

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mevlyq 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 0,5 mg eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,44 mg eribulina.

Ena 2-ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,88 mg eribulina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 40 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna vodna raztopina z vrednostjo pH 6,0–9,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mevlyq je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je napredoval po vsaj enem režimu kemoterapije za napredovalo bolezen (glejte poglavje 5.1). Predhodna zdravljenja morajo vključevati antraciklin in taksan, bodisi kot adjuvantno zdravljenje ali za zdravljenje metastatskega raka dojke, razen če to zdravljenje za bolnika ni bilo primerno.

Zdravilo Mevlyq je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim liposarkomom, ki so predhodno prejeli zdravljenje, ki vsebuje antraciklin (razen če ni bilo primerno) za napredovalo ali metastatsko bolezen (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Mevlyq sme predpisovati samo usposobljen zdravnik z izkušnjami z ustrezno uporabo terapij za zdravljenje raka. Dajati ga sme samo ustrezno usposobljen zdravstveni delavec.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek eribulina v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, je 1,23 mg/m² in se daje intravensko v obliki 2- do 5-minutne infuzije 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla.

Opomba:

Priporočeni odmerek velja za bazo učinkovine (eribulin). Izračun posamičnega odmerka za bolnika mora temeljiti na jakosti raztopine, pripravljene za uporabo, ki vsebuje 0,44 mg/ml eribulina, in priporočenem odmerku 1,23 mg/m². Spodaj navedena priporočila za zmanjšanje odmerka so prikazana tudi kot odmerek eribulina, ki se uporabi na podlagi jakosti raztopine, pripravljene za uporabo.

V ključnih preskušanjih, ustreznih publikacijah in v nekaterih drugih regijah, npr. v Združenih državah Amerike in Švici, temelji priporočeni odmerek na obliki soli (eribulinijev mesilat).

Bolnikom je lahko slabo ali bruhaajo. Treba je razmisliti o antiemetični profilaksi, vključno s kortikosteroidi.

Preložitev odmerka med zdravljenjem

Dajanje zdravila Mevlyq na 1. ali 8. dan je treba preložiti, če se pojavi kaj od naslednjega:

- absolutno število nevtrofilcev (ANC – absolute neutrophil count) $< 1 \times 10^9/l$,
- trombociti $< 75 \times 10^9/l$,
- nehematološke toksičnosti 3. ali 4. stopnje.

Zmanjšanje odmerka med zdravljenjem

Priporočila za zmanjšanje odmerka za ponovno zdravljenje so predstavljena v naslednji tabeli.

Priporočila za zmanjšanje odmerka

Neželeni učinki po predhodnem dajanju zdravila Mevlyq	Priporočeni odmerek eribulina
Hematološki	
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$, ki traja več kot 7 dni	0,97 mg/m ²
ANC $< 1 \times 10^9/l$, nevtropenija z zapletom zaradi povišane telesne temperature ali okužbe	
Trombociti $< 25 \times 10^9/l$, trombocitopenija	
Trombociti $< 50 \times 10^9/l$, trombocitopenija z zapletom zaradi krvavitve ali potrebe po transfuziji krvi ali trombocitov	
Nehematološki	
Vsaka 3. ali 4. stopnja v predhodnem ciklu	
Ponovni pojav katerih koli hematoloških ali nehematoloških neželenih učinkov, kot je opredeljeno zgoraj	
Kljub zmanjšanju na 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Kljub zmanjšanju na 0,62 mg/m ²	Razmislite o prekinitvi

Odmerek eribulina ne zvišujete ponovno, ko je bil enkrat zmanjšan.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Okvarjeno delovanje jeter zaradi zasevkov

Priporočeni odmerek eribulina pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter (stopnje A po Child-Pughu) je 0,97 mg/m² v obliki 2- do 5-minutne intravenske infuzije 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla.

Priporočeni odmerek eribulina pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (stopnje B po Child-Pughu) je 0,62 mg/m² v obliki 2- do 5-minutne intravenske infuzije 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla.

Študij za hudo okvaro delovanja jeter (stopnje C po Child-Pughu) niso izvedli, toda pričakuje se, da je treba tem bolnikom dati še manjši odmerek eribulina.

Okvarjeno delovanje jeter zaradi ciroze

Te skupine bolnikov niso preučili. Zgornje odmerke se lahko uporabi za blago do zmerno okvaro, vendar se priporoča skrbno nadziranje, saj bo odmerke morda treba ponovno prilagoditi.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Nekateri bolniki z zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) utegnejo imeti zvečano izpostavljenost eribulinu in bodo morda potrebovali nižji odmerek. Pri vseh bolnikih z okvaro ledvic se priporoča pozornost in skrbno nadziranje varnosti (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Specifičnih priporočil za prilagoditev odmerka zaradi starosti bolnika ni (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Zdravilo Mevlyq ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih za indikacijo rak dojke.

Varnost in učinkovitost zdravila Mevlyq pri otrocih od rojstva do starosti 18 let še nista bili dokazani pri sarkomu mehkih tkiv. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Mevlyq je namenjeno za intravensko uporabo.

Odmerek se lahko razredči z do 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Ne sme se ga redčiti v 5-odstotni infuzijski raztopini glukoze. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Pred dajanjem se prepričajte, da obstaja dober periferni venski dostop ali prehodna centralna linija. Ni znakov, da bi eribulinjev mesilat povzročal mehurje ali dražil. V primeru ektravazacije mora biti zdravljenje simptomatsko. Za informacije glede ravnanja s citotoksičnimi zdravili glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematologija

Mielosupresija je odvisna od odmerka in se primarno kaže kot nevtropenija (glejte poglavje 4.8). Pri vseh bolnikih je treba pred vsakim odmerkom eribulina opraviti pregled celotne krvne slike. Zdravljenje z eribulinom se lahko uvede le pri bolnikih z vrednostmi ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in s trombociti $> 100 \times 10^9/l$.

Febrilna nevtropenija se je pojavila pri $< 5 \%$ bolnikov, zdravljenih z eribulinom. Bolnike, pri katerih se pojavijo febrilna nevtropenija, huda nevtropenija ali trombocitopenija, je treba zdraviti v skladu s priporočili v poglavju 4.2.

Pri bolnikih z alanin-aminotransferazo (ALT) ali aspartat-aminotransferazo (AST) $> 3 \times$ zgornja meja normale (ULN – upper limit of normal) je bila incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja. Čeprav je podatkov malo, je tudi pri bolnikih z bilirubinom $> 1,5 \times$ ULN incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja.

Poročali so o smrtnih primerih febrilne nevtropenije, nevtropenične sepse, sepse in septičnega šoka.

Hudo nevtropenijo lahko zdravnik zdravi z uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja (G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor) ali enakovrednim zdravilom po presoji zdravnika v skladu z ustreznimi smernicami (glejte poglavje 5.1).

Periferna nevropatija

Bolnike je treba skrbno nadzirati za znake periferne motorične in senzorične nevropatije. Pri razvoju hude periferne nevrotoksičnosti je treba odmerek prestaviti ali zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

V kliničnih preskušanjih so bili bolniki z obstoječo nevropatijo več kot 2. stopnje izključeni. Pri

bolnikih z obstoječo nevropatijo 1. ali 2. stopnje se simptomi niso razvili prej ali se poslabšali kot pri tistih bolnikih, ki ob vstopu v preskušanje niso imeli tega stanja.

