

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mevlyq 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 0,5 mg eribulīna mesilāta, kas atbilst 0,44 mg eribulīna (*eribulinum*).

Katrs 2 ml flakons satur eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,88 mg eribulīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs šķīduma injekcijām ml satur 40 mg etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Caurspīdīgs, bezkrāsains ūdens šķīdums ar pH 6,0-9,0.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Mevlyq ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kas ir progresējis pēc vismaz viena ķīmijterapijas kursa progresējošas slimības ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Iepriekšējā terapijā jābūt iekļautam antraciklīnam un taksānam vai nu adjuvantas, vai metastāžu ārstēšanas shēmas ietvaros, ja vien pacientiem šī terapija ir bijusi piemērota.

Mevlyq ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar neoperējamu liposarkomu, kuri iepriekš saņēmuši antraciklīnus saturošu terapiju (ja vien tā bijusi piemērota) progresējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Mevlyq drīkst parakstīt tikai kvalificēts ārsts, kuram ir pieredze pretvēža zāļu atbilstošā lietošanā. To drīkst ievadīt tikai atbilstoši apmācīts veselības aprūpes speciālists.

Devas

Ieteicamā eribulīna deva lietošanai gatava šķīduma veidā ir 1,23 mg/m<sup>2</sup>, kas jāievada intravenozi 2-5 minūšu laikā katrā 21 dienas cikla 1. un 8. dienā.

#### **Ievērot!**

Ieteicamā deva attiecas uz aktīvās vielas bāzi (eribulīnu). Pacientam ievadāmās individuālās devas aprēķinā jāņem vērā lietošanai gatavā šķīduma stiprums, kas satur 0,44 mg/ml eribulīna, un ieteicamā deva – 1,23 mg/m<sup>2</sup>. Ieteikumi par devas samazināšanu tālāk tekstā arī ir norādīti kā ievadāmā eribulīna deva, ņemot vērā lietošanai gatavā šķīduma stiprumu.

Pivotālajos pētījumos, attiecīgajās publikācijās un dažos citos reģionos, piemēram, Amerikas Savienotajās Valstīs un Šveicē, ieteicamā deva ir norādīta, pamatojoties uz sāls formu (eribulīna mesilātu).

Pacientiem var rasties slikta dūša vai vemšana. Jāapsver pretvemšanas līdzekļu, ieskaitot kortikosteroīdu, profilaktiska lietošana.

#### Devas ievadīšanas atlikšana terapijas laikā

Mevlyq ievadīšana 1. vai 8. dienā jāatliek jebkurā no turpmāk minētajiem gadījumiem:

- absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) < 1 x 10<sup>9</sup>/l;
- trombocīti < 75 x 10<sup>9</sup>/l;
- 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte.

#### Devas samazināšana terapijas laikā

Ieteikumi par devas samazināšanu atkārtotai ārstēšanai norādīti tabulā zemāk.

#### **Ieteikumi par devas samazināšanu**

<b>Nevēlamā blakusparādība pēc Mevlyq iepriekšējās ievadīšanas</b>	<b>Ieteicamā eribulīna deva</b>
<b>Hematoloģiska</b>	
ANS < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l, kas ilgst vairāk nekā 7 dienas	0,97 mg/m <sup>2</sup>
Neitropēnija ar ANS < 1 x 10 <sup>9</sup> /l, kuras komplikācijas ir drudzis vai infekcija	
Trombocitopēnija ar trombocītu skaitu < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	
Trombocitopēnija ar trombocītu skaitu < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, kuras komplikācijas ir asiņošana vai nepieciešamība veikt asins vai trombocītu masas pārliešanu	
<b>Nehematoloģiska</b>	
Jebkura 3. vai 4. pakāpes blakusparādība iepriekšējā ciklā	
<b>Jebkādu hematoloģisku vai nehematoloģisku nevēlamo blakusparādību atkārtšanās, kā norādīts iepriekš</b>	
Neskatoties uz samazināšanu līdz 0,97 mg/m <sup>2</sup>	0,62 mg/m <sup>2</sup>
Neskatoties uz samazināšanu līdz 0,62 mg/m <sup>2</sup>	Jāapsver pārtraukšana

Pēc tam, kad eribulīna deva tikusi samazināta, to nedrīkst no jauna palielināt.

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

##### *Aknu darbības traucējumi metastāžu dēļ*

Ieteicamā eribulīna deva pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A*) ir 0,97 mg/m<sup>2</sup>, ievadot intravenozi 2-5 minūšu laikā katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā. Ieteicamā eribulīna deva pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B*) ir 0,62 mg/m<sup>2</sup>, ievadot intravenozi 2-5 minūšu laikā katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā. Smagi aknu darbības traucējumi (*Child-Pugh C*) nav pētīti, tomēr, ja šie pacienti lieto eribulīnu, ir sagaidāms, ka būs nepieciešama lielāka devas samazināšana.

##### *Aknu darbības traucējumi cirozes dēļ*

Šī pacientu grupa nav pētīta. Iepriekš norādītās devas var lietot viegļu un vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā, tomēr ieteicama rūpīga novērošana, jo var būt nepieciešama atkārtota devas pielāgošana.

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Dažiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens < 50 ml/min) var būt pastiprināta eribulīna iedarbība un var būt nepieciešama devas samazināšana. Visiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicams ievērot piesardzību un rūpīgi kontrolēt drošumu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Gados vecāki pacienti

Īpaša devas pielāgošana, pamatojoties uz pacienta vecumu, nav ieteicama (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Pediatriskā populācija

Mevlyq nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem krūts vēža indikācijas gadījumā.

Mevlyq drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam mīksto audu sarkomas indikācijas gadījumā, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Mevlyq paredzēts intravenozai lietošanai.

Devu var atšķaidīt, izmantojot līdz 100 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. To nedrīkst atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu infūzijām. Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Pirms zāļu ievadīšanas jānodrošina laba pieeja perifērajai vēnai vai atvērts centrālais katetrs. Pierādījumu, ka eribulīna mesilāts izraisītu pūslīšveida izsitumus vai kairinājumu, nav. Ekstravazācijas gadījumā jāveic simptomātiska terapija. Svarīgu informāciju par rīkošanos ar citotoksiskām zālēm skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Barošana ar krūti.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Hematoloģija

Mielosupresija ir atkarīga no devas un galvenokārt izpaužas kā neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem pirms katras eribulīna devas ievadīšanas jāveic pilna asins ainas kontrole. Ārstēšanu ar eribulīnu drīkst uzsākt tikai pacientiem ar ANS rādītāju  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  un trombocītu skaitu  $> 100 \times 10^9/l$ .

Febrila neitropēnija radās  $< 5\%$  pacientu, kuri tika ārstēti ar eribulīnu. Pacienti, kuriem rodas febrila neitropēnija, smaga neitropēnija vai trombocitopēnija, jāārstē atbilstoši ieteikumiem, kas sniegti 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem ar alanīnaminotransferāzi (ALAT) vai aspartātamīnotransferāzi (ASAT)  $> 3$  x virs normas augšējās robežas (NAR) biežāk radās 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija. Kaut gan dati ir ierobežoti, pacientiem ar bilirubīnu  $> 1,5$  x virs NAR arī biežāk rodas 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija.

Ir ziņots par letāliem febrilas neitropēnijas, neitropēniskas sepses, sepses un septiskā šoka gadījumiem.

