

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mevlyq 0,44 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 0,5 mg eribulinmesilata, što odgovara 0,44 mg eribulina.
Jedna bočica od 2 ml sadrži eribulinmesilat u količini koja odgovara 0,88 mg eribulina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 40 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).
Bistra, bezbojna vodena otopina s pH od 6,0-9,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Mevlyq je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke u kojih je bolest napredovala nakon najmanje jednog kemoterapijskog režima za uznapredovalu bolest (vidjeti dio 5.1). Prethodna terapija morala je uključivati antraciklin i taksan kao adjuvantnu ili metastatsku terapiju, osim ako ti bolesnici nisu bili pogodni za ta liječenja.

Mevlyq je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s neresektibilnim liposarkomom koji su prethodno primili terapiju koja sadrži antraciklin (osim ako nije bilo prikladno) zbog uznapredovale ili metastatske bolesti (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Mevlyq smije propisati samo kvalificirani liječnik s odgovarajućim iskustvom u primjeni antitumorskih terapija. Lijek smije primjenjivati samo odgovarajuće kvalificirani zdravstveni radnik.

Doziranje

Preporučena doza eribulina u obliku gotove otopine iznosi 1,23 mg/m² i primjenjuje se intravenski u trajanju od 2 do 5 minuta 1. i 8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Napomena:

Preporučena doza odnosi se na djelatnu tvar u obliku baze (eribulin). Izračunavanje pojedinačne doze za primjenu bolesniku mora se temeljiti na jačini gotove otopine koja sadrži 0,44 mg/ml eribulina i preporučenoj dozi od 1,23 mg/m². Niže navedene preporuke za sniženje doze, prikazane su i u obliku doze eribulina koja će biti primijenjena na temelju jačine gotove otopine.

U ključnim ispitivanjima, radovima objavljenima na temelju tih ispitivanja i u nekim drugim zemljama, npr. Sjedinjenim Američkim Državama i Švicarskoj, preporučena doza temelji se na eribulinu u obliku soli (eribulinmesilat).

Bolesnici mogu osjećati mučninu ili povraćati. Potrebno je razmotriti primjenu antiemetičke profilakse uključujući kortikosteroide.

Odgoda primjene doze tijekom terapije

Primjenu lijeka Mevlyq 1. ili 8. dana potrebno je odgoditi u bilo kojem od sljedećih slučajeva:

- apsolutni broj neutrofila (ABN) < $1 \times 10^9/l$
- broj trombocita < $75 \times 10^9/l$
- nehematološka toksičnost 3. ili 4. stupnja.

Smanjenje doze tijekom terapije

Preporučena smanjenja doze kod ponovnog liječenja prikazana su u sljedećoj tablici.

Preporučena smanjenja doze

Nuspojava nakon prethodne primjene lijeka Mevlyq	Preporučena doza eribulina
Hematološka	
ABN < $0,5 \times 10^9/l$ traje dulje od 7 dana	0,97 mg/m ²
ABN < $1 \times 10^9/l$ neutropenija komplicirana vrućicom ili infekcijom	
Broj trombocita < $25 \times 10^9/l$ trombocitopenija	
Broj trombocita < $50 \times 10^9/l$ trombocitopenija komplicirana krvarenjem ili zahtijeva transfuziju krvi ili trombocita	
Nehematološka	
Svaka nuspojava 3. ili 4. stupnja u prethodnom ciklusu	
Ponovna pojava neke gore navedene hematološke ili nehematološke nuspojave	
Usprkos smanjenju na 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Usprkos smanjenju na 0,62 mg/m ²	Razmotriti prekid primjene

Nakon što je doza eribulina bila smanjena, ne smije se ponovno povećavati.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre zbog metastaza

Preporučena doza eribulina u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) iznosi 0,97 mg/m² i primjenjuje se intravenski u trajanju od 2 do 5 minuta 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza eribulina u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) iznosi 0,62 mg/m² i primjenjuje se intravenski u trajanju od 2 do 5 minuta 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa. Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) nije se ispitivala, ali smatra se da je dozu potrebno još više smanjiti ako se eribulin primjenjuje u ovih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre zbog ciroze

Primjena nije ispitivana u ovoj skupini bolesnika. Gore navedene doze mogu se primjenjivati u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem, ali savjetuje se pomno praćenje bolesnika jer se može pokazati potreba za prilagodbom doze.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Neki bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min) mogu imati povećanu izloženost eribulinu te im može biti potrebno smanjiti dozu. Savjetuje se oprez i pomno praćenje sigurnosti svih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici

Ne preporučuju se specifične prilagodbe doze na temelju dobi bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Mevlyq u djece i adolescenata za indikaciju raka dojke.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Mevlyq u djece u dobi od rođenja do 18 godina nisu još ustanovljene za indikaciju sarkoma mekog tkiva. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Mevlyq je za intravensku primjenu.

Doza se može razrijediti u najviše 100 ml otopine za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %). Ne smije se razrjeđivati u 5 %-tnoj otopini glukoze za infuziju. Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6. Prije primjene potrebno je osigurati dobar pristup perifernoj veni ili centralnoj liniji kod bolesnika. Nema dokaza da eribulinmesilat izaziva plikove ili nadraženost. U slučaju ekstrapozacije lijeka, liječenje je simptomatsko. Za informacije o rukovanju citotoksičnim lijekovima, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematologija

Mijelosupresija ovisi o dozi i primarno se očituje kao neutropenija (vidjeti dio 4.8). U svih je bolesnika svaki put prije primjene doze eribulina potrebno napraviti kompletnu krvnu sliku. Liječenje eribulinom smije se započeti samo u bolesnika s vrijednostima ABN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i brojem trombocita $> 100 \times 10^9/l$.

Febrilna neutropenija razvila se u $< 5 \%$ bolesnika liječenih eribulinom. Bolesnike s febrilnom neutropenijom, teškom neutropenijom ili trombocitopenijom potrebno je liječiti u skladu s preporukama u dijelu 4.2.

Kod bolesnika s vrijednostima alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) $> 3 \times$ iznad gornje granice normale (GGN) zabilježena je veća incidencija neutropenije i febrilne neutropenije 4. stupnja. Premda su podaci ograničeni, i u bolesnika kod kojih je vrijednost bilirubina $> 1,5 \times$ GGN incidencija neutropenije i febrilne neutropenije 4. stupnja također je bila veća.

Prijavljeni su slučajevi smrtnog ishoda zbog febrilne neutropenije, neutropenične sepse, sepse i septičnog šoka.

Tešku neutropeniju može se kontrolirati primjenom čimbenika stimulacije rasta granulocita (G-CSF) ili ekvivalentnog lijeka, ovisno o procjeni liječnika i u skladu s važećim smjernicama (vidjeti dio 5.1).