Podaljšanje QT intervala

V nekontrolirani, odprti študiji z EKG so pri 26 bolnikih 8. dan opazali podaljšanje QT intervala, neodvisno od odmerka eribulina, pri čemer 1. dan niso opazali nikakršnega podaljšanja QT intervala. Če začnemo zdravljenje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, z bradiaritmijami ali s sočasnim zdravljenjem z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki razreda Ia in III, in z elektrolitskimi motnjami, je priporočljivo spremljanje EKG. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Mevlyq je treba popraviti hipokaliemijo, hipokalcemijo in hipomagneziemijo in te elektrolite je treba občasno kontrolirati med zdravljenjem. Eribulina ne smemo dajati bolnikom s prirojenim sindromom dolgega intervala QT.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 80 mg alkohola (etanola) v eni 2-ml viali. Količina v odmerku (5 ml) zdravila ustreza manj kot 5 ml piva oziroma 2 ml vina.

Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno 2-ml vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Eribulin se izloča pretežno (do 70 %) z žolčem. Beljakovina za prenos, ki sodeluje v tem procesu, ni znana. Eribulin ni substrat proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP – breast cancer resistant protein), prenašalcev organskih anionov (OAT – organic anion transporter) (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), prenašalcev proteinov, povezanih z odpornostjo proti številnim zdravilom (MRP – multi-drug resistance-associated protein) (MRP2, MRP4) in prenašalcev eksportne črpalke žolčnih soli (BSEP – bile salt export pump).

Medsebojno delovanje zdravil se z zaviralci in induktorji CYP3A4 ne pričakuje. Ketokonazol, zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina (Pgp), in rifampicin, induktor CYP3A4, nista vplivala na izpostavljenost eribulinu (AUC in C_{max}).

Učinki eribulina na farmakokinetiko drugih zdravil

Podatki *in vitro* kažejo, da je eribulin blag zaviralec pomembnega encima CYP3A4, ki presnavlja zdravila. Podatki *in vivo* niso na voljo. Priporočljiva je previdnost in spremljanje glede neželenih učinkov, kadar sočasno uporabljamo snovi, ki imajo ozko terapevtsko okno in se odstranjujejo iz telesa predvsem s presnovo preko CYP3A4 (npr. alfentanil, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimoizid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Eribulin ne zavira CYP encimov CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 2E1 v pomembnih kliničnih koncentracijah.

Eribulin v pomembnih kliničnih koncentracijah ni zaviral aktivnosti, ki jo posredujejo prenašalci BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 in OATP1B3.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi eribulina pri nosečnicah ni. Eribulin je pri podganah embriotoksičen, fetotoksičen in teratogen. Zdravila Mevlyq ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen kadar je to nujno potrebno in po skrbnem pretehtanju koristi za mater in tveganj za zarodek.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo v času, ko dobivajo zdravilo Mevlyq, in da morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Mevlyq in 7 mesece po njem.

Moškim s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, naj ne spočnejo otrok med zdravljenjem z zdravilom Mevlyq in da morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Mevlyq in 4 mesece po njem.

Dojenje

Ni znano, ali se eribulin/presnovki izločajo v materino mleko pri človeku ali živalih. Ker tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti, se zdravilo Mevlyq med dojenjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Pri podganah in psih so opazili testikularno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Moški bolniki naj se pred zdravljenjem posvetujejo o shranjevanju sperme zaradi možnosti nepopravljive neplodnosti zaradi zdravljenja z zdravilom Mevlyq.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Mevlyq lahko povzroči neželene učinke, kot sta utrujenost in omotičnost, ki lahko povzročita blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, naj ne vozijo in upravljajo strojev, če so utrujeni ali omotični.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinek, o katerem najpogosteje poročajo v zvezi z eribulinom, je supresija kostnega mozga, ki se kaže kot nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija s pridruženimi okužbami. Poročali so tudi o novem začetku ali poslabšanju že obstoječe periferne nevropatije. Med neželenimi učinki, o katerih poročajo, je toksičnost za prebavila, ki se kaže kot anoreksija, navzea, bruhanje, driska, zaprtost in stomatitis. Med drugimi neželenimi učinki so utrujenost, alopecija, zvečani jetrni encimi, sepsa in mišično-skeletni bolečinski sindrom.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Če ni zabeleženo drugače, preglednica prikazuje stopnjo incidence neželenih učinkov, ki so jih opazili pri bolnikih z rakom dojke in sarkomom mehkih tkiv, ki so prejeli priporočeni odmerek v študijah 2. faze in študijah 3. faze.

Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\,000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kjer so se pojavili učinki 3. ali 4. stopnje, je navedena dejanska skupna pogostnost in pogostnost neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje.

Organski sistem	Neželeni učinki vseh stopenj			
	Zelo pogosti (% pogostnosti)	Pogosti (% pogostnosti)	Občasni (% pogostnosti)	Redki ali neznani
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba sečil (8,5 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) pljučnica (1,6 %) (3./4. stopnje: 1,0 %) ustna kandidiaza ustni herpes okužba zgornjih dihal nazofaringitis rinitis herpes zoster	sepsa (0,5 %) (3./4. stopnje: 0,5 %) ^a nevtropenična sepsa (0,2 %) (3./4. stopnje: 0,2 %) ^a septični šok (0,2 %) (3./4. stopnje: 0,2 %) ^a	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (53,6 %) (3./4. stopnje: 46,0 %) levkopenija (27,9 %) (3./4. stopnje: 17,0 %) anemija (21,8 %) (3./4. stopnje: 3,0 %)	limfopenija (5,7 %) (3./4. stopnje: 2,1 %) febrilna nevtropenija (4,5 %) (3./4. stopnje: 4,4 %) ^a trombocitopenija (4,2 %) (3./4. stopnje: 0,7 %)		* diseminirana intravaskularna koagulacija ^b
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit (22,5 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) ^d	hipokaliemija (6,8 %) (3./4. stopnje: 2,0 %) hipomagneziemija (2,8 %) (3./4. stopnje: 0,3 %) dehidracija (2,8 %) (3./4. stopnje: 0,5 %) ^d hiperglikemija hipofosfatemija hipokalciemija		
Psihiatrične motnje		nespečnost depresija		
Bolezni živčevja	periferna nevropatija ^c (35,9 %) (3./4. stopnje: 7,3 %) glavobol (17,5 %) (3./4. stopnje: 0,7 %)	disgevizija omotičnost (9,0 %) (3./4. stopnje: 0,4 %) ^d hipoestezija letargija nevrotoksičnost		
Očesne bolezni		obilnejše solzenje (5,8 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) ^d konjunktivitis		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavičica tinitus		
Srčne bolezni		tahikardija		
Žilne bolezni		vročinski valovi pljučna embolija (1,3 %) (3./4. stopnje: 1,1 %) ^a	globoka venska tromboza	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (15,2 %) ^a (3./4. stopnje: 3,5 %) ^a kašelj (15,0 %) (3./4. stopnje: 0,5 %)	orofaringealna bolečina epistaksa rinoreja	intersticijska pljučna bolezen (0,2 %) (3./4. stopnje: 0,1 %)	

