

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mevlyq 0,44 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje množstvo 0,5 mg eribulínium-mesilátu zodpovedajúce 0,44 mg eribulínu. Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje množstvo eribulínium-mesilátu zodpovedajúce 0,88 mg eribulínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 40 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný vodný roztok s pH 6,0 – 9,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mevlyq je indikovaný na liečbu dospelým pacientom s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s progresiou po minimálne jednom chemoterapeutickom režime pre pokročilé ochorenie (pozri časť 5.1). Predchádzajúca liečba mala zahŕňať antracyklín a taxán buď ako adjuvantnú liečbu alebo ako liečbu metastatického ochorenia, s výnimkou pacientov, u ktorých neboli tieto terapie vhodné.

Mevlyq je indikovaný na liečbu neresekovateľného liposarkómu dospelým pacientom, ktorí podstúpili liečbu obsahujúcu antracyklín (pokiaľ nebola nevhodná) na pokročilé alebo metastatické ochorenie (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Mevlyq sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného lekára s odpovedajúcimi skúsenosťami s vhodným používaním liekov proti rakovine. Môže ho podávať iba príslušne kvalifikovaný zdravotnícky pracovník.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka eribulínu vo forme roztoku pripraveného na použitie je 1,23 mg/m², ktorá sa má podávať intravenózne počas 2 – 5 minút na 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu.

Poznámka:

Odporúčaná dávka sa vzťahuje na bázu liečiva (eribulín). Výpočet individuálnej dávky, ktorá sa podáva pacientovi, musí byť založený na sile roztoku pripraveného na použitie, ktorý obsahuje 0,44 mg/ml eribulínu a na odporúčaní dávky 1,23 mg/m². Odporúčania na zníženie dávky uvedené nižšie sú tiež zobrazené ako dávky eribulínu podávané na základe sily roztoku pripraveného na použitie.

V pivotných klinických štúdiách, zodpovedajúcich publikáciách a v niektorých iných regiónoch napr.

v Spojených štátoch amerických a vo Švajčiarsku, sa odporúčaná dávka zakladá na forme soli (eribulínium-mesilát).

U pacientov sa môžu vyskytnúť nauzea alebo vracanie. Má sa zväžiť antiemetická profylaxia vrátane kortikoidov.

Odloženie podania dávky počas liečby

Podanie lieku Mevlyq na 1. alebo 8. deň sa má odložiť, ak nastane ktorýkoľvek z nasledujúcich prípadov:

- absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) < 1 x 10⁹/l
- krvné doštičky < 75 x 10⁹/l
- nehematologické toxicity 3. alebo 4. stupňa.

Zníženie dávky počas liečby

Odporúčania na zníženie dávky pri opakovanej liečbe sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Odporúčania na zníženie dávky

Nežiaduca reakcia po predchádzajúcom podaní lieku Mevlyq	Odporúčaná dávka eribulínu
Hematologická	
ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l pretrvávajúci viac ako 7 dní	0,97 mg/m ²
ANC < 1 x 10 ⁹ /l – neutropénia komplikovaná horúčkou alebo infekciou	
Krvné doštičky < 25 x 10 ⁹ /l – trombocytopenia	
Krvné doštičky < 50 x 10 ⁹ /l – trombocytopenia komplikovaná hemorágiou alebo vyžadujúca transfúziu krvi alebo krvných doštičiek	
Nehematologická	
Akýkoľvek výskyt 3. alebo 4. stupňa v predchádzajúcom cykle	
Opakovaný výskyt akýchkoľvek hematologických alebo nehematologických nežiaducich reakcií, ako to je uvedené vyššie	
Napriek zníženiu na 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Napriek zníženiu na 0,62 mg/m ²	Zvážte ukončenie

Dávka eribulínu nemá byť opätovne zvýšená po tom, ako bola znížená.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Porucha funkcie pečene z dôvodu metastáz

Odporúčaná dávka eribulínu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A Childovho-Pughovho skóre) je 0,97 mg/m² podávaná intravenózne počas 2 až 5 minút na 1. a 8. deň 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka eribulínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B Childovho-Pughovho skóre) je 0,62 mg/m² podávaná intravenózne počas 2 až 5 minút na 1. a 8. deň 21-dňového cyklu.

Závažná porucha funkcie pečene (trieda C Childovho-Pughovho skóre) sa neskúmala, očakáva sa však, že je potrebné výraznejšie zníženie dávky, ak sa eribulín použije u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene z dôvodu cirhózy

Táto skupina pacientov sa neskúmala. Dávky uvedené vyššie sa môžu používať pri miernej a stredne závažnej poruche funkcie, odporúča sa však dôkladné sledovanie, pretože môže byť potrebná opätovná úprava dávok.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Niektorí pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) môžu mať zvýšenú expozíciu eribulínu a môžu vyžadovať zníženie dávky. U všetkých pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť a dôkladné sledovanie bezpečnosti (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Na základe veku pacienta sa neodporúčajú žiadne špecifické úpravy dávky (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Použitie lieku Mevlyq sa netýka detí a dospievajúcich pri indikácii karcinóm prsníka.