Smagu neitropēniju var ārstēt, lietojot granulocītu kolonijas stimulējošo faktoru (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) vai tam līdzvērtīgas zāles pēc ārsta ieskatiem atbilstoši attiecīgajām vadlīnijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Perifērā neiropātija

Rūpīgi jāvēro, vai pacientiem nerodas motoras vai sensoras neiropātijas pazīmes. Smagas perifērās neirotoksicitātes attīstības gadījumā nepieciešama devas ievadīšanas atlikšana vai samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar jau esošu neiropātiju, kas augstāka par 2. pakāpi, tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tomēr pacientiem ar jau esošu 1. vai 2. pakāpes neiropātiju nebija lielākas noslieces uz jaunu simptomu rašanos vai esošo pastiprināšanos, salīdzinot ar tiem, kuri pētījumā tika iekļauti bez šīs slimības.

#### QT intervāla pagarināšanās

Nekontrolētā, atklātā EKG pētījumā 26 pacientiem, kuriem nenovēroja QT intervāla pagarināšanos 1. dienā, QT intervāla pagarināšanos novēroja 8. dienā neatkarīgi no eribulīna koncentrācijas. EKG kontrole ir ieteicama, ja terapiju uzsāk pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, bradiaritmiju vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas pagarina QT intervālu, ieskaitot Ia un III klases antiaritmiskos līdzekļus, un pacientiem ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem. Hipokaliēmija, hipokalciēmija vai hipomagniēmija jākorrigē pirms Mevlyq terapijas uzsākšanas, un terapijas laikā šo elektrolītu līmenis periodiski jākontrolē. No eribulīna lietošanas jāizvairās pacientiem ar iedzimtu garā QT intervāla sindromu.

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur 80 mg alkohola (etilspirta) katrā 2 ml flakonā. Šo zāļu daudzums devā (5 ml) ir līdzvērtīgs mazāk kā 5 ml alus vai 2 ml vīna.

Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 2 ml flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Eribulīns pārsvarā (līdz 70%) tiek eliminēts biliārās ekskrecijas ceļā. Šajā procesā iesaistītais transporta proteīns nav zināms. Eribulīns nav krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP), organisko anjonu transportētāju (*organic anion transporters* – OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), ar vairāku zāļu rezistenci saistīto proteīnu (*multi-drug resistance-associated protein* – MRP2, MRP4) un žults sāļu eksporta sūkņa (*bile salt export pump* – BSEP) transportētāju substrāts.

Savstarpēja zāļu mijiedarbība ar CYP3A4 inhibitoriem un induktoriem nav sagaidāma. Eribulīna iedarbību (AUC un  $C_{max}$ ) neietekmēja ketokonazols – CYP3A4 un P-glikoproteīna (Pgp) inhibitors, un rifampicīns – CYP3A4 induktors.

#### Eribulīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

*In vitro* dati liecina, ka eribulīns ir svarīgā zāles metabolizējošā enzīma CYP3A4 viegls inhibitors. *In vivo* dati nav pieejami. Vienlaicīgi lietojot vielas ar šauru terapeitisko diapazonu, kuras tiek eliminētas galvenokārt CYP3A4 mediētā metabolisma ceļā (piemēram, alfentanilu, ciklosporīnu, ergotamīnu, fentanilu, pimoziīdu, hinidīnu, sirolimu, takrolimu), ieteicams ievērot piesardzību un kontrolēt, vai nerodas nevēlamās blakusparādības.

Eribulīns nozīmīgās klīniskās koncentrācijās neinhibē CYP enzīmus CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vai 2E1.

Nozīmīgās klīniskās koncentrācijās eribulīns neinhibēja BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 un OATP1B3 transportētāju mediēto aktivitāti.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par eribulīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Eribulīns ir embriotoksisks, fetotoksisks

un teratogēns žurkām. Mevlyq grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, un pirms lietošanas rūpīgi jāizvērtē nepieciešamība mātei un risks auglim.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izsargāties no grūtniecības, kamēr viņas vai viņu partneris saņem Mevlyq, un ārstēšanās laikā un līdz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eribulīns/metabolīti izdalās cilvēka vai dzīvnieku pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, tāpēc Mevlyq nedrīkst lietot krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Fertilitāte

Žurkām un suņiem ir novērota toksiska ietekme uz sēkliniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vīriešu dzimuma pacientiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanu, jo Mevlyq terapijas dēļ ir iespējama neatgriezeniska neauglība.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Mevlyq var izraisīt blakusparādības, piemēram, nogurumu un reiboni, kas var maz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņi jūt nogurumu vai reiboni.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās ar eribulīna lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas kā neitropēnija, leikopēnija, anēmija, trombocitopēnija ar saistītām infekcijām. Ziņots arī par jauniem perifērās neiropatijas gadījumiem vai par tās pastiprināšanos. Ziņoto nevēlamo blakusparādību vidū ir kuņģa un zarnu trakta toksicitāte, kas izpaužas kā anoreksija, slikta dūša, vemšana, caureja, aizcietējums un stomatīts. Citas nevēlamās blakusparādības ir, piemēram, nogurums, alopēcija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, sepse un skeleta-muskuļu sāpju sindroms.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ja nav norādīts citādi, tabulā parādīti sastopamības rādītāji tām nevēlamajām blakusparādībām, kas novērotas krūts vēža un mīksto audu sarkomas pacientiem, kas saņēma ieteicamo devu 2. fāzes un 3. fāzes pētījumos.

Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ).

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Ja radās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības, ir norādīts faktiskais kopējais biežums un 3. vai 4. pakāpes blakusparādību biežums.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības – visas pakāpes			
	Ļoti bieži (biežums %)	Bieži (biežums %)	Retāk (biežums %)	Reti vai nav zināms
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		Urīnceļu infekcija (8,5%) (3./4. pak.: 0,7%) Pneimonija (1,6%) (3./4. pak.: 1,0%) Mutes kandidoze Mutes herpes Augšējo elpceļu infekcija Nazofaringīts Rinīts Jostas roze	Sepse (0,5%) (3./4. pak.: 0,5%) <sup>a</sup> Neitropēniska sepse (0,2%) (3./4. pak.: 0,2%) <sup>a</sup> Septiskais šoks (0,2%) (3./4. pak.: 0,2%) <sup>a</sup>	
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Neitropēnija (53,6%) (3./4. pak.: 46,0%) Leikopēnija (27,9%) (3./4. pak.: 17,0%) Anēmija (21,8%) (3./4. pak.: 3,0%)	Limfopēnija (5,7%) (3./4. pak.: 2,1%) Febrila neitropēnija (4,5%) (3./4. pak.: 4,4%) <sup>a</sup> Trombocitopēnija (4,2%) (3./4. pak.: 0,7%)		* Diseminēta intravazāla koagulācija <sup>b</sup>
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Samazināta ēstgriba (22,5%) (3./4. pak.: 0,7%) <sup>d</sup>	Hipokaliēmija (6,8%) (3./4. pak.: 2,0%) Hipomagniēmija (2,8%) (3./4. pak.: 0,3%) Dehidratācija (2,8%) (3./4. pak.: 0,5%) <sup>d</sup> Hiperglikēmija Hipofosfatēmija Hipokalciēmija		
<b>Psihiskie traucējumi</b>		Bezmiegs Depresija		
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Perifēra neiropātija <sup>c</sup> (35,9%) (3./4. pak.: 7,3%) Galvassāpes (17,5%) (3./4. pak.: 0,7%)	Garšas izmaiņas Reibonis (9,0%) (3./4. pak.: 0,4%) <sup>d</sup> Hipoestēzija Letarģija Neirotoksicitāte		
<b>Acu bojājumi</b>		Pastiprināta asarošana (5,8%) (3./4. pak.: 0,1%) <sup>d</sup> Konjunktivīts		
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>		Vertigo Troksnis ausī		
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		Tahikardija		
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>		Karstuma viļņi Plaušu embolija (1,3%) (3./4. pak.: 1,1%) <sup>a</sup>	Dziļo vēnu tromboze	
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja</b>	Aizdusa (15,2%) <sup>a</sup> (3./4. pak.: 3,5%) <sup>a</sup> Klepus (15,0%) (3./4. pak.: 0,5%) <sup>d</sup>	Orofaringeālas sāpes Deguna asiņošana Rinoreja	Intersticiāla plaušu slimība (0,2%) (3./4. pak.: 0,1%)	