Organski sistem	Neželeni učinki vseh stopenj			
	Zelo pogosti (% pogostnosti)	Pogosti (% pogostnosti)	Občasni (% pogostnosti)	Redki ali neznani
Bolezni prebavil	navzea (35,7 %) (3./4. stopnje: 1,1 %) ^d zaprtost (22,3 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) ^d driska (18,7 %) (3./4. stopnje: 0,8 %) bruhanje (18,1 %) (3./4. stopnje: 1,0 %)	bolečina v trebuhu stomatitis (11,1 %) (3./4. stopnje: 1,0 %) ^d suha usta dispepsija (6,5 %) (3./4. stopnje: 0,3 %) ^d gastroezofagealna refluksna bolezen distenzija trebuha	razjede v ustih pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje aspartat- aminotransferaze (7,7 %) (3./4. stopnje: 1,4 %) ^d zvišanje alanin- aminotransferaze (7,6 %) (3./4. stopnje: 1,9 %) ^d zvišanje gama- glutamiltransferaze (1,7 %) (3./4. stopnje: 0,9 %) ^d hiperbilirubinemija (1,4 %) (3./4. stopnje: 0,4 %)	hepatotoksičnost (0,8 %) (3./4. stopnje: 0,6%)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija	izpuščaj (4,9 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) pruritus (3,9 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) ^d bolezni nohtov nočno potenje suha koža eritem hiperhidroza palmarno-plantarna eritrodisezija (1,0 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) ^d	angioedem	^{**} Stevens- Johnsonov sindrom/toksič na epidermalna nekroliza ^b
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija in mialgija (20,4 %) (3./4. stopnje: 1,0 %) bolečina v hrbtu (12,8 %) (3./4. stopnje: 1,5 %) bolečina v udu (10,0 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) ^d	bolečina v kosteh (6,7 %) (3./4. stopnje: 1,2 %) mišični spazmi (5,3 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) ^d mišično-skeletna bolečina mišično-skeletna bolečina v prsih mišična oslabelost		
Bolezni sečil		disurija	hematurija proteinurija odpoved ledvic	

Organski sistem	Neželeni učinki vseh stopenj			
	Zelo pogosti (% pogostnosti)	Pogosti (% pogostnosti)	Občasni (% pogostnosti)	Redki ali neznani
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost/astenija (53,2 %) (3./4. stopnje: 7,7 %) pireksija (21,8 %) (3./4. stopnje: 0,7 %)	vnetje sluznice (6,4 %) (3./4. stopnje: 0,9 %) ^d periferni edem bolečina mrzlica bolečina v prsih gripi podobna bolezen		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase (11,4 %) (3./4. stopnje: 0,4 %) ^d			

- a. vključno z dogodki 5. stopnje
b. iz spontanega poročanja
c. Vključuje dogovorjene izraze za periferno nevropatijo, periferno motorično nevropatijo, polinevropatijo, parestezijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno senzori-motorično nevropatijo in demielinizacijsko polinevropatijo.
d. brez dogodkov 4. stopnje
* redki
** pogostnost ni znana

V celoti gledano sta bila varnostna profila v populacijah bolnikov z rakom dojke in sarkomom mehkih tkiv podobna.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija

Nevtropenija, ki so jo opazili, je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; povprečni čas do najvišje točke je bil 13 dni in povprečni čas do okrevanja od hude nevtropenije ($< 0,5 \times 10^9/l$) je bil 8 dni. Število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ s trajanjem več kot 7 dni se je pojavilo pri 13 % bolnikov z rakom dojke, zdravljenih z eribulinom v študiji EMBRACE.

O nevtropeniji so poročali kot o neželenem učinku, ki se je pojavil med zdravljenjem (TEAE – treatment emergent adverse event) pri 151/404 (37,4 % za vse stopnje) v populaciji s sarkomom, v primerjavi z 902/1559 (57,9 % za vse stopnje) v populaciji z rakom dojke. Pogostnosti združenega razvrščenega TEAE in laboratorijske nenormalnosti nevtrofilcev sta bili 307/404 (76,0 %) oziroma 1314/1559 (84,3 %). Mediana trajanja zdravljenja je bila 12,0 tedna za bolnike s sarkomom in 15,9 tedna za bolnike z rakom dojke.

Poročali so o smrtnih primerih febrilne nevtropenije, nevtropenične sepse, sepse in septičnega šoka. Od 1963 bolnikov z rakom dojke in sarkomi mehkih tkiv, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli eribulin v priporočenem odmerku, je bil po en smrtni dogodek zaradi nevtropenične sepse (0,1 %) in febrilne nevtropenije (0,1 %). Poleg tega so bili 3 smrtni primeri sepse (0,2 %) in en smrtni primer septičnega šoka (0,1 %).

Hudo nevtropenijo lahko zdravnik zdravi z uporabo G-CSF ali enakovrednim zdravilom po presoji zdravnika v skladu z ustreznimi smernicami. 18 % oziroma 13 % bolnikov, zdravljenih z eribulinom, je prejelo G-CSF v dveh študijah raka dojke 3. faze (študiji 305 oziroma 301). V študiji sarkoma 3. faze (študija 309) je 26 % bolnikov, zdravljenih z eribulinom, prejelo G-CSF.

Pri < 1 % bolnikov, ki so dobivali eribulin, je zaradi nevtropenije prišlo do prekinitve zdravljenja.

Diseminirana intravaskularna koagulacija

Poročali so o primerih diseminirane intravaskularne koagulacije, običajno v povezavi z nevtropenijo in/ali sepsom.

Periferna nevropatija

Pri 1559 bolnikih z rakom dojke je bil najpogostejši neželeni učinek, ki je imel za posledico prekinitev zdravljenja z eribulinom, periferna nevropatija (3,4 %). Mediani čas do periferne nevropatije 2. stopnje je bil 12,6 tedna (po 4 ciklih). Od 404 bolnikov s sarkomom je pri dveh bolnikih prišlo do prekinitve zdravljenja z eribulinom zaradi periferne nevropatije. Mediani čas do periferne nevropatije 2. stopnje je bil 18,4 tedna.

Razvoj periferne nevropatije 3. ali 4. stopnje se je pojavil pri 7,4 % bolnikov z rakom dojke in pri 3,5 % bolnikov s sarkomom. V kliničnih preskušanjih se pri bolnikih z obstoječo nevropatijo simptomi niso razvili prej ali poslabšali kot pri tistih bolnikih, ki ob vstopu v preskušanje niso imeli tega stanja. Pri bolnikih z rakom dojke z obstoječo periferno nevropatijo 1. ali 2. stopnje je bila pogostnost periferne nevropatije 3. stopnje, ki je bila posledica zdravljenja, 14 %.

