg/ml süstelahus eribuliin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mevlyq ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mevlyqi kasutamist
3. Kuidas Mevlyqi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mevlyqi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mevlyq ja milleks seda kasutatakse

Mevlyq sisaldab toimeainena eribuliini ning on vähiravim, mille toime seisneb vähirakkude kasvu ja levimise peatamises.

Seda kasutatakse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi (algsest kasvajast edasi arenenud rinnanäärmevähi) raviks täiskasvanutel, juhul kui on juba kasutatud vähemalt üht muud raviviisi, kuid see on kaotanud toime.

Seda kasutatakse täiskasvanutel ka kauglearenenud või metastaatilise liposarkoomi (rasvkoest arenev vähivorm) raviks, kui varem kasutatud ravi toime on kadunud.

2. Mida on vaja teada enne Mevlyqi kasutamist

Mevlyqi ei tohi kasutada

- kui olete eribuliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui imetate last

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Mevlyq kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on maksaprobleemid,
- kui teil on palavik või infektsioon
- kui teil tekib tuimus, surisemine, torkimistunne, puuetundlikkus või lihasenõrkus
- kui teil on südamehäired

Kui mõni neist puudutab teid, teatage sellest omaarstile, kes võib sel juhul soovida ravi katkestada või annust vähendada.

Lapsed ja noorukid

Mevlyqi ei soovitata sarkoomidega alla 18 aasta vanustele lastele ja noorukitele, sest ei ole veel teada, kui hästi ravim selles vanuserühmas toimib.

Muud ravimid ja Mevlyq

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid

ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Mevlyq võib põhjustada tõsiseid kaasasündinud häireid ning seda ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui seda peetakse hädavajalikuks, võttes arvesse kõiki riske teile ja lapsele. Selle võtmine võib ka meestel edaspidi põhjustada püsivaid viljakusehäireid ning nad peavad enne ravi alustamist selle üle arstiga nõu pidama. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Mevlyqiga ja 7 kuud pärast ravi Mevlyqiga kindlasti kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Võimaliku riski tõttu lapsele ei tohi Mevlyqi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Mehed, kelle partner on fertiilses eas, ei tohi ravi ajal Mevlyqiga partnerit viljastada. Mehed peavad Mevlyqiga ravi ajal ja 4 kuud peale seda kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mevlyq võib põhjustada selliseid kõrvaltoimeid nagu väsimus (väga sage) ja pearinglus (sage). Väsimuse või pearingluse korral ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Mevlyq sisaldab alkoholi (etanool) ja naatriumi

Ravim sisaldab 80 mg alkoholi (etanool) ühes 2 ml viaalis. Kogus ravimpreparaadi annuses (5 ml) on väiksem kui 5 ml-s õlles või 2 ml-s veinis.

Väike kogus alkoholi selles ravimpreparaadis ei oma märkimisväärset toimet.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 2 ml-s, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Mevlyqi kasutada

Mevlyqi manustab teile kvalifitseeritud tervishoiutöötaja veenisüstina 2...5 minuti jooksul. Saadav annus põhineb teie keha pindalal (ruutmeetrites, m^2), mis arvutatakse teie kehakaalu ja pikkuse põhjal. Mevlyqi tavaline annus on $1,23 \text{ mg}/m^2$, kuid teie arst võib seda teie vereanalüüside tulemuste või muude tegurite põhjal kohandada. Mevlyqi kogu annuse manustamise tagamiseks on soovitatav pärast Mevlyqi manustamist manustada veeni loputamiseks füsioloogilist lahust.

Kui sageli teile Mevlyqi manustatakse

Mevlyqi manustatakse tavaliselt iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Teie arst määrab, mitu ravitsükli peate saama. Arst võib olenevalt teie vereanalüüside tulemustest ravimi manustamise edasi lükata kuni vereanalüüside tulemuste normaliseerumiseni. Arst võib seejärel otsustada ka teile antavat annust vähendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline järgmine tõsine sümptom, lõpetage Mevlyqi kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole.