Periferna neuropatija

Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova periferne motoričke i senzoričke neuropatije. U slučaju razvoja teške periferne neurotoksičnosti potrebno je odgoditi primjenu ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici koji su već imali neuropatiju iznad 2. stupnja bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, vjerojatnost da će se u bolesnika s postojećom neuropatijom 1. ili 2. stupnja razviti novi simptomi ili pogoršati postojeći, nije bila veća nego u onih koji nisu imali neuropatiju u trenutku uključivanja u ispitivanje.

Produljenje QT intervala

U nekontroliranom elektrokardiografskom (EKG) ispitivanju otvorenog tipa u 26 bolesnika, produljenje QT intervala primijećeno je 8. dana i nije ovisilo o koncentraciji eribulina, s time da 1. dana produljenje QT intervala nije bilo primijećeno. EKG praćenje preporučuje se ako se s terapijom započinje u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama ili u onih s istodobnim liječenjem lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval, uključujući antiaritmike klase Ia i III i u onih s poremećajem elektrolita. Hipokalijemiju, hipokalcijemiju ili hipomagnezijemiju potrebno je korigirati prije početka liječenja lijekom Mevlyq i te je elektrolite potrebno periodično određivati tijekom terapije. Primjenu eribulina potrebno je izbjegavati u bolesnika s urođenim sindromom produljenog QT intervala.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 80 mg alkohola (etanola) u jednoj bočici od 2 ml. Količina alkohola po dozi (5 ml) ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 5 ml piva ili 2 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj bočici od 2 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eribulin se uglavnom (do 70 %) eliminira izlučivanjem putem žuči. Nije poznato koji prijenosni protein sudjeluje u tom procesu. Eribulin nije supstrat proteina rezistencije raka dojke (BCRP), transportera organskih aniona (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), proteina multirezistencije na lijekove (MRP2, MRP4) i pumpe za izbacivanje žučnih soli (BSEP).

Ne očekuju se interakcije s lijekovima koji inhibiraju ili induciraju enzim CYP3A4. Ketokonazol, inhibitor enzima CYP3A4 i P-glikoproteina (Pgp) i rifampicin, induktor enzima CYP3A4, nisu utjecali na izloženost eribulinu (AUC i C_{max}).

Učinci eribulina na farmakokinetiku drugih lijekova

Podaci *in vitro* pokazuju da je eribulin blagi inhibitor enzima CYP3A4 koji je važan za metaboliziranje lijekova. Podaci *in vivo* nisu dostupni. Oprez i praćenje zbog mogućih štetnih događaja preporučuju se pri istodobnoj primjeni tvari koje imaju usku terapijsku širinu te koje se eliminiraju uglavnom putem metabolizma posredovanog enzimom CYP3A4 (npr. alfentanil, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimoziđ, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Eribulin ne inhibira CYP enzime CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ili 2E1 u klinički značajnim koncentracijama.

U klinički značajnim koncentracijama, eribulin nije inhibirao aktivnost posredovanu prijenosnicima BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 i OATP1B3.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni eribulina u trudnica. Eribulin ima embriotoksično, fetotoksično i teratogeno djelovanje u štakora. Mevlyq se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to očito

neophodno i tek nakon pažljivog razmatranja potrebe liječenja majke i rizika za fetus.

Ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok one ili njihovi partneri primaju Mevlyq i napomenuti da moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se eribulin/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi i mlijeko životinja. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče pa se stoga Mevlyq ne smije primjenjivati tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U štakora i pasa primijećena je testikularna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnici muškog spola moraju potražiti savjet o pohrani sperme prije liječenja, zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti uslijed terapije lijekom Mevlyq.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mevlyq može prouzročiti nuspojave kao što su umor i omaglica, zbog čega može imati mali do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i rade sa strojevima ako osjete umor ili omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s eribulinom jesu supresija koštane srži koja se očituje kao neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija s pridruženim infekcijama. Također je prijavljen nastanak ili pogoršanje postojeće periferne neuropatije. Prijavljene nuspojave uključivale su i gastrointestinalne toksičnosti koje su se očitovale kao anoreksija, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija i stomatitis. Ostale nuspojave uključuju umor, alopeciju, povišene jetrene enzime, sepsu i sindrom mišićno-koštane boli.

Tablični popis nuspojava

Ako nije navedeno drugačije, u sljedećoj su tablici prikazane stope incidencije nuspojava primijećenih u bolesnika s rakom dojke i sarkomom mekog tkiva koji su primili preporučenu dozu u ispitivanjima faze II i faze III.

Kategorije po učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Ako su se pojavile nuspojave 3. ili 4. stupnja, prikazana je njihova stvarna ukupna učestalost i učestalost nuspojava 3. ili 4. stupnja.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave – svi stupnjevi			
	Vrlo često (učestalost %)	Često (učestalost %)	Manje često (učestalost %)	Rijetko ili nepoznato
Infekcije i infestacije		Infekcija mokraćnih puteva (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumonija (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Oralna kandidijaza Oralni herpes Infekcija gornjih dišnih puteva Nazofaringitis Rinitis Herpes zoster	Sepsa (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) ^a Neutropenična sepsa (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Septični šok (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Neutropenija (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopenija (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemija (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Limfopenija (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Febrilna neutropenija (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocitopenija (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Diseminirana intravaskularna koagulacija ^b
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjen apetit (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hipokalijemija (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnezijemija (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehidracija (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hiperglikemija Hipofosfatemija Hipokalcijemija		
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica Depresija		
Poremećaji živčanog sustava	Periferna neuropatija ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Glavobolja (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Disgeuzija Omaglica (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hipoestezijska Letargija Neurotoksičnost		
Poremećaji oka		Pojačano suzenje (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Konjunktivitis		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica Tinitus		
Srčani poremećaji		Tahikardija		

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave – svi stupnjevi			
	Vrlo često (učestalost %)	Često (učestalost %)	Manje često (učestalost %)	Rijetko ili nepoznato
Krvožilni poremećaji		Navala vrućine Plućna embolija (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Duboka venska tromboza	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a Kašalj (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Orofaringealna bol Epistaksa Rinoreja	Intersticijska bolest pluća (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) ^d Konstipacija (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d Proljev (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Povraćanje (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Bol u abdomenu Stomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Suha usta Dispepsija (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Gastroezofagealna refluksna bolest Distenzija abdomena	Ulceracije u ustima Pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči		Povišena aspartat aminotransferaza (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d Povišena alanin aminotransferaza (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d Povišena gama glutamiltransferaza (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hiperbilirubinemija (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoksičnost (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	Osip (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Poremećaji noktiju Noćno znojenje Suha koža Eritem Hiperhidroza Palmarno-plantarna eritrodizestezija (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioedem	**Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ^b
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija i mialgija (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Bol u leđima (12,8 %) (G3/4:	Bol u kostima (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Grčevi u mišićima (5,3 %) (G3/4:		

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave – svi stupnjevi			
	Vrlo često (učestalost %)	Često (učestalost %)	Manje često (učestalost %)	Rijetko ili nepoznato
	1,5 % Bol u udovima (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	0,1 % ^d Mišićno-koštana bol Mišićno-koštana bol prsišta Mišićna slabost		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija	Hematurija Proteinurija Zatajenje bubrega	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor/astenija (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pireksija (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Upala sluznica (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Periferni edem Bol Zimica Bol u prsištu Bolest nalik gripi		
Pretrage	Smanjenje tjelesne težine (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