Hepatotoksičnost

Pri nekaterih bolnikih z normalnimi/nenormalnimi jetrnimi encimi pred zdravljenjem z eribulinom so ob uvedbi zdravljenja poročali o zvišanju ravni jetrnih encimov. Pri večini teh bolnikov se je takšno zvišanje pojavilo zgodaj med zdravljenjem z eribulinom, v 1. ali 2. ciklu zdravljenja, in čeprav gre verjetno za fenomen prilagajanja jeter na zdravljenje z eribulinom, ne pa znak pomembne toksičnosti za jetra, so poročali tudi o hepatotoksičnosti.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Od 1559 bolnikov z rakom dojke, zdravljenih s priporočenim odmerkom eribulina, je bilo 283 bolnikov (18,2 %) starih ≥ 65 let. V populaciji 404 bolnikov s sarkomom je bilo 90 bolnikov (22,3 %), zdravljenih z eribulinom, starih ≥ 65 let. Varnostni profil eribulina za starejše bolnike (≥ 65 let starosti) je bil podoben kot pri bolnikih, starih < 65 let, razen astenije/utrujenosti, ki sta z naraščajočo starostjo kazali trend naraščanja. Prilagajanje odmerkov za starejše bolnike se ne priporoča.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri bolnikih z ALT ali AST $> 3 \times$ ULN je bila incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja. Čeprav je podatkov malo, je tudi pri bolnikih z bilirubinom $> 1,5 \times$ ULN incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V enem primeru prevelikega odmerjanja je bolnik nenamerno prejel 7,6 mg eribulina (približno 4-kratni načrtovani odmerek), posledično sta se razvili preobčutljivostna reakcija (3. stopnje) 3. dne in nevtropenija (3. stopnje) 7. dne. Oba neželena učinka sta s podpornim zdravljenjem izzvenela.

Za preveliko odmerjanje eribulina ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja morate bolnika natančno spremljati. Zdravljenje prevelikega odmerka naj vključuje podporno zdravljenje nastalih kliničnih manifestacij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX41

Eribulinjev mesilat je zaviralec mikrotubularne dinamike, ki sodi v halihondrinski razred zdravil z delovanjem na novotvorbe. Po zgradbi je poenostavljen sintetični analog halihondrina B, naravnega produkta, izoliranega iz morske spužve *Halichondria okadai*.

Eribulin zavira fazo rasti mikrotubulov, ne da bi vplival na fazo krajšanja in sequestrira tubulin v neproduktivne agregate. Eribulin izraža svoje učinke prek antimitotskega mehanizma na osnovi tubulina, kar povzroči blokado celičnega cikla G₂/M, prekinitev mitotskega vretena in v končni fazi apoptotsko smrt celic po podaljšan in ireverzibilni mitotski blokadi.

Klinična učinkovitost

Rak dojke

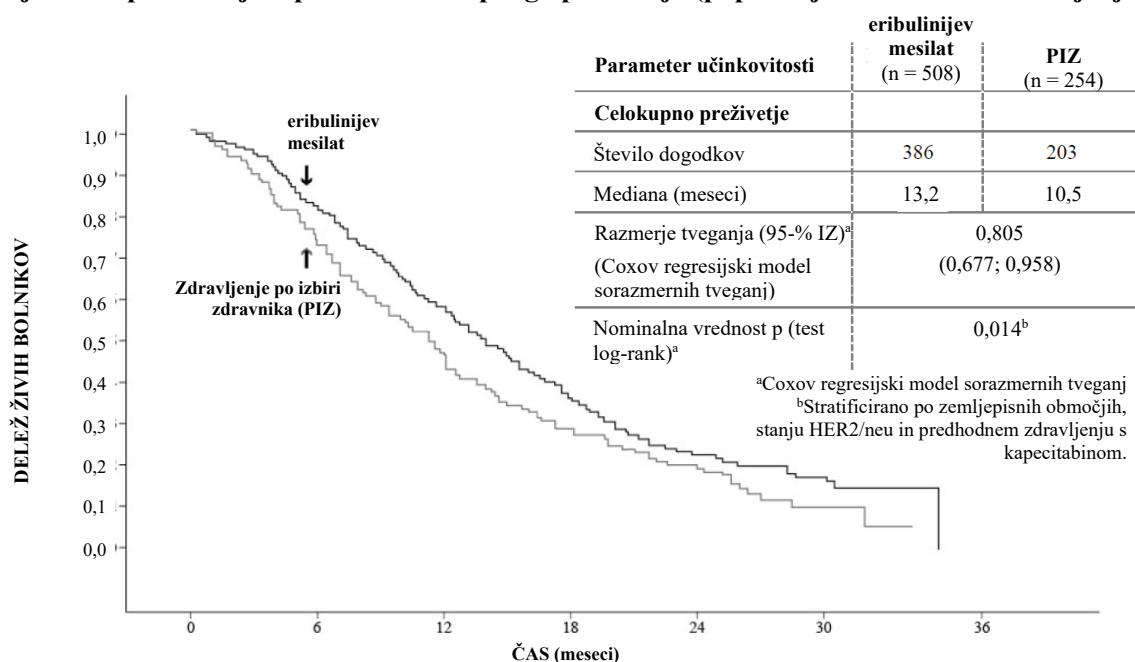
Učinkovitost eribulinijevega mesilata pri raku dojke podpirata predvsem dve randomizirani primerjalni študiji 3. faze.

762 bolnikov v ključni študiji 3. faze EMBRACE (študija 305) je imelo lokalni recidiv ali metastatskega raka dojke in je pred tem prejelo vsaj dva in največ pet režimov kemoterapije, vključno z antraciklinom in taksanom (razen, kadar sta bila kontraindicirana). V roku 6 mesecev od zadnjega režima kemoterapije je morala bolezen pri bolnikih napredovati. Stanje bolnikov glede na HER2 je bilo: 16,1 % pozitivnih, 74,2 % negativnih, pri 9,7 % je bilo stanje neznano, 18,9 % bolnikov pa je bilo trojno negativnih. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela eribulinjev mesilat, ali v skupino, ki se je zdravila po izbiri zdravnika (PIZ), kar je sestavljala v 97 % kemoterapija (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taksan, 9 % antraciklin, 10 % druga kemoterapija) ali v 3 % hormonsko zdravljenje.

Študija je primarni končni opazovani dogodek dosegla z rezultatom celokupnega preživetja (OS – overall survival), ki je bil statistično značilno boljši v skupini z eribulinom v primerjavi s skupino PIZ v 55 % dogodkov.

Ta rezultat je bil potrjen s posodobljeno analizo celokupnega preživetja, opravljeno pri 77 % dogodkov.

Študija 305 – posodobljeni podatki celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja)



		ŠTEVILO BOLNIKOV S TVEGANJEM					
eribulinjev mesilat	PIZ	508	406	274	142	54	11
		254	178	106	61	26	5
							0
							0