Bezpečnosť a účinnosť lieku Mevlyq u detí od narodenia do veku 18 rokov neboli doteraz stanovené pri indikácii sarkómu mäkkých tkanív. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Mevlyq je určený na intravenózne použitie.

Dávka sa môže zriediť až v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nemá sa riediť v 5 % infúznom roztoku glukózy. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Pred podaním sa má zabezpečiť dobrý periférny venózný prístup alebo priechodný centrálny prístup. Neexistuje dôkaz o tom, že eribulínium-mesilát spôsobuje pľuzgiere alebo podráždenie. V prípade extravazácie má byť liečba symptomatická. Informácie týkajúce sa zaobchádzania s cytotoxickými liekmi, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematológia

Myelosupresia závisí od dávky a prejavuje sa predovšetkým ako neutropénia (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov sa má pred každou dávkou eribulínu sledovať kompletný krvný obraz. Liečba eribulínom sa má začať len u pacientov s hodnotami ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počtom krvných doštičiek $> 100 \times 10^9/l$.

U < 5 % pacientov liečených eribulínom sa vyskytla febrilná neutropénia. Pacienti, u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia, závažná neutropénia alebo trombocytopenia, sa majú liečiť podľa odporúčaní v časti 4.2.

U pacientov s hodnotou alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) $> 3 \times$ hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN) bol vyšší výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie. Hoci sú údaje obmedzené, u pacientov s hodnotou bilirubínu $> 1,5 \times$ ULN je výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie tiež vyšší.

Boli hlásené smrteľné prípady febrilnej neutropénie, neutropenickej sepsy, sepsy a septického šoku.

Závažnú neutropéniu je možné liečiť použitím faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) alebo jeho ekvivalentu podľa uváženia lekára v súlade s príslušnými pokynmi (pozri časť 5.1).

Periférna neuropatia

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať kvôli prejavom periférnej motorickej a senzorickej neuropatie. Rozvoj závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje odloženie alebo zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Pacienti s preexistujúcou neuropatiou vyššieho ako 2. stupňa neboli zaradení do klinických štúdií. U pacientov s preexistujúcou neuropatiou 1. alebo 2. stupňa nebola pravdepodobnosť výskytu nových alebo zhoršenia prítomných príznakov väčšia, ako u pacientov, ktorí do štúdie vstúpili bez neuropatie.

Predĺženie intervalu QT

V nekontrolovanej otvorenej štúdií, ktorá hodnotila EKG u 26 pacientov, sa na 8. deň pozorovalo predĺženie intervalu QT, ktoré nezáviselo od koncentrácie eribulínu a ktoré sa nepozorovalo na 1. deň. Odporúča sa sledovať EKG, pokiaľ sa liečba začína u pacientov s mestnavým zlyhávaním srdca, bradyarytmiami alebo pri súčasnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT, vrátane antiarytmík Ia. a III. triedy, a s abnormalitami v koncentráciách elektrolytov. Pred začatím liečby liekom Mevlyq sa má hypokaliémia, hypokalciémia alebo hypomagneziémia korigovať a tieto elektrolyty sa majú počas liečby sledovať. Eribulín sa nemá podávať pacientom s vrodeným syndrómom predĺženia QT intervalu.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 80 mg etanolu (alkohol) v každej 2 ml injekčnej liekovke. Množstvo v jednej dávke (5 ml) tohto lieku zodpovedá menej ako 5 ml piva alebo 2 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej 2 ml injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Eribulín sa eliminuje predovšetkým (do 70 %) biliárnou exkréciou. Transportný proteín zapojený do tohto procesu nie je známy. Eribulín nie je substrátom prenášačov proteínu rezistencie karcinómu prsníka (*breast cancer resistance protein*; BCRP), organických aniónov (*organic anion transporting proteins*; OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), proteínu spojeného s mnohopočetnou rezistenciou (*multi-drug resistance-associated protein*; MRP2, MRP4) a exportnej pumpy solí žľočových kyselín (*bile salt export pump transporters*; BSEP).

Neočakávajú sa žiadne medziliekové interakcie s inhibítormi a induktormi CYP3A4. Ketokonazol, inhibítor CYP3A4 a P glykoproteínu (Pgp), a rifampicín, induktor CYP3A4, neovplyvňujú expozíciu eribulínu (AUC a C_{max}).

Účinky eribulínu na farmakokinetiku iných liečiv

Údaje *in vitro* ukazujú, že eribulín je mierny inhibítor dôležitého, lieky metabolizujúceho enzýmu CYP3A4. Údaje *in vivo* nie sú k dispozícii. Odporúča sa opatrnosť a sledovanie nežiaducich udalostí pri súčasnom užívaní látok, ktoré majú úzke terapeutické okno a ktoré sú eliminované predovšetkým metabolizmom prostredníctvom enzýmu CYP3A4 (napr. alfentanil, cyklosporín, ergotamín, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus, tacrolimus).

Eribulín v relevantných klinických koncentráciách neinhibuje enzýmy CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 2E1.