- a. Uključuje događaje 5. stupnja
b. Iz spontanijh prijava
c. Uključuje preporučene izraze za perifernu neuropatiju, perifernu motoričku neuropatiju, polineuropatiju, paresteziju, perifernu senzoričku neuropatiju, perifernu senzomotoričku neuropatiju i demijelinizirajuću polineuropatiju
d. Nema događaja 4. stupnja
*. Rijetko
**. Učestalost nepoznata

Sveukupno, profili sigurnosti u populacijama bolesnika s rakom dojke i sarkomom mekog tkiva su bili slični.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija

Primijećena neutropenija bila je reverzibilna i nije bila kumulativna; prosječno vrijeme smanjenja broja neutrofila na najniže vrijednosti iznosilo je 13 dana, a prosječno vrijeme do oporavka od teške neutropenije ($< 0,5 \times 10^9/l$) iznosilo je 8 dana.

U ispitivanju EMBRACE, broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$ trajao je dulje od 7 dana u 13 % bolesnika s rakom dojke liječenih eribulinom.

Neutropenija je bila prijavljena kao štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) u 151/404 (37,4 % za sve stupnjeve) u populaciji bolesnika sa sarkomom u odnosu na 902/1559 (57,9 % za sve stupnjeve) u populaciji bolesnika s rakom dojke. Učestalost kombiniranih grupiranih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja bila je 307/404 (76,0 %), a abnormalnih laboratorijskih nalaza neutrofila bila je 1314/1559 (84,3 %). Medijan trajanja liječenja iznosio je 12,0 tjedana u bolesnika sa sarkomom, a 15,9 tjedana u bolesnika s rakom dojke.

Prijavljeni su slučajevi smrtnog ishoda zbog febrilne neutropenije, neutropenične sepse, sepse i septičnog šoka. U 1963 bolesnika s rakom dojke i sarkomom mekog tkiva koji su u kliničkim ispitivanjima primali preporučenu dozu eribulina, bio je jedan slučaj sa smrtnim ishodom zbog neutropenične sepse (0,1 %) i jedan zbog febrilne neutropenije (0,1 %). Osim toga, smrtni ishod imala

su 3 slučaja sepse (0,2 %) i jedan septičnog šoka (0,1 %).

Teška neutropenija može se liječiti primjenom G-CSF ili ekvivalentnim lijekom, prema procjeni liječnika i u skladu s važećim smjernicama. G-CSF je primilo 18 % odnosno 13 % bolesnika liječenih eribulinom u dva ispitivanja raka dojke faze 3 (Ispitivanja 305 odnosno 301). U ispitivanju sarkoma faze 3 (Ispitivanje 309), G-CSF je primilo 26 % bolesnika liječenih eribulinom. Neutropenija je bila razlog prekida primjene eribulina u < 1 % bolesnika.

Diseminirana intravaskularna koagulacija

Prijavljeni su slučajevi diseminirane intravaskularne koagulacije, obično povezani s neutropenijom i/ili sepsom.

Periferna neuropatija

Najčešća nuspojava u 1559 bolesnika s rakom dojke, zbog koje je bilo potrebno prekinuti liječenje eribulinom, bila je periferna neuropatija (3,4 %). Medijan vremena do nastanka periferne neuropatije 2. stupnja iznosio je 12,6 tjedana (nakon 4 ciklusa). Od 404 bolesnika sa sarkomom, 2 bolesnika prekinula su liječenje eribulinom zbog periferne neuropatije. Medijan vremena do periferne neuropatije 2. stupnja iznosio je 18,4 tjedana.

Periferna neuropatija 3. ili 4. stupnja razvila se u 7,4 % bolesnika s rakom dojke i 3,5 % bolesnika sa sarkomom. U kliničkim ispitivanjima bolesnici koji su već imali neuropatiju bili su jednako skloni razvoju novih ili pogoršanju postojećih simptoma kao i oni koji nisu imali to stanje u vrijeme uključivanja u ispitivanje.

U bolesnika s rakom dojke i postojećom perifernom neuropatijom 1. ili 2. stupnja, učestalost periferne neuropatije 3. stupnja koja se javila za vrijeme liječenja iznosila je 14 %.

Hepatotoksičnost

U nekih bolesnika s normalnim/poremećenim jetrenim enzimima prije liječenja eribulinom, povišene razine jetrenih enzima prijavljene su pri započinjanju liječenja eribulinom. Čini se da su ta povišenja kod većine takvih bolesnika nastupila rano u liječenju eribulinom tijekom 1. do 2. ciklusa, pa iako se smatralo da je to u većine bolesnika vjerojatno fenomen prilagodbe jetre na liječenje eribulinom, a ne znak značajne toksičnosti za jetru, prijavljena je i hepatotoksičnost.

Posebne populacije

Starija populacija

Od 1559 bolesnika s rakom dojke liječenih preporučenom dozom eribulina, 283 bolesnika (18,2 %) bilo je u dobi od ≥ 65 godina. U populaciji od 404 bolesnika sa sarkomom, 90 bolesnika (22,3 %) liječenih eribulinom bilo je u dobi od ≥ 65 godina. Profil sigurnosti primjene eribulina u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) bio je sličan onom u bolesnika u dobi od < 65 godina, osim za asteniju/umor gdje se pokazao trend porasta s dobi. Ne preporučuju se prilagodbe doze za stariju populaciju.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Bolesnici s vrijednostima ALT ili AST > 3 x GGN imali su veću incidenciju neutropenije i febrilne neutropenije 4. stupnja. Premda su podaci ograničeni, bolesnici s vrijednošću bilirubina > 1,5 x GGN također imaju veću incidenciju neutropenije i febrilne neutropenije 4. stupnja (vidjeti također dijelove 4.2 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U jednom slučaju predoziranja bolesniku je nehotično bilo primijenjeno 7,6 mg eribulina (otprilike 4 puta više od planirane doze), a bolesnik je posljedično razvio reakciju preosjetljivosti (3. stupnja) 3. dana i neutropeniju (3. stupnja) 7. dana. Obje nuspojave riješene su s pomoću potpornih mjera.

Nije poznat antidot kod predoziranja eribulinom. U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno pomno nadzirati. Zbrinjavanje kod predoziranja mora uključivati potporne medikamentozne intervencije, kako bi se liječile prisutne kliničke manifestacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični lijekovi, drugi antineoplastični lijekovi, ATK oznaka: L01XX41

Eribulinmesilat je inhibitor mikrotubularne dinamike koji pripada halikondrinskoj klasi antineoplastičnih lijekova. On je strukturalno pojednostavljen sintetski analog halikondrina B, prirodne tvari izolirane iz morske spužve *Halichondria okadai*.