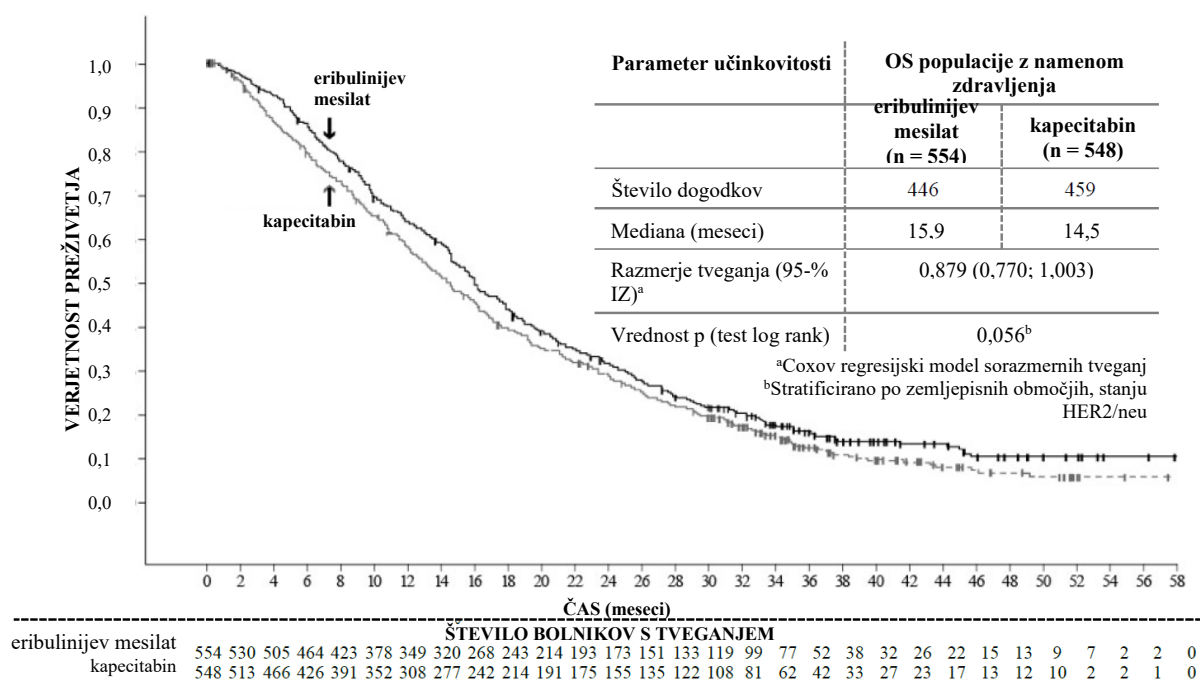
Pri neodvisnem pregledu je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival) v skupini z eribulinom 3,7 meseca, v skupini s PIZ pa 2,2 meseca (razmerje tveganja (HR – hazard ratio)) 0,865, 95-% IZ (interval zaupanja): 0,714; 1,048, $p = 0,137$). Pri bolnikih, ki jih je bilo možno oceniti, je bila stopnja objektivnega odziva po kriterijih RECIST 12,2 % (95-% IZ: 9,4 %; 15,5 %) glede na neodvisni pregled za skupino z eribulinom in 4,7 % (95-% IZ: 2,3 %; 8,4 %) za skupino s PIZ.

Pozitivni učinek na OS so opazili v skupini bolnikov, ki se ne odzivajo na taksan, in v skupini bolnikov, ki se odzivajo na taksan. V posodobljenem OS je bil HR za eribulin v primerjavi s PIZ 0,90 (95-% IZ: 0,71; 1,14) v korist eribulina za bolnike, ki se ne odzivajo na taksan, in 0,73 (95-% IZ: 0,56; 0,96) za bolnike, ki se odzivajo na taksan.

Pozitivni učinek na OS so opazili v skupini bolnikov, ki se še niso zdravili s kapecitabinom, in v skupini, ki se je predhodno zdravila s kapecitabinom. Analiza posodobljenega OS je bila v korist preživetja za skupino z eribulinom v primerjavi s PIZ tako pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kapecitabinom, s HR 0,787 (95-% IZ 0,645; 0,961), in pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili s kapecitabinom, z ustreznim HR 0,865 (95-% IZ 0,606; 1,233).

Druga študija 3. faze, v zgodnejši fazi zdravljenja metastatskega raka dojke, študija 301, je bila odprta randomizirana študija pri bolnikih ($n = 1102$) z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, v kateri so raziskovali učinkovitost monoterapije z eribulinijevim mesilatom v primerjavi z monoterapijo s kapecitabinom glede OS in preživetja brez napredovanja bolezni kot primarnega opazovanega dogodka. Bolniki so predhodno prejeli največ po tri predhodne režime kemoterapije, vključno tako z antraciklinom kot s taksanom, in največ dva za napredovalo bolezen, odstotni delež tistih, ki so prejeli 0, 1 ali 2 predhodni kemoterapevtski zdravljenji za metastatskega raka dojke, pa je bil 20,0 %, 52,0 % oziroma 27,2 %. Stanje bolnikov glede na HER2 je bilo: 15,3 % pozitivnih, 68,5 % negativnih, pri 16,2 % bolnikov je bilo stanje neznano, 25,8 % bolnikov pa je bilo trojno negativnih.

Študija 301 – celokupno preživetje (populacija z namenom zdravljenja)



Preživetje brez napredovanja bolezni, ocenjeno z neodvisnim pregledom, je bilo pri eribulinu in kapecitabinu podobno, z medianama 4,1 meseca proti 4,2 meseca (HR 1,08; [95-% IZ: 0,932; 1,250]). Tudi stopnja objektivnega odziva, ocenjena z neodvisnim pregledom, je bila pri eribulinu in kapecitabinu podobna; 11,0 % (95-% IZ: 8,5; 13,9) v skupini z eribulinom in 11,5 % (95-% IZ: 8,9; 14,5) v skupini s kapecitabinom.

Celokupno preživetje bolnikov, negativnih oziroma pozitivnih glede na HER2, v skupini z eribulinom in kontrolni skupini v študiji 305 in študiji 301 je prikazano spodaj:

Parameter učinkovitosti	Študija 305 – posodobljeno celokupno preživetje populacije z namenom zdravljenja			
	negativni glede na HER2		pozitivni glede na HER2	
	eribulinijev mesilat (n = 373)	PIZ (n = 192)	eribulinijev mesilat (n = 83)	PIZ (n = 40)
Število dogodkov	285	151	66	37
Mediana (meseči)	13,4	10,5	11,8	8,9
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
Vrednost p (test log rank)	0,106		0,015	

Parameter učinkovitosti	Študija 301 – celokupno preživetje populacije z namenom zdravljenja			
	negativni glede na HER2		pozitivni glede na HER2	
	eribulinijev mesilat (n = 375)	kapecitabin (n = 380)	eribulinijev mesilat (n = 86)	kapecitabin (n = 83)
Število dogodkov	296	316	73	73
Mediana (meseči)	15,9	13,5	14,3	17,1
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	

Vrednost p (test log rank)	0,030	0,837
----------------------------	-------	-------

Opomba: sočasno anti-HER2 zdravljenje v študijo 305 in študijo 301 ni bilo vključeno.

Liposarkom

Učinkovitost eribulina pri liposarkomu podpira ključna študija sarkoma 3. faze (študija 309). Bolniki v tej študiji (n = 452) so imeli lokalno recidiven, neoperabilen in/ali metastatski sarkom mehkih tkiv ene od dveh podvrst – leiomiosarkom ali liposarkom. Bolniki so predhodno prejeli vsaj dva kemoterapevtska režima, od katerih je moral biti eden antraciklin (če ni bil kontraindiciran).