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības – visas pakāpes</b>			
	<b>Ļoti bieži (biežums %)</b>	<b>Bieži (biežums %)</b>	<b>Retāk (biežums %)</b>	<b>Reti vai nav zināms</b>
<b>un videnes slimības</b>				
<b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>	Slikta dūša (35,7%) (3./4. pak.: 1,1%) <sup>d</sup> Aizcietējums (22,3%) (3./4. pak.: 0,7%) <sup>d</sup> Caureja (18,7%) (3./4. pak.: 0,8%) Vemšana (18,1%) (3./4. pak.: 1,0%)	Sāpes vēderā Stomatīts (11,1%) (3./4. pak.: 1,0%) <sup>d</sup> Sausa mute Dispepsija (6,5%) (3./4. pak.: 0,3%) <sup>d</sup> Gastroezofageālais reflukss Vēdera uzpūšanās	Mutes gļotādas čūlas Pankreatīts	
<b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b>		Aspartātamino-transferāzes līmeņa paaugstināšanās (7,7%) (3./4. pak.: 1,4%) <sup>d</sup> Alanīnamino-transferāzes līmeņa paaugstināšanās (7,6%) (3./4. pak.: 1,9%) <sup>d</sup> Gammaglutamil-transferāzes līmeņa paaugstināšanās (1,7%) (3./4. pak.: 0,9%) <sup>d</sup> Hiperbilirubinēmija (1,4%) (3./4. pak.: 0,4%)	Hepatotoksicitāte (0,8%) (3./4. pak.: 0,6%)	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Alopēcija	Izsitumi (4,9%) (3./4. pak.: 0,1%) Nieze (3,9%) (3./4. pak.: 0,1%) <sup>d</sup> Nagu bojājumi Svīšana naktīs Sausa āda Eritēma Hiperhidroze Palmāri plantāra eritrodizestēzija (1,0%) (3./4. pak.: 0,1%) <sup>d</sup>	Angioedēma	** Stīvensa-Džonsona sindroms/ toksiska epidermas nekrolīze <sup>b</sup>
<b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Artralģija un mialģija (20,4%) (3./4. pak.: 1,0%) Sāpes mugurā (12,8%) (3./4. pak.: 1,5%) Sāpes ekstremitātēs (10,0%) (3./4. pak.: 0,7%) <sup>d</sup>	Sāpes kaulos (6,7%) (3./4. pak.: 1,2%) Muskuļu spazmas (5,3%) (3./4. pak.: 0,1%) <sup>d</sup> Skeleta-muskuļu sāpes Krūšu kurvja skeleta-muskuļu sāpes Muskuļu vājums		
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>		Dizūrija	Hematūrija Proteinūrija Nieru mazspēja	



Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības – visas pakāpes			
	Ļoti bieži (biežums %)	Bieži (biežums %)	Retāk (biežums %)	Reti vai nav zināms
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Nogurums/ astēnija (53,2%) (3./4. pak.: 7,7%) Pireksija (21,8%) (3./4. pak.: 0,7%)	Gļotādu iekaisums (6,4%) (3./4. pak.: 0,9%) <sup>d</sup> Perifēra tūska Sāpes Drebuļi Sāpes krūšu kurvī Gripai līdzīga slimība		
<b>Izmeklējumi</b>	Samazināta ķermeņa masa (11,4%) (3./4. pak.: 0,4%) <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> ietver 5. pakāpes notikumus

<sup>b</sup> no spontāniem ziņojumiem

<sup>c</sup> ietver perifēras neiropātijas, perifēras motoras neiropātijas, polineuropātijas, parestēzijas, perifēras sensoras neiropātijas, perifēras sensomotoras neiropātijas un demielinizējošas polineuropātijas ieteicamos terminus

<sup>d</sup> nav 4. pakāpes notikumu

\* reti

\*\* biežums nav zināms

Kopumā drošuma profils krūts vēža pacienšu un mīksto audu sarkomas pacientu grupās bija līdzīgs.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Neitropēnija

Novērotā neitropēnija bija pārejoša un nebija kumulatīva; vidējais laiks līdz zemākajam tās līmenim bija 13 dienas, un vidējais laiks, lai atveseļotos no smagas neitropēnijas ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ), bija 8 dienas. Neitrofilo leukocītu skaits  $< 0,5 \times 10^9/l$ , kas saglabājās ilgāk nekā 7 dienas, radās 13% krūts vēža pacienšu, kuras tika ārstētas ar eribulīnu pētījumā EMBRACE.

Par neitropēniju kā terapijas izraisītu nevēlamu notikumu (TINN) ziņoja 151/404 (37,4% visām pakāpēm) pacientiem sarkomas grupā, salīdzinot ar 902/1 559 (57,9% visām pakāpēm) pacientēm krūts vēža grupā. TINN un neitrofilo leukocītu laboratorisko noviržu sastopamības biežums kombinētās grupās bija attiecīgi 307/404 (76,0%) un 1 314/1 559 (84,3%). Ārstēšanas ilguma mediāna bija 12,0 nedēļas sarkomas pacientiem un 15,9 nedēļas krūts vēža pacientēm.

Ir ziņots par letāliem febrilas neitropēnijas, neitropēniskas sepses, sepses un septiskā šoka gadījumiem.

1 963 krūts vēža un mīksto audu sarkomas pacientiem, kas saņēma eribulīnu ieteiktajā devā klīniskajos pētījumos, radās viens letālas neitropēniskas sepses (0,1%) un viens febrilas neitropēnijas gadījums (0,1%). Turklāt radās 3 letāli sepses (0,2%) un viens septiskā šoka (0,1%) gadījums.

Smagu neitropēniju var ārstēt, lietojot G-CSF vai tam līdzvērtīgas zāles pēc ārsta ieskatiem atbilstoši attiecīgajam vadlīnijām. 18% un 13% ar eribulīnu ārstēto pacienšu divos 3. fāzes krūts vēža pētījumos (attiecīgi pētījums 305 un pētījums 301) saņēma G-CSF. 3. fāzes sarkomas pētījumā (pētījums 309) 26% ar eribulīnu ārstēto pacientu saņēma G-CSF.

Neitropēnijas dēļ terapiju pārtrauca  $< 1\%$  pacientu, kuri saņēma eribulīnu.

##### Diseminēta intravazāla koagulācija

Ziņots par diseminētas intravazālas koagulācijas gadījumiem, parasti saistībā ar neitropēniju un/vai sepsi.

##### Perifēra neiropātija

1 559 krūts vēža pacientēm visbiežākā blakusparādība, kuras dēļ nācās pārtraukt terapiju ar eribulīnu,

bija perifēra neiropātija (3,4%). Mediānais laiks līdz 2. pakāpes perifērai neiropātijai bija 12,6 nedēļas (pēc 4 cikliem). No 404 sarkomas pacientiem ārstēšanu ar eribulīnu perifēras neiropātijas dēļ pārtrauca 2 pacienti. Mediānais laiks līdz 2. pakāpes perifērai neiropātijai bija 18,4 nedēļas.

3. vai 4. pakāpes perifēra neiropātija attīstījās 7,4% krūts vēža paciēšu un 3,5% sarkomas pacientu. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar jau esošu neiropātiju nebija lielākas noslieces uz jaunu simptomu rašanos vai esošo pastiprināšanos, salīdzinot ar tiem, kuri pētījumā tika iekļauti bez šīs slimības. Krūts vēža pacientēm ar jau esošu 1. vai 2. pakāpes perifēru neiropātiju ārstēšanas izraisītas 3. pakāpes perifēras neiropātijas biežums bija 14%.