Eribulin inhibira mikrotubule u fazi rasta i pritom ne utječe na fazu skraćivanja te sekvstrira tubulin u neproduktivne agregate. Eribulin vrši svoje učinke putem antimitotičkih mehanizama baziranih na tubulinu što dovodi do blokade staničnog ciklusa u G₂/M fazi, poremećaja mitotičkog vretena i, na kraju, do apoptotičke smrti stanice nakon produljene i ireverzibilne blokade mitoze.

Klinička djelotvornost

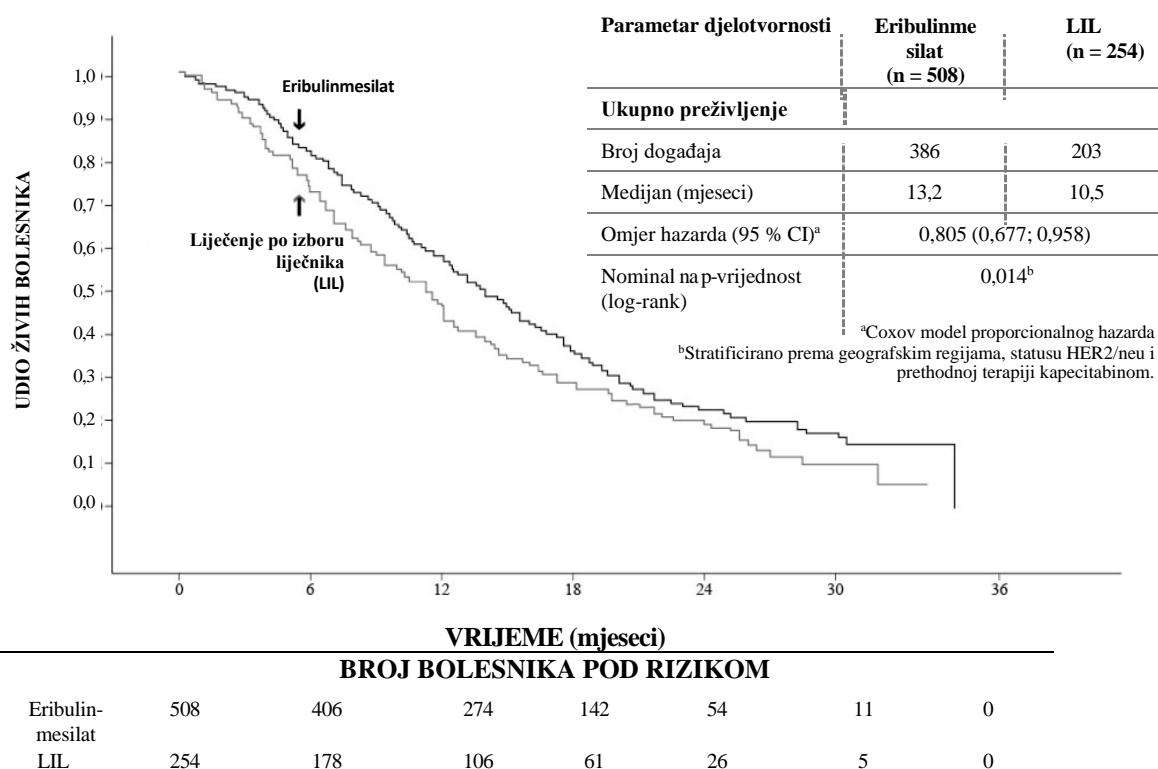
Rak dojke

Djelotvornost eribulinmesilata u liječenju raka dojke prvenstveno je dokazana u dva randomizirana komparativna ispitivanja faze 3.

U ključnom ispitivanju EMBRACE faze 3 (Ispitivanje 305), 762 bolesnika imala su rekurentni ili metastatski rak dojke, i prethodno su primila najmanje dva, a najviše pet kemoterapijskih režima koji su uključivali primjenu antraciklina i taksana (osim u slučaju kontraindikacije). Bolesnici su morali imati progresiju bolesti unutar 6 mjeseci nakon posljednjeg kemoterapijskog režima. Status HER2 bio je u tih bolesnika sljedeći: pozitivan u 16,1 % bolesnika, negativan u 74,2 %, nepoznat u 9,7 %, dok je u 18,9 % bolesnika bio trostruko negativan. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala eribulinmesilat ili u skupinu koja je primala liječenje po izboru liječnika (LIL), i u kojoj je 97 % primalo kemoterapiju (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taksan, 9 % antraciklin, 10 % drugu kemoterapiju) ili 3 % hormonalnu terapiju.

Ispitivanjem je u 55 % događaja postignuta mjera primarnog ishoda uz statistički značajno bolje ukupno preživljenje u skupini koja je primala eribulin nego u skupini LIL. Ovaj je rezultat potvrđen ažuriranom analizom ukupnog preživljenja u 77 % događaja.

Ispitivanje 305 – ažurirano ukupno preživljenje (populacija predviđena za liječenje, ITT)



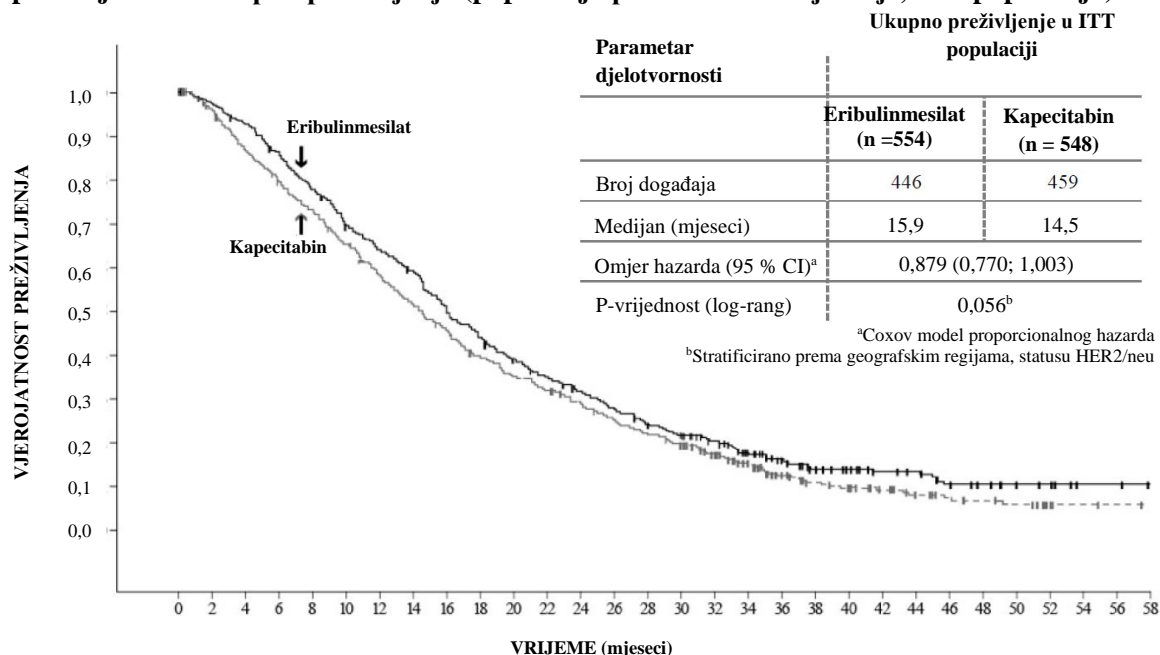
Prema neovisnoj procjeni, medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 3,7 mjeseci za eribulin u usporedbi s 2,2 mjeseca za skupinu LIL (HR 0,865; 95 % CI: 0,714; 1,048, $p = 0,137$). U bolesnika u kojih se mogao procijeniti odgovor na terapiju, objektivna stopa odgovora prema RECIST mjerilima bila je prema neovisnoj procjeni 12,2 % (95 % CI: 9,4 %, 15,5 %) u skupini koja je primala eribulin, u usporedbi s 4,7 % (95 % CI: 2,3 %, 8,4 %) u skupini LIL.