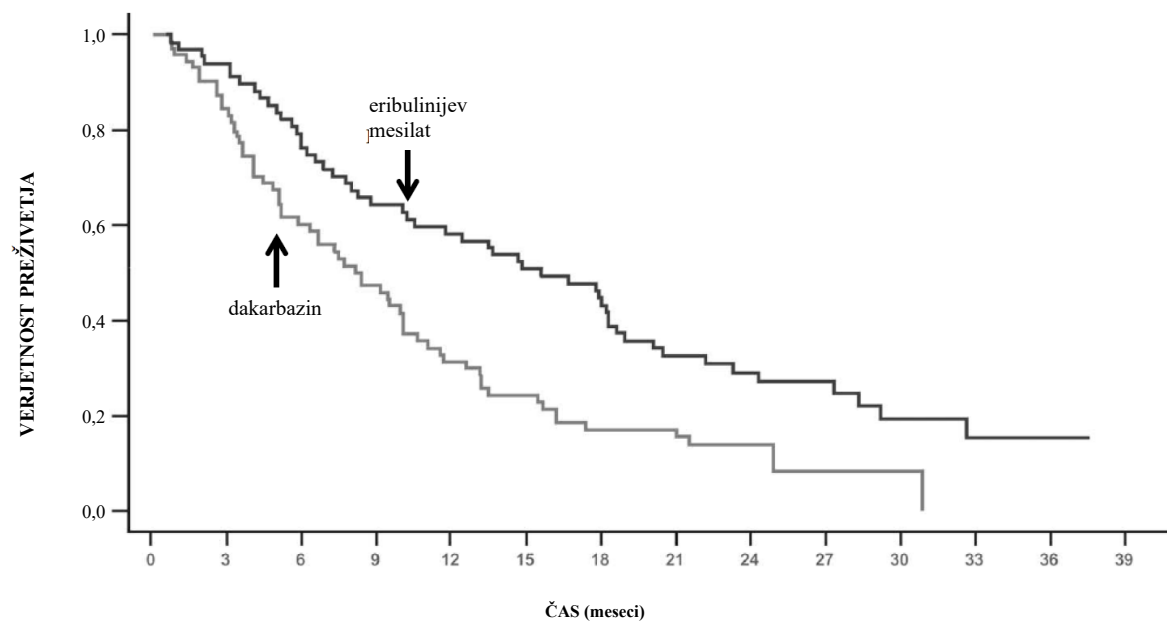
V roku 6 mesecev od zadnjega režima kemoterapije je morala bolezen pri bolnikih napredovati. Randomizirali so jih v razmerju 1 : 1 na prejetje bodisi eribulina 1,23 mg/m² na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla bodisi dakarbazina 850 mg/m², 1000 mg/m² ali 1200 mg/m² (odmerek je določil raziskovalec pred randomizacijo), vsakih 21 dni.

V študiji 309 so ugotovili statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih, randomiziranih v skupino z eribulinom v primerjavi s kontrolno skupino. To je pomenilo 2-mesečno izboljšanje medianega OS (13,5 meseca pri bolnikih, zdravljenih z eribulinom, proti 11,5 meseca pri bolnikih, zdravljenih z dakarbazinom). Med obema skupinama zdravljenja v celotni populaciji ni bilo pomembne razlike v preživetju brez napredovanja bolezni ali celokupni stopnji odziva.

Učinki zdravljenja z eribulinom so bili omejeni na bolnike z liposarkomom (45 % dediferenciranih, 37 % miksoidnih/okrogloceličnih in 18 % pleomorfnih v študiji 309) na podlagi vnaprej načrtovanih analiz OS in PFS v podskupinah. Razlike v učinkovitosti med eribulinom in dakarbazinom pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim leiomiosarkomom ni bilo.

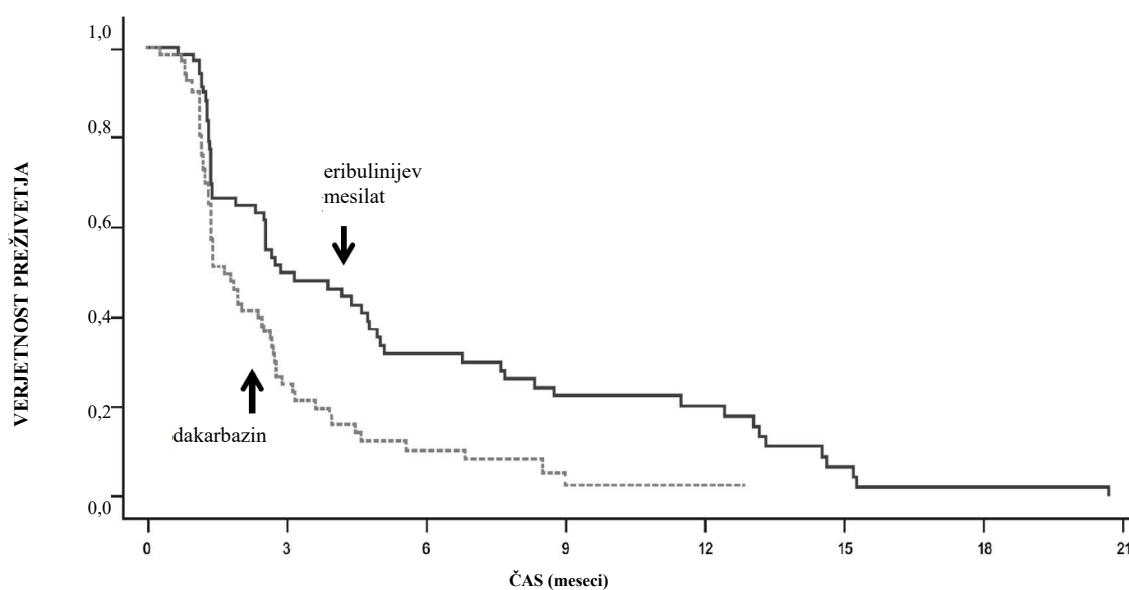
	Študija 309, podskupina liposarkom		Študija 309, podskupina leiomiosarkom		Študija 309, populacija z namenom zdravljenja	
	eribulinijev mesilat (n = 71)	dakarbazin (n = 72)	eribulinijev mesilat (n = 157)	dakarbazin (n = 152)	eribulinijev mesilat (n = 228)	dakarbazin (n = 224)
Celokupno preživetje						
Število dogodkov	52	63	124	118	176	181
Mediana (mesece)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominalna vrednost p	0,0006		0,5730		0,0169	
Preživetje brez napredovanja bolezni						
Število dogodkov	57	59	140	129	197	188
Mediana (mesece)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominalna vrednost p	0,0015		0,5848		0,2287	

Študija 309 – celokupno preživetje v podskupini z liposarkomom



ŠTEVILO BOLNIKOV S TVEGANJEM:													
eribulinijev mesilat 71	63	51	43	37	34	30	20	15	12	7	4	2	0
dakarbazin 72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Študija 309 – preživetje brez napredovanja bolezni v podskupini z liposarkomom



ŠTEVILO BOLNIKOV S TVEGANJEM:							
eribulinijev mesilat ⁷¹	28	17	12	9	3	1	0
dakarbazin ⁷²	15	5	2	1	0	0	0

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje eribulin, za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo raka na dojki (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje eribulin, za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje rabdomiosarkomov in sarkomov mehkega tkiva, ki niso rabdomiosarkomi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Za farmakokinetiko eribulina je značilna hitra faza porazdelitve, ki ji sledi podaljšana časa izločanja, s povprečno končno razpolovno dobo približno 40 ur. Ima velik volumen porazdelitve (razpon sredin od 43 do 114 l/m²).

Eribulin se slabo veže na beljakovine v plazmi. Razpon vezave eribulina na beljakovine v plazmi (100–1000 ng/ml) je bil od 49 % do 65 % v človeški plazmi.