### Hepatotoksicitāte

Dažiem pacientiem, kuriem pirms ārstēšanās ar eribulīnu bija normāls/patoloģisks aknu enzīmu līmenis, pēc eribulīna terapijas uzsākšanas ziņots par aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Šādu paaugstināšanos lielākajai daļai šo pacientu novēroja eribulīna terapijas sākumā 1.-2. ciklā, un, lai gan lielākajai daļai pacientu to uzskatīja par iespējamu aknu pielāgošanās fenomenu eribulīna terapijai, nevis aknu toksicitāti, ziņots arī par hepatotoksicitāti.

### Īpašas pacientu grupas

#### Gados vecāki cilvēki

No 1 559 krūts vēža pacientēm, kuras tika ārstētas ar eribulīna ieteicamo devu, 283 patientes (18,2%) bija  $\geq 65$  gadus vecas. 404 sarkomas pacientu grupā 90 pacienti (22,3%), kuri tika ārstēti ar eribulīnu, bija  $\geq 65$  gadus veci. Eribulīna drošuma profils gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadus veciem) bija līdzīgs drošuma profilam  $< 65$  gadus veciem pacientiem, izņēmums bija astēnija/nogurums, kuras sastopamības biežums palielinājās, pieaugot vecumam. Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav ieteicama.

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar ALAT vai ASAT  $> 3$  x virs NAR biežāk radās 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija. Lai arī dati ir ierobežoti, pacientiem ar bilirubīnu  $> 1,5$  x virs NAR arī biežāk rodas 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija (skatīt arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Vienā pārdozēšanas gadījumā pacients nejauši saņēma 7,6 mg eribulīna (apmēram 4 reizes pārsniedza plānoto devu), un pēc tam attīstījās paaugstinātas jutības reakcija (3. pakāpe) 3. dienā un neitropēnija (3. pakāpe) – 7. dienā. Abas blakusparādības izzuda pēc simptomātiskas ārstēšanas.

Antidots, ko lietot eribulīnu pārdozēšanas gadījumā, nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jānovēro. Pārdozēšanas ārstēšanā jāiekļauj atbalsta medicīniski pasākumi, lai ārstētu esošās klīniskās izpausmes.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX41

Eribulīna mesilāts ir mikrocaurulīšu dinamikas inhibitors, kas pieder pie halihondrīnu klases pretaudzēju līdzekļiem. Tas ir halihondrīna B – dabiska, no jūras sūkļa *Halichondria okadai* iegūta produkta, strukturāli vienkāršots sintētiskais analogs.

Eribulīns inhibē mikrocaurulīšu augšanas fāzi, neietekmējot saīsināšanās fāzi, un sekvestrē tubulīnu neproduktīvā masā. Eribulīna iedarbības pamatā ir tubulīnā balstīts antimitotiskais mehānisms, kas izraisa G<sub>2</sub>/M šūnas cikla blokādi, mitotisko vārpstu dezintegrāciju un, visbeidzot – apoptotisku šūnas bojāeju pēc ilgstošas un neatgriezeniskas mitozes blokādes.

#### Klīniskā efektivitāte

##### Krūts vēzis

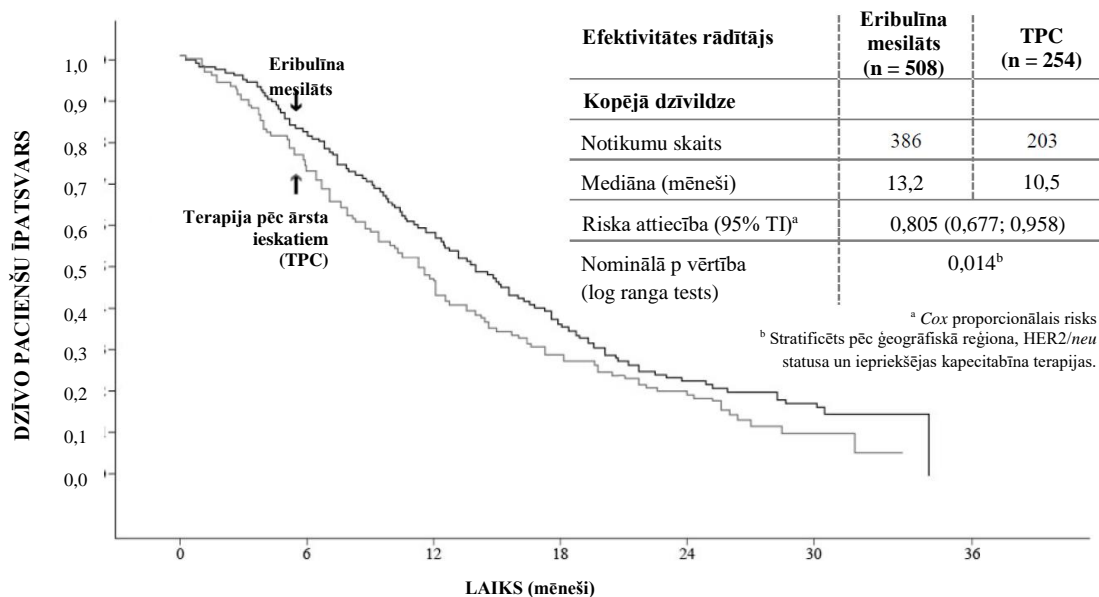
Eribulīna mesilāta efektivitāti krūts vēža ārstēšanā galvenokārt apstiprina divi randomizēti 3. fāzes salīdzinoši pētījumi.

762 pacientēm pivotālā 3. fāzes EMBRACE pētījumā (pētījums 305) bija lokāli recidivējošs vai metastātisks krūts vēzis, un viņas iepriekš bija saņēmušas vismaz divus un maksimāli piecus ķīmijterapijas kursus, ieskaitot antraciklīnu un taksānu (ja tie nebija kontrindicēti). Pacientēm bija jābūt slimības progresēšanai 6 mēnešu laikā pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa. Pacienšu HER2 statuss bija 16,1% pozitīvs, 74,2% negatīvs un 9,7% nezināms, bet 18,9% pacienšu bija trīskārši negatīvas. Viņas tika randomizētas attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu eribulīna mesilātu, vai arī terapiju pēc ārsta ieskatiem (*treatment of physician's choice* – TPC), kas sastāvēja no 97% ķīmijterapijas (26% vinorelbīna, 18% gemcitabīna, 18% kapecitabīna, 16% taksāna, 9% antraciklīna, 10% citas ķīmijterapijas) vai 3% hormonterapijas.

Pētījumā sasniedza primāro mērķa kritēriju – kopējās dzīvildzes (*overall survival* – OS) rezultātu, kas bija statistiski ticami labāks eribulīna grupā, salīdzinot ar TPC, kad notika 55% notikumu.

Šo rezultātu apstiprināja atjaunināta vispārējās dzīvildzes analīze, kas tika veikta, kad notika 77% notikumu.