Pozitivan učinak na ukupno preživljenje primijećen je i u skupini bolesnika čija je bolest bila refraktorna na liječenje taksanom i u skupini bolesnika čija bolest nije bila refraktorna na taksan. U ažuriranoj analizi ukupnog preživljenja, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za eribulin u odnosu na LIL bio je 0,90 (95 % CI: 0,71; 1,14) u korist eribulina kod bolesnika čija je bolest bila refraktorna na taksan i 0,73 (95 % CI: 0,56; 0,96) kod bolesnika čija bolest nije bila refraktorna na taksan.

Pozitivan učinak na ukupno preživljenje primijećen je i u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni kapecitabinom, i u onih koji su bili liječeni kapecitabinom. Analiza ažuriranih podataka o ukupnom preživljenju pokazala je bolje preživljenje u skupini koja je primala eribulin nego u skupini LIL u bolesnika koji su prethodno bili liječeni kapecitabinom uz HR od 0,787 (95 % CI: 0,645; 0,961) i bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni kapecitabinom uz HR od 0,865 (95 % CI: 0,606; 1,233).

Drugo ispitivanje faze 3 u prethodno liječenih bolesnika s metastatskim rakom dojke, Ispitivanje 301, bilo je randomizirano ispitivanje otvorenog tipa u kojem se u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke (n = 1102) ispitala djelotvornost monoterapije eribulinmesilat u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom, s obzirom na ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti kao mjerom koprimarynog ishoda. Bolesnici su prethodno primili do tri kemoterapijska režima, uključujući i antraciklin i taksan, a najviše dva za uznapredovalu bolest, s tim da je postotak onih koji su primili 0, 1 ili 2 prethodna kemoterapijska liječenja za metastatski rak dojke iznosio 20,0 %, odnosno 52,0 % ili 27,2 %. Status HER2 bio je u 15,3 % bolesnika pozitivan, u 68,5 % negativan i u 16,2 % nepoznat, dok je u 25,8 % bolesnika bio trostruko negativan.

Ispitivanje 301 – ukupno preživljenje (populacija predviđena za liječenje, ITT populacija)



	BROJ BOLESNIKA POD RIZIKOM																													
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58
Eribulinmesilat	554	530	505	464	423	378	349	320	268	243	214	193	173	151	133	119	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0
Kapecitabin	548	513	466	426	391	352	308	277	242	214	191	175	155	135	122	108	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0

Preživljenje bez progresije bolesti na temelju neovisne procjene bilo je slično između eribulina i kapecitabina s medijanima od 4,1 mjeseca naspram 4,2 mjeseca (HR 1,08; [95 % CI: 0,932; 1,250]). Objektivna stopa odgovora prema neovisnoj procjeni bila je također slična između eribulina i kapecitabina; 11,0 % (95 % CI: 8,5; 13,9) u skupini koja primala eribulin i 11,5 % (95 % CI: 8,9; 14,5) u skupini koja je primala kapecitabin.

Ukupno preživljenje u bolesnika s HER2-negativnim i HER2-pozitivnim statusom u skupini koja je primala eribulin i kontrolnoj skupini u Ispitivanju 305 i Ispitivanju 301 prikazano je ispod:

Parametar djelotvornosti	Ažurirano ukupno preživljenje ITT populacije u Ispitivanju 305			
	HER2-negativan		HER2-pozitivan	
	Eribulinmesi lat (n = 373)	LIL (n = 192)	Eribulinmesi lat (n = 83)	LIL (n = 40)
Broj događaja	285	151	66	37
Medijan (mjeseci)	13,4	10,5	11,8	8,9
Omjer hazarda (95 % CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-vrijednost (log-rang)	0,106		0,015	

Parametar djelotvornosti	Ažurirano ukupno preživljenje ITT populacije u Ispitivanju 301			
	HER2-negativan		HER2-pozitivan	
	Eribulinmesi lat (n = 375)	Kapecitabin (n = 380)	Eribulinmesi lat (n = 86)	Kapecitabin (n = 83)
Broj događaja	296	316	73	73
Medijan (mjeseci)	15,9	13,5	14,3	17,1
Omjer hazarda (95 % CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-vrijednost (log-rang)	0,030		0,837	

Napomena: Istodobna anti-HER2 terapija nije bila uključena u Ispitivanje 305 i Ispitivanje 301.

Liposarkom

Djelotvornost eribulina kod liposarkoma potkrijepljena je ključnim ispitivanjem sarkoma faze 3 (Ispitivanje 309). Bolesnici u tom ispitivanju (n = 452) imali su jedan od dva podtipa lokalno rekurentnog, inoperabilnog i/ili metastatskog sarkoma mekog tkiva – leiomiosarkom ili liposarkom. Bolesnici su prethodno primili najmanje dva kemoterapijska režima, od kojih je jedan morao biti antraciklin (osim ako je bio kontraindiciran).