- Palavik koos südamepekslemise, kiire pindmise hingamise, külma, kahvatu, niiske või laigulise naha ja/või segasusega. Need võivad olla sepsise nähud, mis on raske, tõsine reaktsioon infektsioonile. Sepsist esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) ning see võib olla eluohtlik ja lõppeda surmaga.
- Raskendatud hingamine või näo-, suu-, keele- või kõriturse. Need võivad olla aeg-ajalt esineva allergilise reaktsiooni nähud (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).
- Tõsised nahalööbed koos villidega nahal, suus, silmadel ja suguelunditel. Need võivad olla

Stevensi-Johnsoni sündroomi / toksilise epidermise nekrolüüsi nähud. Selle haiguse esinemissagedus on teadmata, kuid see võib olla eluohtlik.

Teised kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vere valge- või punaliblede arvu vähenemine
- väsimus või nõrkus
- iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus
- tuimus, surisemis- või torkimistunne
- palavik
- isutus, kehakaalu langus
- raskendatud hingamine, köha
- liigese-, lihase- ja seljavalu
- peavalu
- juuste väljalangemine

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- trombotsüütide arvu vähenemine (mis võib põhjustada verevalumite tekkimist või verejooksude aeglasemat peatumist)
- infektsioon koos palaviku, kopsupõletiku, külmavärinatega
- südame suur löögisagedus, õhetus
- vertiigo, pearinglus
- suurenenud pisaravool, konjunktiviit (silma pinna punetus ja valulikkus), ninaverejooks
- dehüdratsioon, suukuivus, külmavillid, soor, seedehäired, kõrvetised, kõhuvalu või -turse
- pehmete kudede turse, valud (eriti rindkere-, selja- ja luuvalud), lihasespasmid või -nõrkus
- suu-, hingamisteede ja kuseteede infektsioonid, valulik urineerimine
- kurgu valulikkus, valulik või vesine nina, gripilaadsed sümptomid, neeluvalu
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, muutused vere suhkru-, bilirubiini-, fosfaatide-, kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumisisalduses
- unetus, depressioon, maitsetundlikkuse muutus
- lööve, kihelus, küüneprobleemid, nahakuivus või -punetus
- ülemäärane higistamine (sealhulgas öine higistamine)
- kohin kõrvus
- trombid kopsus
- vöötohatis
- nahatursed ning käte ja jalgade tuimus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- trombid
- kõrvalekalded maksafunktsioonide analüüsides (hepatotoksilisus)
- neerupuudulikkus, veri või valk uriinis
- ulatuslik kopsupõletik, mis võib põhjustada armistumist
- kõhunäärmepõletik
- suuhaavandid

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- tõsine vere hüübimishäire, mis põhjustab laialdast trombide tekkimist ja sisemisi verejooke

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mevlyqi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Kui Mevlyqi lahjendatakse infusiooniks, tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C...8 °C mitte kauem kui 72 tundi.

Kui Mevlyq on lahjendamata lahusena tõmmatud süstlasse, tuleb seda hoida temperatuuril 25 °C mitte kauem kui 4 tundi või temperatuuril 2 °C...8 °C mitte kauem kui 24 tundi.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mevlyq sisaldab

- Toimeaine on eribuliin. Üks 2 ml viaal sisaldab eribuliinmesilaati, mis vastab 0,88 mg eribuliinile.
- Teised koostisosad on veevaba etanool, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks). Vt lõik 2 alalõik „Mevlyq sisaldab alkoholi (etanool) ja naatriumi“.

Kuidas Mevlyq välja näeb ja pakendi sisu

Mevlyq on selge värvitu vesilahus, mida turustatakse klaasviaalides, milles on 2 ml süstelahust. Ühes karbis on 1 viaal.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.