**Pētījums 305 – atjaunināti kopējās dzīvildzes dati (ārstēt paredzēto pacientu (*intention-to-treat*, ITT) populācija)**



	RISKAM PAKĻAUTO PACIENŠU SKAITS						
	0	3	6	9	12	15	18
Eribulīna mesilāts	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

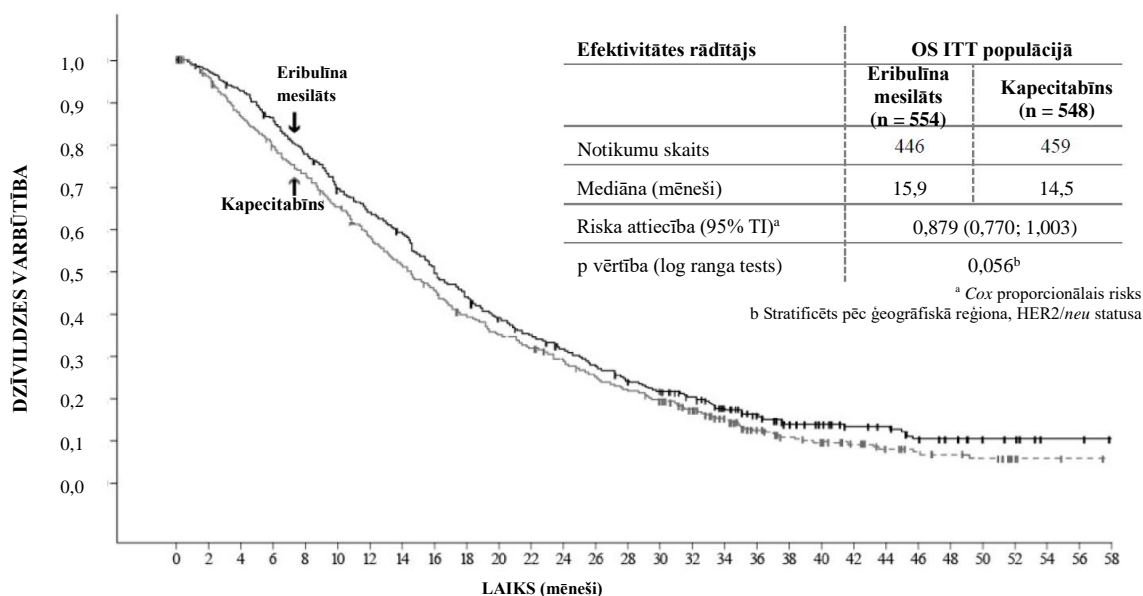
Neatkarīgā izvērtēšanā mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival – PFS*) bija 3,7 mēneši eribulīna grupā, salīdzinot ar 2,2 mēnešiem TPC grupā (riska attiecība 0,865, 95% TI: 0,714; 1,048,  $p = 0,137$ ). Veicot neatkarīgu izvērtēšanu, pacientēm, kurām bija izvērtējama atbildes reakcija, objektīvais atbildes reakcijas rādītājs pēc RECIST kritērijiem bija 12,2% (95% TI: 9,4%, 15,5%) eribulīna grupā, salīdzinot ar 4,7% (95% TI: 2,3%, 8,4%) TPC grupā.

Pozitīvu ietekmi uz OS novēroja gan pret taksāniem refraktāru, gan nerefraktāru pacientu grupās. Atjauninātajā OS analizē riska attiecība eribulīna grupā, salīdzinot ar TPC grupu, bija 0,90 (95% TI: 0,71; 1,14) par labu eribulīnam pret taksāniem refraktārajām pacientēm, un 0,73 (95% TI: 0,56; 0,96) pret taksāniem nerefraktārajām pacientēm.

Pozitīvu ietekmi uz OS novēroja gan pacientu grupās, kuras iepriekš nebija saņēmušas kapecitabīnu, gan ar kapecitabīnu iepriekš ārstētu pacientu grupās. OS atjauninātā analīze liecināja par dzīvildzes uzlabošanos eribulīna grupā, salīdzinot ar TPC, gan ar kapecitabīnu iepriekš ārstētām pacientēm ar riska attiecību 0,787 (95% TI: 0,645; 0,961), gan ar kapecitabīnu iepriekš neārstētām pacientēm ar riska attiecību 0,865 (95% TI: 0,606; 1,233).

Otrs 3. fāzes metastātiska krūts vēža agrīnākās ārstēšanas pētījums – pētījums 301, bija atklāts, randomizēts pētījums pacientēm ( $n = 1\ 102$ ) ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kurā pētīja eribulīna mesilāta monoterapijas efektivitāti salīdzinājumā ar kapecitabīna monoterapiju, novērtējot OS un PFS kā divus primāros mērķa kritērijus. Pacientes iepriekš bija saņēmušas līdz trīs ķīmijterapijas kursus, ieskaitot antraciklīnus un taksānus, un maksimāli divus kursus progresējošas slimības ārstēšanai; pacientu procentuālais īpatsvars, kas iepriekš bija saņēmušas 0, 1 vai 2 ķīmijterapijas kursus metastātiska krūts vēža ārstēšanai, bija attiecīgi 20,0%, 52,0% vai 27,2%. Pacientu HER2 statuss bija 15,3% pozitīvs, 68,5% negatīvs un 16,2% nezināms, bet 25,8% pacientu bija trīskārši negatīvas.

## Pētījums 301 – kopējā dzīvildze (ITT populācija)



### RISKAM PAKĻAUTO PACIENTU SKAITS

Eribulīna mesilāts	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
Kapecitabīns	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

Neatkarīgā izvērtēšanā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija līdzīga eribulīna un kapecitabīna grupā, mediānas bija attiecīgi 4,1 mēnesis un 4,2 mēneši (riska attiecība 1,08; [95% TI: 0,932; 1,250]). Arī objektīvais atbildes reakcijas rādītājs, ko novērtēja neatkarīgā izvērtēšanā, bija līdzīgs eribulīna un kapecitabīna grupā; 11,0% (95% TI: 8,5; 13,9) eribulīna grupā un 11,5% (95% TI: 8,9; 14,5) kapecitabīna grupā.

Kopējā dzīvildze HER2 negatīvām un HER2 pozitīvām pacientēm eribulīna un kontroles grupā pētījumā 305 un pētījumā 301 norādīta tālāk tabulā.

Efektivitātes parametrs	Pētījums 305 – atjaunināti kopējās dzīvildzes dati ITT populācijai			
	HER2 negatīvas		HER2 pozitīvas	
	Eribulīna mesilāts (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulīna mesilāts (n = 83)	TPC (n = 40)
Notikumu skaits	285	151	66	37
Mediāna, mēneši	13,4	10,5	11,8	8,9
Riska attiecība (95% TI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p vērtība (log ranga tests)	0,106		0,015	

Efektivitātes parametrs	Pētījums 301 – kopējā dzīvildze ITT populācijai			
	HER2 negatīvas		HER2 pozitīvas	
	Eribulīna mesilāts (n = 375)	Kapecitabīns (n = 380)	Eribulīna mesilāts (n = 86)	Kapecitabīns (n = 83)
Notikumu skaits	296	316	73	73
Mediāna, mēneši	15,9	13,5	14,3	17,1
Riska attiecība (95% TI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p vērtība (log ranga tests)	0,030		0,837	

Piezīme: vienlaicīga anti-HER2 terapija netika iekļauta pētījumā 305 un pētījumā 301.

## Liposarkoma

Eribulīna efektivitāti liposarkomas ārstēšanā apstiprina pivotālais 3. fāzes sarkomas pētījums (pētījums 309). Šajā pētījumā pacientiem (n = 452) bija viens no diviem lokāli recidivējošas, neoperējamas un/vai metastātiskas mīksto audu sarkoma apakštipiem – leiomiosarkoma vai liposarkoma. Pacienti iepriekš bija saņēmuši vismaz divus ķīmijterapijas kursus, vienam no tiem bija jābūt antraciklīna kursam (ja tas nebija kontrindicēts).