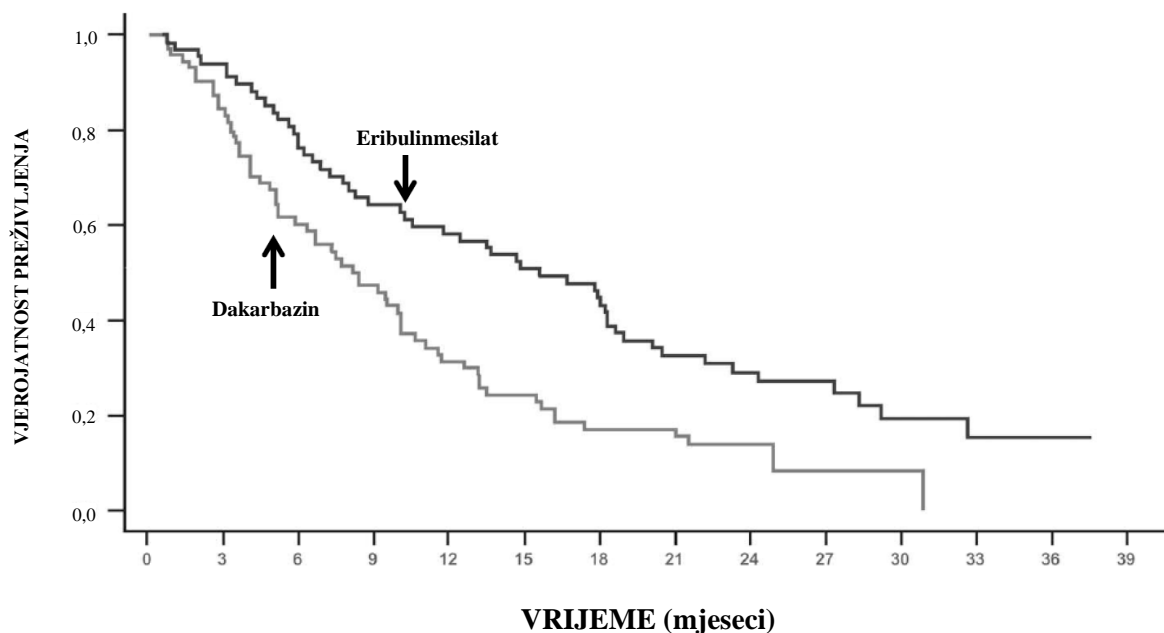
Bolesnici su morali imati progresiju bolesti unutar 6 mjeseci od zadnjeg kemoterapijskog režima. Bili su randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala eribulin u dozi od 1,23 mg/m² 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa ili skupinu koja je primala dakarbazin u dozi od 850 mg/m², 1000 mg/m² ili 1200 mg/m² (dozu je određivao ispitivač prije randomizacije), svakih 21 dan.

U Ispitivanju 309, u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala eribulin bilo je opaženo statistički značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u usporedbi s kontrolnom skupinom. To se očitovalo u poboljšanju medijana ukupnog preživljenja za 2 mjeseca (13,5 mjeseci za bolesnike liječene eribulinom naspram 11,5 mjeseci za bolesnike liječene dakarbazinom). Nije bilo značajne razlike u preživljenju bez progresije bolesti ili ukupnoj stopi odgovora između te dvije liječene skupine u cjelokupnoj populaciji.

Učinci liječenja eribulinom bili su ograničeni na bolesnike s liposarkomom (45 % dediferenciranih, 37 % miksoidnih/okruglih stanica i 18 % pleomorfnih u Ispitivanju 309) na temelju prethodno planiranih analiza podskupina u pogledu ukupnog preživljenja i preživljenja bez progresije bolesti. Nije bilo razlike u djelotvornosti između eribulina i dakarbazina u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim leiomiosarkomom.

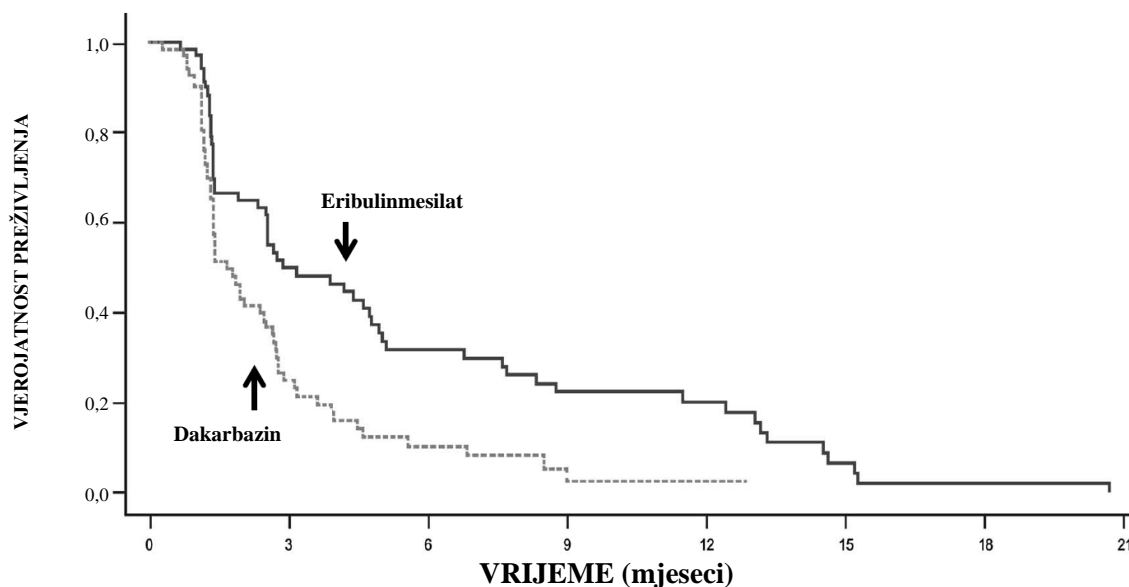
	Ispitivanje 309 Podskupina s liposarkomom		Ispitivanje 309 Podskupina s leiomiosarkomom		Ispitivanje 309 ITT populacija	
	Eribulinme silat (n = 71)	Dakarbazin (n = 72)	Eribulinme silat (n = 157)	Dakarbazin (n = 152)	Eribulinme silat (n = 228)	Dakarbazin (n = 224)
Ukupno preživljenje						
Broj događaja	52	63	124	118	176	181
Medijan mjeseci	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Omjer hazarda (95 % CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominalna p- vrijednost	0,0006		0,5730		0,0169	
Preživljenje bez progresije bolesti						
Broj događaja	57	59	140	129	197	188
Medijan mjeseci	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Omjer hazarda (95 % CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominalna p- vrijednost	0,0015		0,5848		0,2287	

Ispitivanje 309 – Ukupno preživljenje u podskupini bolesnika s liposarkomom



	BROJ BOLESNIKA POD RIZIKOM													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Eribulinmesilat	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazin	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Ispitivanje 309 – Preživljenje bez progresije bolesti u podskupini bolesnika s liposarkomom



	BROJ BOLESNIKA POD RIZIKOM							
	0	3	6	9	12	15	18	21
Eribulinmesilat	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži eribulin u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indikaciju raka dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži eribulin u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje rabdiosarkoma

i nerabdomiosarkoma sarkoma mekog tkiva (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Za farmakokinetiku eribulina svojstvena je faza brze distribucije nakon koje slijedi produljena faza eliminacije s srednjom vrijednošću terminalnog poluvijeka od otprilike 40 sati. Ima velik volumen distribucije (raspon srednjih vrijednosti od 43 do 114 l/m²).

Eribulin se slabo veže za proteine plazme. Vežanje eribulina za proteine plazme (100-1000 ng/ml) u kretalo se u rasponu od 49 % do 65 % u humanoj plazmi.

Biotransformacija

Nakon primjene ¹⁴C-eribulina, eribulin je najvećim dijelom cirkulirao u plazmi bolesnika u neizmijenjenom obliku. Koncentracije metabolita činile su < 0,6 % ishodišnog spoja, čime se potvrdilo da u ljudi ne nastaju neki važni metaboliti eribulina.