Biotransformacija

Po dajanju ¹⁴C-eribulina bolnikom je bila glavna cirkulirajoča oblika v plazmi nespremenjeni eribulin. Koncentracije presnovka so predstavljale < 0,6 % izvirne spojine, kar potrjuje, da ni glavnih človeških presnovkov eribulina.

Izločanje

Izločanje eribulina je majhno (razpon sredin od 1,16 do 2,42 l/h/m²). Pomembnega kopičenja eribulina ob tedenskem dajanju niso opazili. Farmakokinetične lastnosti eribulina v razponu odmerka od 0,22 do 3,53 mg/m² niso odvisne od odmerka ali časa.

Eribulin se izloča predvsem z žolčem. Transportna beljakovina, ki sodeluje v procesu izločanja, trenutno ni znana. Predklinične študije *in vitro* kažejo, da eribulin prenaša Pgp. Vendar pa se je pokazalo, da eribulin v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* ni zaviralec Pgp. Dodatno sočasna uporaba ketokonazola, zaviralca Pgp, *in vivo* ni imela vpliva na izpostavljenost eribulinu (AUC in C_{max}). Študije *in vitro* so pokazale, da eribulin ni substrat za OCT1.

Po dajanju ¹⁴C-eribulina bolnikom se je približno 82 % odmerka izločilo z blatom in 9 % z urinom, kar kaže, da ledvični očistek ni pomembna pot izločanja eribulina.

Nespremenjeni eribulin predstavlja večino od skupne radioaktivnosti v blatu in urinu.

Okvarjeno delovanje jeter

V študiji so ocenili farmakokinetiko eribulina pri bolnikih z blagim (stopnje A po Child-Pughu; n = 7) in zmernim (stopnje B po Child-Pughu; n = 4) okvarjenim delovanjem jeter zaradi zasevkov na jetrih. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (n = 6) se je izpostavljenost eribulinu povečala za 1,8-krat pri bolnikih z blago okvarjenim in 3-krat pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter. Dajanje eribulina v odmerku 0,97 mg/m² bolnikom z blago okvarjenim delovanjem jeter in 0,62 mg/m² bolnikom z zmerno okvarjenim delovanjem jeter je povzročilo nekoliko višjo izpostavljenost kot po odmerku 1,23 mg/m² pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Eribulina niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughu). Študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter zaradi ciroze ni (glejte poglavje 4.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Zvečano izpostavljenost eribulinu so ugotovili pri nekaterih bolnikih z zmerno ali hudo okvaro delovanja ledvic, z veliko variabilnostjo med preiskovanci. Farmakokinetiko eribulina so ovrednotili v študiji faze 1 pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina: ≥ 80 ml/min; n = 6), zmerno (30–50 ml/min; n = 7) in s hudo (15–< 30 ml/min; n = 6) okvaro ledvic. Očistek kreatinina so ocenili s Cockcroft-Gaultovo enačbo. Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic so ugotovili 1,5-krat (90-% IZ: 0,9–2,5) večjo AUC_(0-inf), normalizirano na odmere (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Eribulin *in vitro* v preskusu bakterijske reverzne mutacije (Amesov preskus) ni bil mutagen. Eribulin je bil pozitiven v testu mutageneze mišjega limfoma in klastogen v *in vivo* testu podganjih mikro jeder.

Z eribulinom niso izvajali študij kancerogenosti.

Študije plodnosti z eribulinom niso izvajali, toda na podlagi predkliničnih podatkov študij ponavljajočih odmerkov, kjer so opazovali testikularno toksičnost tako pri podganah (hipocelularnost seminičnega epitelijskega tkiva s hipospermijo/aspermijo) kot pri psih, je možno, da zdravljenje z eribulinom vpliva na plodnost pri moških. Študija razvoja zarodka/plodu pri podganah je potrdila potencial eribulina za vpliv na sposobnost razmnoževanja in teratogenost. Brejim podganjim samicam so dajali eribulinijev mesilat, ki ustreza 0,009; 0,027; 0,088 in 0,133 mg/kg eribulina, na 8., 10. in 12. dan brejosti. Od odmerka odvisno zvišano število resorpcij in znižano telesno maso zarodka so opazili pri odmerkih $\geq 0,088$ mg/kg, zvišano incidenco deformacij (odsotnost spodnje čeljusti, jezika, želodca in vranice) pa so opazili pri 0,133 mg/kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

2 leti

Rok uporabnosti med uporabo

Kemična in fizikalna stabilnost nerazredčene raztopine v brizgi med uporabo sta dokazani za 4 ure pri 25 °C in 24 ur pri 2 °C–8 °C.

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine med uporabo sta dokazani za 72 ur pri 2 °C–8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; shranjevanje naj ne bi bilo daljše od 24 ur pri 2 °C–8 °C, razen kadar je redčenje potekalo pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

4-ml brezbarvna viala iz stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, obloženim s teflonom, in dvižno aluminijasto vrhno zaporko prek tesnila, ki vsebuje 2 ml raztopine.

Velikost pakiranja je 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Mevlyq je citotoksično zdravilo proti raku, zato je treba z njim, kot z drugimi strupenimi snovmi, ravnati previdno. Priporoča se uporaba rokavic, očal in zaščitnih oblačil. Po stiku kože z raztopino moramo kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo. Pri stiku s sluznico moramo sluznico temeljito sprati z vodo. Zdravilo Mevlyq sme pripraviti in dati le osebjem, ki je bilo ustrezno usposobljeno za ravnanje s citotoksičnimi snovmi. Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom Mevlyq.

Z aseptično tehniko se lahko zdravilo Mevlyq razredči z do 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Po dajanju zdravila je priporočljivo, da intravensko cevko splaknete z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje, s čimer boste zagotovili, da bo bolnik prejel ves odmerek. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali redčiti s 5-odstotno raztopino glukoze za infundiranje.

Če pri dajanju zdravila prebodete zamašek viala s koničastim nastavkom, preberite navodila proizvajalca nastavka. Viala z zdravilom Mevlyq imajo 13-mm zamašek. Izbrani pripomoček mora biti združljiv z majhnimi zamaški za viala.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1789/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. februar 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Mevlyq 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje
eribulin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 2-ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,88 mg eribulina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

brezvodni etanol, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala z 2 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1789/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

STEKLENA VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Mevlyq 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje
eribulin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,88 mg eribulina v 2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Mevlyq 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje eribulin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Mevlyq in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Mevlyq
3. Kako uporabljati zdravilo Mevlyq
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mevlyq
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Mevlyq in za kaj ga uporabljamo

Mevlyq vsebuje učinkovino eribulin in je zdravilo proti raku, ki učinkuje tako, da ustavi rast in širjenje rakavih celic.

Uporablja se pri odraslih za zdravljenje lokalno napredujelega ali metastatskega raka dojke (rak dojke, ki se je razširil zunaj prvotnega tumorja), ko je vsaj en predhodni poskus zdravljenja z drugim zdravilom postal neučinkovit.