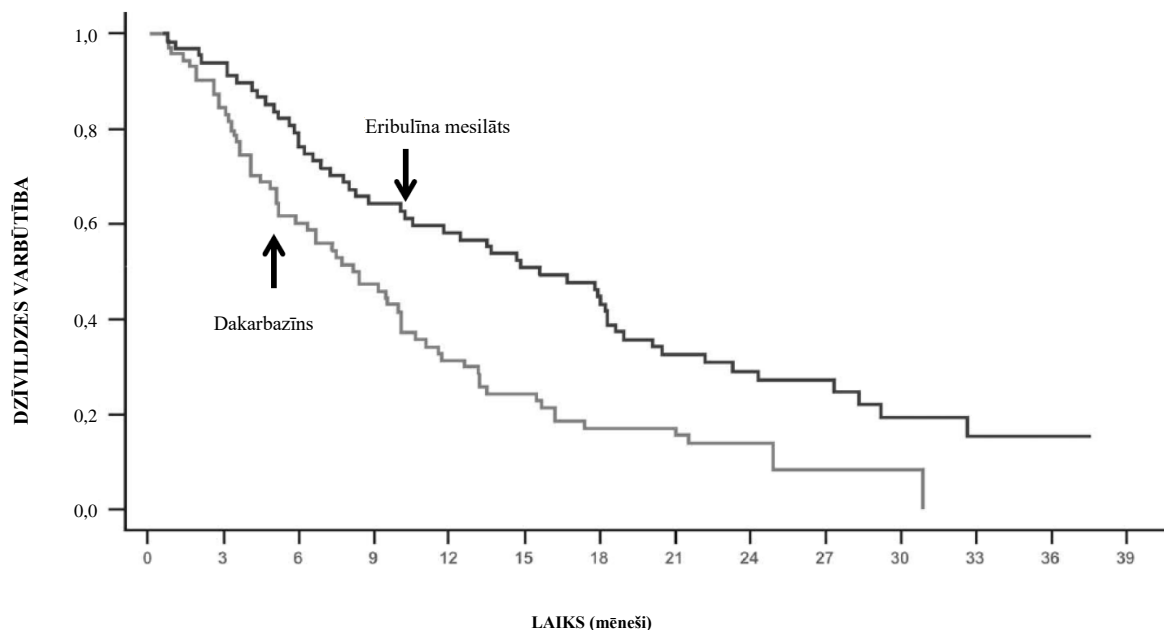
Pacientiem bija jābūt slimības progresēšanai 6 mēnešu laikā pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa. Viņi tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu eribulīnu 1,23 mg/m<sup>2</sup> 21 dienas cikla 1. un 8. dienā, vai arī dakarbazīnu 850 mg/m<sup>2</sup>, 1 000 mg/m<sup>2</sup> vai 1 200 mg/m<sup>2</sup> (devu pirms randomizācijas noteica pētnieks) ik pēc 21 dienas.

Pētījumā 309 statistiski ticamu OS uzlabojumu salīdzinājumā ar kontroles grupu novēroja eribulīna grupā randomizētajiem pacientiem. Tas izpaudās kā mediānās OS uzlabojums par 2 mēnešiem (13,5 mēneši ar eribulīnu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar 11,5 mēnešiem ar dakarbazīnu ārstētajiem pacientiem). Vispārējā populācijā nekonstatēja nozīmīgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas vai kopējās atbildes reakcijas rādītāja atšķirības starp ārstēšanas grupām.

Ārstēšanas ar eribulīnu iedarbība noteikta tikai pacientiem ar liposarkomu (45% nediferencēto, 37% mikrodo/apaļo šūnu un 18% pleomorfo, pētījumā 309), pamatojoties iepriekš ielānotu OS un PFS apakšgrupu analīzi. Pacientiem ar progresējošu vai metastātisku leiomiosarkomu netika konstatēta atšķirība starp eribulīna un dakarbazīna efektivitāti.

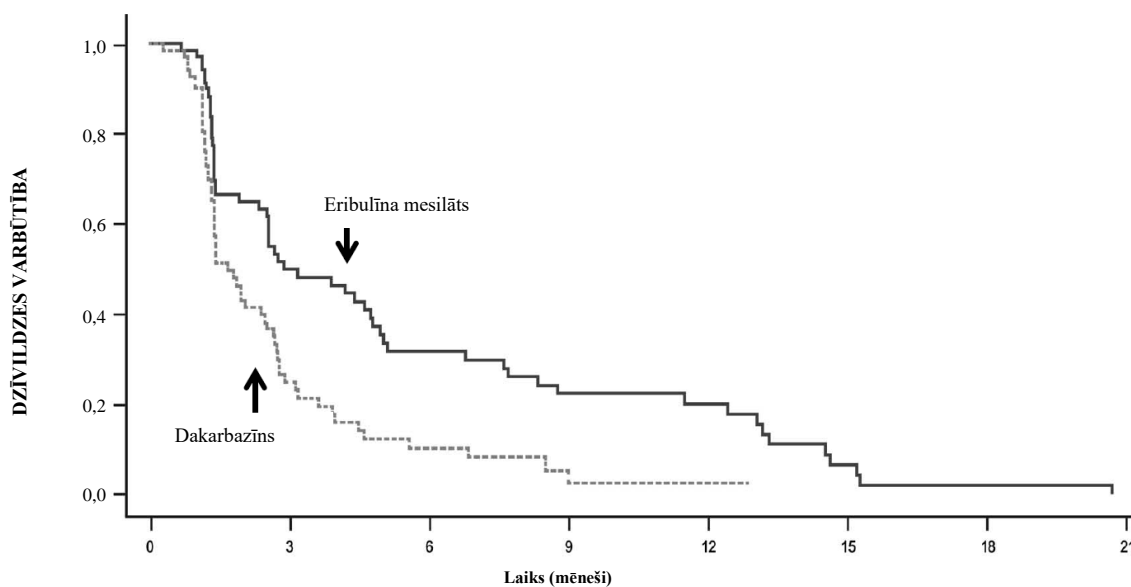
	Pētījums 309 Liposarkomas apakšgrupa		Pētījums 309 Leiomiosarkomas apakšgrupa		Pētījums 309 ITT populācija	
	Eribulīna mesilāts (n = 71)	Dakarbazīns (n = 72)	Eribulīna mesilāts (n = 157)	Dakarbazīns (n = 152)	Eribulīna mesilāts (n = 228)	Dakarbazīns (n = 224)
<b>Kopējā dzīvildze</b>						
Notikumu skaits	52	63	124	118	176	181
Mediāna, mēneši	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Riska attiecība (95% TI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominālā p vērtība	0,0006		0,5730		0,0169	
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>						
Notikumu skaits	57	59	140	129	197	188
Mediāna, mēneši	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Riska attiecība (95% TI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominālā p vērtība	0,0015		0,5848		0,2287	

### Pētījums 309 – kopējā dzīvildze liposarkomas apakšgrupā



	RISKAM PAKĻAUTO PACIENTU SKAITS													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Eribulīna mesilāts	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazīns	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

### Pētījums 309 – dzīvildze bez slimības progresēšanas liposarkomas apakšgrupā



	RISKAM PAKĻAUTO PACIENTU SKAITS							
	0	3	6	9	12	15	18	21
Eribulīna mesilāts	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazīns	72	15	5	2	1	0	0	0

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojsi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur eribulīnu, visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās krūts vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur eribulīnu, vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās rābdomiosarkomas un

ne-rabdomiosarkomas mīksto audu sarkomas indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Izkliede

Eribulīna farmakokinētikai ir raksturīga ātra izkļiedes fāze, kam seko ilgstoša eliminācijas fāze ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu apmēram 40 stundas. Tam ir liels izkļiedes tilpums (vidējo vērtību diapazons 43-114 l/m<sup>2</sup>).