Eliminacija

Eribulin ima mali klirens (raspon srednjih vrijednosti od 1,16 do 2,42 l/h/m²). Nije bilo primijećeno značajno nakupljanje eribulina kod tjedne primjene. Farmakokinetička svojstva ne ovise o dozi niti o vremenu primjene u rasponu doza eribulina od 0,22 do 3,53 mg/m².

Eribulin se primarno eliminira izlučivanjem putem žuči. Trenutno nije poznato koji je prijenosni protein uključen u izlučivanje. Ne klinička ispitivanja *in vitro* ukazuju da se eribulin prenosi P-glikoproteinom (Pgp). Međutim, pokazalo se da u klinički značajnim koncentracijama eribulin nije inhibitor Pgp-a *in vitro*. Osim toga, *in vivo*, istodobna primjena ketokonazola, inhibitora Pgp-a, nema utjecaja na izloženost eribulinu (AUC i C_{max}). Ispitivanja *in vitro* pokazala su također da eribulin nije supstrat za OCT1.

Nakon davanja ¹⁴C-eribulina bolesnicima, otprilike 82 % doze eliminiralo se stolicom, a 9 % urinom, što ukazuje da bubrežni klirens nije značajan put eliminacije eribulina.

Neizmijenjeni eribulin predstavljao je većinu ukupne radioaktivnosti u stolici i urinu.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika eribulina ispitala se u bolesnika s blagim (Child-Pugh A; n = 7) i umjerenim (Child-Pugh B; n = 4) oštećenjem funkcije jetre zbog jetrenih metastaza. U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre (n = 6), izloženost eribulinu povećala se 1,8 puta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i 3 puta u onih s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Primjena eribulina u dozi od 0,97 mg/m² u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i u dozi od 0,62 mg/m² u onih s umjerenim oštećenjem funkcije jetre izazvala je nešto veću izloženost nego primjena doze od 1,23 mg/m² u bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Eribulin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C). Nisu provedena ispitivanja u bolesnika kojima je funkcija jetre oštećena zbog ciroze (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U nekih bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega bila je opažena povećana izloženost eribulinu, uz visoku varijabilnost između ispitanika. Farmakokinetika eribulina ocijenjena je u ispitivanju faze 1 u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina: ≥ 80 ml/min; n = 6), umjerenim (30-50 ml/min; n = 7) ili teškim (15-< 30 ml/min; n = 6) oštećenjem funkcije bubrega. Klirens kreatinina procijenjen je pomoću Cockcroft-Gaultove formule. U bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega opažen je 1,5 puta viši AUC_(0-inf) (90 % CI: 0,9-2,5)

normaliziran za dozu (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Eribulin nije bio mutagen *in vitro* na testu povratnih mutacija u bakterija (Amesov test). Eribulin je bio pozitivan na testu mutageneze na mišjem limfomu i pokazao je klastogeno djelovanje u mikronukleusnom testu *in vivo* u štakora.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti eribulina.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja eribulina na plodnost, ali na temelju nekliničkih nalaza u ispitivanjima ponovljene doze u kojima je bila primijećena testikularna toksičnost u štakora (hipocelularnost epitela sjemenih kanalića s hipospermijom/aspermijom) i pasa, liječenje eribulinom može oštetiti plodnost muškaraca. Ispitivanja utjecaja na embriofetalni razvoj u štakora potvrdila su razvojnu toksičnost i teratogeni potencijal eribulina. Skotne ženke štakora primile su eribulinmesilat u dozama koje su odgovarale 0,009, 0,027, 0,088 i 0,133 mg/kg eribulina 8., 10. i 12. dana gestacije. Povećana resorpcija fetusa i smanjena tjelesna težina fetusa ovisne o dozi primijećene su pri dozama $\geq 0,088$ mg/kg, a povećana incidencija malformacija (nedostatak donje čeljusti, jezika, želuca i slezene) bila je zabilježena pri dozi od 0,133 mg/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

etanol bezvodni
voda za injekcije
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

2 godine

Rok valjanosti nakon otvaranja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni za nerazrijeđenu otopinu u štrcaljki do 4 sata na temperaturi od 25 °C i 24 sata na temperaturi 2 °C-8 °C.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni za razrijeđenu otopinu do 72 sata na temperaturi od 2 °C-8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije njegova davanja odgovornost su korisnika te obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C-8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 4 ml, od bezbojnog stakla tipa I, s čepom od butilne gume obloženim teflonom i s aluminijskim prstenom i *flip-off* zaštitnim poklopcem, koja sadrži 2 ml otopine.

Veličine pakiranja je 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mevlyq je citotoksični antitumorski lijek i njime se, kao i s drugim toksičnim spojevima, mora rukovati s oprezom. Preporuča se uporaba rukavica, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće. Ako otopina dođe u dodir s kožom, kožu se mora odmah i temeljito oprati vodom i sapunom. U slučaju dodira otopine sa sluznicama, sluznice se moraju temeljito isprati vodom. Mevlyq smiju pripremati i primjenjivati samo zdravstveni radnici odgovarajuće osposobljeni za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Zdravstvene radnice koje su trudne ne smiju rukovati lijekom Mevlyq.

Primjenom aseptičke tehnike Mevlyq se može razrijediti u najviše 100 ml otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %). Nakon primjene, preporučuje se isprati intravensku liniju otopinom za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se osigurala primjena cijela doze. Ne smije se miješati s drugim lijekovima i ne smije se razrjeđivati u 5 %-tnoj otopini glukoze za infuziju.

U slučaju da se pri primjeni lijeka koristi šiljak, proučiti upute proizvođača pribora koji se koristi za primjenu. Bočice lijeka Mevlyq opremljene su čepom od 13 mm. Odabrani pribor mora biti kompatibilan s čepovima malih bočica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1789/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Mevlyq 0,44 mg/ml otopina za injekciju
eribulin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 2 ml sadrži eribulinmesilat u količini koja odgovara 0,88 mg eribulina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

etanol bezvodni, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica od 2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

CITOTOKSIČNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1789/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
STAKLENA BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Mevlyq 0,44 mg/ml otopina za injekciju
eribulin
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,88 mg eribulina u 2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Mevlyq 0,44 mg/ml otopina za injekciju eribulin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Mevlyq i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Mevlyq
3. Kako primjenjivati Mevlyq
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Mevlyq
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Mevlyq i za što se koristi

Mevlyq sadrži djelatnu tvar eribulin i antitumorski je lijek koji djeluje tako da zaustavlja rast i širenje stanica raka.

Koristi se u odraslih kod lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka dojke (rak dojke koji se proširio izvan primarnog tumora) nakon što je prethodno primijenjena najmanje jedna druga terapija, ali je prestala djelovati.