Uporablja se tudi pri odraslih za zdravljenje napredujelega ali metastatskega liposarkoma (vrsta raka, ki vznikne iz maščobnega tkiva), ko je predhodni poskus zdravljenja z drugim zdravilom postal neučinkovit.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Mevlyq

Ne uporabljajte zdravila Mevlyq

- če ste alergični na eribulin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Mevlyq se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z jetri,
- če imate zvišano telesno temperaturo ali okužbo,
- če občutite otrplost, ščemenje, zbadanje, občutljivost na dotik ali mišično oslabeledost,
- če imate težave s srcem.

Če kar koli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku, ki bo morda prekinil zdravljenje ali zmanjšal odmere zdravila.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Mevlyq ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, s pediatričnimi sarkomi, saj še ni znano, kako dobro učinkuje pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Mevlyq

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravilo Mevlyq lahko povzroči hude prirojene okvare, zato ga ne nosečnice ne smete uporabljati, razen kadar je to nujno potrebno in po skrbnem pretehtanju vseh tveganj za vas in za otroka. Zdravilo lahko povzroči tudi stalne težave s plodnostjo v prihodnosti za moške, ki ga uporabljajo, zato se morajo pred začetkom zdravljenja pogovoriti z zdravnikom. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Mevlyq in 7 mesecev po njem.

Zdravilo Mevlyq se med dojenjem ne sme uporabljati zaradi možnega tveganja za otroka.

Moškim s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, naj ne spočnejo otrok med zdravljenjem z zdravilom Mevlyq in da morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Mevlyq in 4 mesece po njem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Mevlyq lahko povzroči neželene učinke, kot sta utrujenost (zelo pogosto) in omotica (pogosto). Če ste utrujeni ali omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Mevlyq vsebuje alkohol (etanol) in natrij

To zdravilo vsebuje 80 mg alkohola (etanola) v eni 2-ml viali. Količina na odmerek (5 ml) tega zdravila ustreza manj kot 5 ml piva ali 2 ml vina.

Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno 2-ml vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Mevlyq

Zdravilo Mevlyq vam bo dal usposobljen zdravstveni delavec v obliki 2- do 5-minutne injekcije v veno. Odmerek, ki ga boste prejeli, temelji na vaši telesni površini (izraženo v kvadratnih metrih ali m^2), kar se izračuna iz vaše telesne mase in višine. Običajni odmerek zdravila Mevlyq je $1,23 \text{ mg}/m^2$, vendar ga lahko zdravnik prilagodi glede na izide vaših krvnih preiskav in druge dejavnike. Priporočljivo je, da se po dajanju zdravila Mevlyq injicira v veno še fiziološka raztopina, da se zagotovi, da boste prejeli ves odmerek zdravila Mevlyq.

Kako pogosto boste dobili zdravilo Mevlyq?

Zdravilo Mevlyq se običajno daje 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Vaš zdravnik bo določil, koliko ciklov zdravljenja potrebujete. Glede na rezultate vaših krvnih preiskav se lahko zdravnik odloči, da bo dajanje zdravila prestavil, dokler se rezultati krvnih preiskav ne vrnejo na normalne. Zdravnik se lahko odloči tudi, da bo zmanjšal odmerek, ki ga boste dobili.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kakega od resnih simptomov, ki so navedeni v nadaljevanju, prenehajte jemati zdravilo Mevlyq in nemudoma poiščite zdravniško pomoč:

- zvišana telesna temperatura z močno pospešenim srčnim utripom, hitro plitvo dihanje, hladna, bleda, znojna ali pisana koža in/ali zmedenost. To so lahko znaki stanja, ki se imenuje sepsa – huda in resna reakcija na okužbo. Sepsa je občasna (lahko se pojavi pri največ 1 od

- 100 bolnikov) in je lahko smrtno nevarna in se lahko konča s smrtjo;
- oteženo dihanje ali otekline obraza, ust, jezika ali žrela. To bi lahko bili znaki občasne alergijske reakcije (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov);
- resni kožni izpuščaji z mehurjenjem kože, ust, oči in spolovil. To utegnejo biti znaki bolezni, ki se imenuje Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza. Pogostnost te bolezni ni znana, je pa lahko smrtno nevarna.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila levkocitov ali eritrocitov;
- utrujenost ali oslabelost;
- slabost, bruhanje, zaprtje, driska;
- otopelost, ščemenje ali zbadanje;
- zvišana telesna temperatura;
- izguba apetita, hujšanje;
- oteženo dihanje, kašelj;
- bolečina v sklepih, mišicah in hrbtu;
- glavobol;
- izpadanje las.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila trombocitov (kar lahko povzroči nastajanje modric ali podaljša čas za ustavitev krvavenja);
- okužba z zvišano telesno temperaturo, pljučnica, mrzlica;
- hiter srčni utrip, oblivanje;
- vrtoglavica, omotičnost;
- večje izločanje solz, konjunktivitis (pordelost in vnetje površine očesa), krvavitev iz nosu;
- dehidracija, suha usta, herpes (boleči mehurčki okrog ustnic), izpuščaji v ustih, prebavne motnje, zgaga, bolečina v trebuhu ali otekanje;
- otekanje mehkih tkiv, bolečine (zlasti v prsnem košu, hrbtu in kosteh), mišični spazmi ali oslabelost;
- okužbe ust, dihal ali sečil, bolečine pri uriniranju;
- vnetje v žrelu, boleč nos ali nahod, gripi podobni simptomi, bolečine v žrelu;
- nenormalni testi delovanja jeter, spremenjena raven sladkorja, bilirubina, fosfatov, kalija, magnezija ali kalcija v krvi;
- nezmožnost spanja, depresija, spremenjeno okušanje;
- težave z dihanjem, kašelj, bolečina v žrelu;
- izpuščaj, srbenje, težave z nohti, suha ali pordela koža;
- prekomerno znojenje (vključno z nočnim potenjem);
- zvonjenje v ušesih;
- krvni strdki v pljučih;
- pasovec;
- otekanje kože in odrevenelost rok in nog.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- krvni strdki;
- nenormalni testi delovanja jeter (hepatotoksičnost);
- odpoved ledvic, kri ali beljakovine v urinu;
- obsežno vnetje pljuč, ki lahko povzroči brazgotinjenje;
- vnetje trebušne slinavke;
- razjede v ustih.

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- resna motnja strjevanja krvi, ki povzroči obsežno nastajanje krvnih strdkov in notranje krvavitve.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Mevlyq

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Če se zdravilo Mevlyq redči za infuzijo, ga je treba shraniti pri 2 °C–8 °C, vendar ne za dlje kot 72 ur.

Če se zdravilo Mevlyq kot nerazredčeno raztopino prenese v brizgo, jo je treba shraniti pri 25 °C, vendar ne za dlje kot 4 ure, ali pri 2 °C–8 °C, vendar ne za dlje kot 24 ur.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je za čase shranjevanja med uporabo in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; shranjevanje naj ne bi bilo daljše od 24 ur pri 2 °C–8 °C, razen kadar je redčenje potekalo pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Mevlyq

- Učinkovina je eribulin. Ena viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,88 mg eribulina v 2-ml raztopini.
- Druge sestavine zdravila so brezvodni etanol, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH). Glejte poglavje 2, »Zdravilo Mevlyq vsebuje alkohol (etanol) in natrij«.

Izgled zdravila Mevlyq in vsebina pakiranja

Zdravilo Mevlyq je bistra, brezbarvna vodna raztopina v steklenih vialah, ki vsebujejo 2 ml raztopine za injiciranje. Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.