Eribulīns vāji saistās ar plazmas proteīniem. Eribulīna saistīšanās ar plazmas proteīniem (100-1 000 ng/ml) cilvēka plazmā ir no 49% līdz 65%.

### Biotransformācija

Neizmainīts eribulīns bija galvenā plazmā cirkulējošā viela pēc <sup>14</sup>C-eribulīna ievadīšanas pacientiem. Metabolītu koncentrācijas bija < 0,6% no sākotnējās vielas, apstiprinot, ka cilvēka organismā nav svarīgu eribulīna metabolītu.

### Eliminācija

Eribulīnam ir zems klīrenss (vidējo vērtību diapazons 1,16-2,42 l/h/m<sup>2</sup>). Lietojot vienu reizi nedēļā, eribulīna būtiska uzkrāšanās nav novērota. Farmakokinētiskās īpašības nav atkarīgas no devas vai laika eribulīna devu diapazonā no 0,22 līdz 3,53 mg/m<sup>2</sup>.

Eribulīns tiek eliminēts galvenokārt biliārās ekskrecijas ceļā. Ekskrecijā iesaistītais transportproteīns pašlaik nav zināms. Preklīniskie pētījumi *in vitro* liecina, ka eribulīns tiek transportēts ar Pgp palīdzību. Tomēr pierādīts, ka klīniski nozīmīgā koncentrācijā eribulīns nav Pgp inhibitors *in vitro*. Turklāt *in vivo* Pgp inhibitora ketokonazola vienlaicīga lietošana neietekmē eribulīna iedarbību (AUC un C<sub>max</sub>). *In vitro* pētījumi liecina arī, ka eribulīns nav organiskā katjonu transportiera 1 (*organic cation transporter 1* – OCT1) substrāts.

Pēc <sup>14</sup>C-eribulīna ievadīšanas pacientiem apmēram 82% devas tika izvadīti ar fēcēm un 9% – ar urīnu, kas liecina, ka renālais klīrenss nav būtisks eribulīna eliminācijas ceļš.

Neizmainīts eribulīns bija radioaktivitātes lielākā daļa fēcēs un urīnā.

### Aknu darbības traucējumi

Pētījumā tika novērtēta eribulīna farmakokinētika pacientiem ar aknu metastāžu izraisītiem viegliem (*Child-Pugh A*; n = 7) un vidēji smagiem (*Child-Pugh B*; n = 4) aknu darbības traucējumiem. Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību (n = 6), eribulīna iedarbība palielinājās 1,8 reizes un 3 reizes attiecīgi pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Eribulīna ievadīšana 0,97 mg/m<sup>2</sup> devā pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un 0,62 mg/m<sup>2</sup> devā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem izraisīja neredzamu iedarbību nekā 1,23 mg/m<sup>2</sup> devas ievadīšana pacientiem ar normālu aknu darbību. Eribulīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C*). Pētījumi pacientiem ar cirozes izraisītiem aknu darbības traucējumiem nav veikti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Dažiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja pastiprinātu eribulīna iedarbību ar lielu atšķirību starp pacientiem. Eribulīna farmakokinētiku novērtēja 1. fāzes pētījumā pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss: ≥ 80 ml/min; n = 6), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (30-50 ml/min; n = 7) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (15-< 30 ml/min; n = 6). Kreatinīna klīrensu noteica ar Kokrofta-Golta formulu.



Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem konstatēja 1,5 reizes (90% TI: 0,9-2,5) lielāku pret devu standartizētu AUC<sub>(0-inf)</sub> (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eribulīns nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas pārbaudē (Eimsa tests). Eribulīns bija pozitīvs peļu limfomas mutagēnēzes testā un bija klastogēns *in vivo* žurku mikrokodolu testā.

Kancerogenitātes pētījumi ar eribulīnu nav veikti.

Fertilitātes pētījumi ar eribulīnu nav veikti, bet, pamatojoties uz neklīnisko atradi atkārtotu devu pētījumos, kur tika novērota toksiska ietekme uz sēkliniekiem gan žurkām (sēklvadu epitēlija hipocelularitāte ar hipospermiju/aspermiju), gan suņiem, terapija ar eribulīnu var kaitīgi ietekmēt vīriešu fertilitāti. Embriofetālās attīstības pētījums ar žurkām apstiprināja toksisku ietekmi uz attīstību un eribulīna teratogēnu iedarbību. Grūsnas žurkas tika ārstētas ar eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,009, 0,027, 0,088 un 0,133 mg/kg eribulīna gestācijas 8., 10. un 12. dienā. No devas atkarīgs palielināts grūtniecību pārtraukšanās skaits un samazināts augļa masa tika novērots, lietojot devas  $\geq 0,088$  mg/kg, un palielināta attīstības anomāliju (apakšžokļa, mēles, kuņģa un liesas trūkums) sastopamība tika reģistrēta, lietojot 0,133 mg/kg.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts

Ūdens injekcijām

Sālsskābe (pH pielāgošanai)

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

### 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

2 gadi

Uzglabāšanas laiks pēc atvēršanas

Pierādīts, ka neatšķaidīts šķīdums šļircē saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 4 stundas 25 °C temperatūrā un 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā.

Pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 72 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pēc atvēršanas un pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C - 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas vai atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

I klases bezkrāsaina stikla 4 ml flakons ar teflonu pārklātu butilgumijas aizbāzni un paceļamu noslēdzošu alumīnija vāciņu. Flakons satur 2 ml šķīduma.

Iepakojumā ir 1 flakons.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Mevlyq ir citotoksisks pretvēža līdzeklis, un, rīkojoties ar to, tāpat kā ar citiem toksiskiem savienojumiem, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus, aizsargbrilles un aizsargtērpu. Ja šķīdums nokļūst uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nokļūst uz gļotādām, gļotādas rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Mevlyq sagatavot un ievadīt drīkst tikai personāls, kas ir apmācīts rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem. Grūtnieces nedrīkst rīkoties ar Mevlyq.

Izmantojot aseptisku tehniku, Mevlyq var atšķaidīt līdz 100 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ir ieteicams izskalot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm un nedrīkst atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu infūzijām.

Ja līdzekļa ievadīšanai izmantojat smaili, ievērojiet ierīces ražotāja sniegtos norādījumus. Mevlyq flakoniem ir 13 mm aizbāznis. Izvēlētajai ierīcei ir jābūt saderīgai ar nelieliem flakonu aizbāžņiem.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/23/1789/001

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KĀRBA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Mevlyq 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām  
*eribulinum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs 2 ml flakons satur eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,88 mg eribulīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Bezūdens etilspirts, ūdens injekcijām, sālskābe, nātrija hidroksīds.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

1 flakons ar 2 ml

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

CITOTOKSISKS

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/23/1789/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
STIKLA FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Mevlyq 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām  
*eribulinum*  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,88 mg eribulīna 2 mililitros

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Mevlyq 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām *eribulinum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Mevlyq un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Mevlyq lietošanas
3. Kā lietot Mevlyq
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Mevlyq
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Mevlyq un kādam nolūkam to lieto**

Mevlyq satur aktīvo vielu eribulīnu, un tās ir pretvēža zāles, kas darbojas, apstādinot vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

To lieto pieaugušajiem lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža (krūts vēža, kas ir izplatījies ārpus sākotnējā audzēja) ārstēšanai, ja ir izmēģināts vismaz viens cits terapijas līdzeklis, bet tas vairs nav iedarbīgs.

To arī lieto pieaugušajiem progresējošas vai metastātiskas liposarkomas (vēža veids, kas rodas no taukaudiem) ārstēšanai, ja iepriekš ir izmēģināts kāds terapijas līdzeklis, bet tas vairs nav iedarbīgs.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Mevlyq lietošanas**

**Nelietojiet Mevlyq šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret eribulīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Mevlyq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir drudzis vai infekcija;
- ja Jums rodas nejutīgums, tirpšana, durstīšanas sajūta, jutība pret pieskārienu vai muskuļu vājums;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pastāstiet to ārstam, kurš varētu vēlēties pārtraukt terapiju vai samazināt devu.