Također se koristi u odraslih kod uznapredovalog ili metastatskog liposarkoma (vrste raka koji nastaje iz masnog tkiva) kad je prethodno iskušana terapija izgubila učinak.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Mevlyq

Nemojte primjenjivati Mevlyq

- ako ste alergični na eribulin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako dojite

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Mevlyq:

- ako imate tegobe s jetrom
- ako imate vrućicu ili infekciju
- ako osjetite utrnulost, trnce, žmarce, razvijete osjetljivost na dodir ili mišićnu slabost
- ako imate srčane tegobe

Ako imate nešto od navedenog, obavijestite o tome svog liječnika, koji će možda htjeti prekinuti liječenje ili smanjiti dozu.

Djeca i adolescenti

Mevlyq se ne preporučuje za djecu i adolescente u dobi ispod 18 godina s pedijatrijskim sarkomima jer nije još poznato koliko dobro djeluje u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Mevlyq

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Mevlyq može prouzročiti ozbiljne urođene mane i ne smijete ga primati za vrijeme trudnoće, osim ako se nakon pažljivog razmatranja svih rizika za Vas i Vaše dijete nije jasno pokazalo da je liječenje neophodno. Mevlyq može prouzročiti i kasnije trajne probleme s plodnošću u muškaraca ako ga primijene, te bi oni morali razgovarati sa svojim liječnikom prije početka liječenja. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja i do 3 mjeseca nakon završetka liječenja lijekom Mevlyq.

Mevlyq se ne smije primjenjivati za vrijeme dojenja zbog mogućeg rizika za dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mevlyq može izazvati nuspojave poput umora (vrlo često) i omaglice (često). Ako osjetite umor ili omaglicu, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Mevlyq sadrži alkohol (etanol) i natrij

Ovaj lijek sadrži 80 mg alkohola (etanol) u jednoj bočici od 2 ml. Količina alkohola po dozi (5 ml) ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 5 ml piva ili 2 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj bočici od 2 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Mevlyq

Mevlyq će Vam dati kvalificirani zdravstveni radnik injekcijom u venu tijekom 2 do 5 minuta. Doza koju ćete dobiti ovisit će o veličini površine Vašeg tijela (izraženo u kvadratnim metrima ili m²) koja se izračunava na temelju Vaše tjelesne težine i visine. Uobičajena je doza lijeka Mevlyq 1,23 mg/m², ali liječnik je može prilagoditi ovisno o Vašim krvnim nalazima ili drugim čimbenicima. Kako bi se osigurala primjena cijele doze lijeka Mevlyq, preporučuje se ispiranje intravenske linije fiziološkom otopinom nakon primjene lijeka Mevlyq.

Koliko često ćete dobivati Mevlyq?

Mevlyq se obično daje 1. i 8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Liječnik će odrediti koliko ciklusa liječenja morate primiti. Ovisno o Vašoj krvnoj slici, liječnik će možda morati odgoditi primjenu lijeka dok se vrijednosti krvne slike ne vrate na normalu. Liječnik tada može odlučiti i da Vam smanji dozu koju primete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako osjetite bilo koji od sljedećih ozbiljnih simptoma, morate prekinuti uzimanje lijeka Mevlyq i odmah potražiti liječničku pomoć:

- vrućica uz ubrzane otkucaje srca, brzo i plitko disanje, hladna, blijeda, vlažna koža ili koža s mrljama promijenjene boje, i/ili smetenost. To mogu biti znakovi stanja koje se naziva sepsa, a ona je teška i ozbiljna reakcija na infekciju. Sepsa je manje česta (može se javiti u do 1 na 100 osoba) i može ugroziti život te može imati smrtni ishod.
- bilo kakvo otežano disanje ili oticanje lica, usta, jezika ili grla. To mogu biti znakovi manje česte alergijske reakcije (može se javiti u do 1 na 100 osoba).

- ozbiljni kožni osipi s mjehurima po koži, u ustima, na očima i spolnim organima. To mogu biti znakovi stanja koje se zove Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza. Učestalost ovog stanja je nepoznata, ali ono može ugroziti život.

Druge nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica ili crvenih krvnih stanica
- umor ili slabost
- mučnina, povraćanje, zatvor, proljev
- utrnulost, trnci ili žmarci
- vrućica
- gubitak apetita, gubitak težine
- otežano disanje, kašalj
- bol u zglobovima, mišićima te leđima
- glavobolja
- ispadanje kose

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- smanjenje broja krvnih pločica (što može dovesti do nastanka modrica i produženja vremena do zaustavljanja krvarenja)
- infekcija s vrućicom, upala pluća, zimica
- ubrzani puls, navale crvenila
- vrtoglavica, omaglica
- povećano stvaranje suza, konjunktivitis (crvenilo i osjetljivost površine oka), krvarenje iz nosa
- dehidracija, suha usta, herpes na usni, gljivice u ustima, probavne tegobe, žgaravica, bol i oticanje trbuha
- oticanje mekih tkiva, bolovi (osobito u prsištu, leđima i kostima), mišićni grčevi ili slabost
- infekcije usta, dišnog sustava i mokraćnih puteva, bol pri mokrenju
- osjetljivost grla, osjetljiv nos ili curenje iz nosa, simptomi nalik gripi, grlobolja
- poremećeni nalazi pretraga funkcije jetre, promijenjena razina šećera, bilirubina, fosfata, kalija, magnezija ili kalcija u krvi
- nesаница, depresija, promjena osjeta okusa
- osip, svrbež, problemi s noktima, suha ili crvena koža
- pretjerano znojenje (uključujući noćno znojenje)
- zvonjava u ušima
- krvni ugrušci u plućima
- herpes zoster
- oticanje kože i utrnulost šaka i stopala

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- krvni ugrušci
- poremećeni rezultati pretraga funkcije jetre (hepatotoksičnost)
- zatajenje bubrega, krv ili bjelanjčevine u mokraći
- opsežna upala pluća koja može dovesti do stvaranja ožiljaka
- upala gušterače
- ranice u ustima

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- ozbiljan poremećaj zgrušavanja krvi koji dovodi do opsežnog stvaranja krvnih ugrušaka i unutarnjeg krvarenja

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Mevlyq

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ako je lijek Mevlyq razrijeđen za infuziju, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C-8 °C, ne dulje od 72 sata.

Ako je lijek Mevlyq prebačen u štrcaljku kao nerazrijeđena otopina, potrebno ga je čuvati na temperaturi od 25 °C ne dulje od 4 sata, ili na temperaturi od 2 °C-8 °C ne dulje od 24 sata.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije njegova davanja odgovornost su korisnika te obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C-8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Mevlyq sadrži

- Djelatna tvar je eribulin. Jedna bočica sadrži eribulinmesilat u količini koja odgovara 0,88 mg eribulina u 2 ml otopine.
- Drugi sastojci su etanol bezvodni, voda za injekcije, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH). Pogledajte dio 2 „Mevlyq sadrži alkohol (etanol) i natrij“.

Kako Mevlyq izgleda i sadržaj pakiranja

Mevlyq je bistra, bezbojna vodena otopina dostupna u staklenim bočicama koje sadrže 2 ml otopine za injekciju. Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.