#### **Bērni un pusaudži**

Mevlyq nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem ar pediatrikajām sarkomām līdz 18 gadu vecumam, jo pagaidām nav zināms, cik labi tas darbojas šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un Mevlyq**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Mevlyq var izraisīt smagus iedzimtus defektus, un to nedrīkst lietot, ja Jūs esat grūtniece, ja vien tas netiek uzskatīts par absolūti nepieciešamu pēc rūpīgas visu iespējamo risku izvērtēšanas Jums un bērnam. Tas var izraisīt arī turpmākus neatgriezeniskus fertilitātes traucējumus vīriešiem, kuri lieto šīs zāles, tādēļ viņiem tas jāapspriež ar savu ārstu pirms terapijas uzsākšanas. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Mevlyq un līdz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Mevlyq nedrīkst lietot krūts barošanas periodā, jo iespējams risks zīdainim.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Mevlyq var izraisīt blakusparādības, piemēram, nogurumu (ļoti bieži) un reiboni (bieži). Ja jūtat nogurumu vai reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

### **Mevlyq satur alkoholu (etilspirtu) un nātriju**

Šīs zāles satur 80 mg alkohola (etilspirta) katrā 2 ml flakonā. Šo zāļu daudzums devā (5 ml) ir līdzvērtīgs mazāk kā 5 ml alus vai 2 ml vīna.

Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 2 ml flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Mevlyq**

Kvalificēts veselības aprūpes speciālists Jums injicēs Mevlyq vēnā 2-5 minūšu laikā. Deva, ko saņemsiet, ir atkarīga no Jūsu ķermeņa virsmas laukuma (kas izteikts kvadrātmetros jeb m<sup>2</sup>), kas aprēķināts pēc Jūsu ķermeņa masas un garuma. Mevlyq parastā deva ir 1,23 mg/m<sup>2</sup>, bet Jūsu ārsts to var pielāgot, pamatojoties uz Jūsu asins analīžu rezultātiem vai citiem faktoriem. Lai nodrošinātu, ka tiek ievadīta visa Mevlyq deva, pēc tam, kad Mevlyq ir ievadīts, ieteicams izskalot venozo sistēmu ar fizioloģisko šķīdumu.

### **Cik bieži Jums ievadīs Mevlyq?**

Mevlyq parasti ievada 21 dienas cikla 1. un 8. dienā. Ārsts noteiks, cik terapijas ciklus Jums vajadzētu saņemt. Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem ārstam varētu būt nepieciešams atlikt zāļu ievadīšanu, kamēr asins analīzes normalizējas. Ārsts arī var izlemt samazināt devu, kas Jums tiek ievadīta.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāds no šiem nopietnajiem simptomiem, Jums jāpārtrauc Mevlyq lietošana un nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskās palīdzības:

- drudzis ar strauju sirdsdarbību, strauja un sekla elpošana, auksta, bāla, mikla vai plankumiem klāta āda un/vai apjukums. Tās var būt pazīmes, kas liecina par tā saukto sepsi – smagu un nopietnu reakciju uz infekciju. Sepse ir retāka blakusparādība (var attīstīties līdz 1 no 100 cilvēkiem) un var būt bīstama dzīvībai un izraisīt nāvi;
- apgrūtināta elpošana vai sejas, mutē, mēles vai rīkles pietūkums. Tās varētu būt retākas alerģiskas reakcijas pazīmes (var attīstīties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- nopietni ādas izsitumi ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē, acīs un uz ģenitālijām. Tās var būt

pazīmes stāvoklim, ko sauc par Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisku epidermas nekrolīzi. Šī stāvokļa attīstības biežums nav zināms, taču tas var būt dzīvībai bīstams.

### **Citas blakusparādības**

*Ļoti biežas blakusparādības (var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- samazināts balto asins šūnu vai sarkano asins šūnu skaits;
- nogurums vai nespēks;
- slikta dūša, vemšana, aizcietējums, caureja;
- nejutīgums, tirpšana vai dursīšanas sajūta;
- drudzis;
- ēstgribas zudums, ķermeņa masas zudums;
- apgrūtināta elpošana, klepus;
- sāpes locītavās, muskuļos un mugurā;
- galvassāpes;
- matu izkrišana.

*Biežas blakusparādības (var attīstīties līdz 1 no 10 cilvēkiem):*

- samazināts trombocītu skaits (kā rezultātā rodas zilumi vai asiņošana neapstājas ilgāku laiku);
- infekcija ar drudzi, pneimonija, drebuļi;
- ātra sirdsdarbība, piesarkums;
- *vertigo*, reibonis;
- pastiprināta asaru veidošanās, konjunktivīts (acs virsmas apsārtums un sāpīgums), deguna asiņošana;
- dehidratācija, sausa mute, aukstumpumpas, piena sēnīte mutē, gremošanas traucējumi, dedzināšana, sāpes vēderā vai vēdera palielināšanās;
- mīksto audu pietūkums, sāpes (it īpaši sāpes krūšu kurvī, mugurā un kaulos), muskuļu spazmas vai vājums;
- mutes, elpceļu un urīnceļu infekcijas, sāpīga urinācija;
- sāpes kaklā, sāpīgs vai tekošs deguns, gripai līdzīgi simptomi, sāpes rīklē;
- aknu funkciju testu novirzes, cukura, bilirubīna, fosfātu, kālija, magnija vai kalcija līmeņa izmaiņas asinīs;
- bezmiegs, depresija, garšas sajūtas izmaiņas;
- izsitumi, nieze, nagu bojājumi, sausa vai apsārtusi āda;
- pārmērīga svīšana (ieskaitot svīšanu naktīs);
- troksnis ausīs;
- asins recekļi plaušās;
- jostas roze;
- ādas tūska un plaukstu un pēdu nejutīgums.

*Retākas blakusparādības (var attīstīties līdz 1 no 100 cilvēkiem):*

- asins recekļi;
- aknu funkciju testu rādītāju novirzes (hepatotoksiciāte);
- nieru mazspēja, asinis vai olbaltumvielas urīnā;
- plašs plaušu iekaisums, kas var radīt sarētojumus;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- mutes gļotādas čūlas.

*Retas blakusparādības (var attīstīties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):*

- smagi asinsreces traucējumi, kuru dēļ ir plaša asins recekļu veidošanās un iekšēja asiņošana.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Mevlyq**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Ja Mevlyq ir atšķaidīts infūzijām, tas jāuzglabā 2 °C-8 °C temperatūrā ne ilgāk kā 72 stundas.

Ja Mevlyq kā neatšķaidīts šķīdums ir iepildīts šļircē, tas jāuzglabā 25 °C temperatūrā ne ilgāk kā 4 stundas vai 2 °C-8 °C temperatūrā ne ilgāk kā 24 stundas.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pēc atvēršanas un pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C-8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Mevlyq satur**

- Aktīvā viela ir eribulīns. Katrs flakons satur eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,88 mg eribulīna 2 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens etilspirts, ūdens injekcijām, sālskābe (pH pielāgošanai) un nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai). Skatīt 2. punktu "Mevlyq satur alkoholu (etilspirtu) un nātriju".

### **Mevlyq ārējais izskats un iepakojums**

Mevlyq ir caurspīdīgs, bezkrāsains ūdens šķīdums, kas tiek piegādāts stikla flakonos, kas satur 2 ml šķīduma injekcijām. Katra kastīte satur 1 flakonu.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.