V relevantných klinických koncentráciách eribulín neinhiboval aktivitu sprostredkovanú transportérmi BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 a OATP1B3.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití eribulínu u gravidných žien. Eribulín je u potkanov embryotoxický, fetotoxický a teratogénny. Mevlyq sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, ak sa použije, tak len po dôkladnom zvážení potrieb matky a rizika pre plod.

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby sa vyhli otehotneniu v čase, keď ony alebo ich partneri užívajú Mevlyq a že musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po liečbe.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eribulín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka alebo mlieka u zvierat. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť, preto sa Mevlyq nesmie používať počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Testikulárna toxicita sa pozorovala u potkanov a psov (pozri časť 5.3). Pacienti – muži – sa majú pred liečbou poradiť o konzervácii spermií z dôvodu možnej ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby liekom Mevlyq.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mevlyq môže vyvolať nežiaduce reakcie, ako únava a závraty, ktoré môžu viesť k malému alebo miernemu ovplyvneniu schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacientov treba poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ sa cítia unavení alebo pociťujú závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spojené s liekom Mevlyq sú útlm kostnej drene prejavujúci sa ako neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopénia s pridruženými infekciami. Nové prepuknutie alebo zhoršenie už existujúcej periférnej neuropatie boli tiež hlásené. Gastrointestinálne toxicity prejavujúce sa ako anorexia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha a stomatitída sú medzi hlásenými nežiaducimi účinkami. Iné nežiaduce účinky zahŕňali únavu, alopéciu, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, sepsu a syndróm bolesti svalov a kostí.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Pokiaľ nie je uvedené inak, tabuľka uvádza miery výskytu nežiaducich reakcií pozorovaných u pacientov s karcinómom prsníka a u pacientov so sarkómom mäkkých tkanív, ktorým sa podávala odporúčaná dávka v štúdiách fázy 2 a fázy 3.

Kategórie frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Ak sa vyskytli reakcie 3. alebo 4. stupňa, uvedená je skutočná celková frekvencia reakcií a frekvencia reakcií 3. alebo 4. stupňa (v tabuľke ako G3/4).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie – všetky stupne			
	Veľmi časté (Frekvencia %)	Časté (Frekvencia %)	Menej časté (Frekvencia %)	Zriedkavé alebo frekvencia neznáma
Infekcie a nákazy		Infekcia močových ciest (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumónia (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Orálna kandidóza Orálny herpes Infekcia horných dýchacích ciest Nazofaryngitída Rinitída Herpes zoster	Sepsa (0,5 %) (G3/4:0,5 %) ^a Neutropenická sepsa (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Septický šok (0,2%) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopénia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anémia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Lymfopénia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Febrilná neutropénia (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocytopénia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Diseminovaná intravaskulárna koagulácia ^b
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hypokaliémia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hypomagneziémia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydratácia (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hyperglykémia Hypofosfatémia Hypokalciémia		
Psychické poruchy		Insomnia Depresia		
Poruchy nervového systému	Periférna neuropatia ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Bolesť hlavy (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeúzia Závrat (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hypestézia Letargia Neurotoxicita		
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Konjunktivitída		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo Tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia		
Poruchy ciev		Nával horúčavy Pľúcna embólia (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Trombóza hlbokých žíl	

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie – všetky stupne			
	Veľmi časté (Frekvencia %)	Časté (Frekvencia %)	Menej časté (Frekvencia %)	Zriedkavé alebo frekvencia neznáma
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a Kašeľ (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Orofaryngálna bolesť Epistaxa Rinorea	Intersticiálna choroba pľúc (0,2%) (G3/4: 0,1%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) ^d Zápcha (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d Hnačka (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) ^d Vracanie (18,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d	Bolesť brucha Stomatitída (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Sucho v ústach Dyspepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Gastroezofagálna refluxná choroba Distenzia brucha	Vredy v ústach Pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hyperbilirubinémia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d	Hepatotoxicita (0,8 %) (G3/4: 0,6 %) ^d	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	Vyrážka (4,9 %) (G3/4: 0,1%) Pruritus (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Porucha nechťov Nočné potenie Suchá koža Erytém Hyperhidróza Palmárno plantárna erytrodysestézia (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^d	Angioedém	**Stevensov-Johnsonov syndróm / toxická epidermálna nekrolýza ^b
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia a myalgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Bolesť chrbta (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) ^d Bolesť v končatinách (10,0 %) (G3/4: 1,0 %) ^d	Bolesť kostí (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) ^d Svalové spazmy (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Bolesť svalov a kostí Bolesť svalov a kostí hrudníka Svalová slabosť		

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie – všetky stupne			
	Veľmi časté (Frekvencia %)	Časté (Frekvencia %)	Menej časté (Frekvencia %)	Zriedkavé alebo frekvencia neznáma
	0,7 % ^d			
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria	Hematúria Proteinúria Renálne zlyhanie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Vyčerpanosť/As ténia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pyrexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Zápal sliznice (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Periférny edém Bolesť Zimnica Bolesť na hrudníku Ochorenie podobné chrípke		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hmotnosti (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Zahŕňa udalosti 5. stupňa

^b Zo spontánneho hlásenia

^c Zahŕňa uprednostňované výrazy periférnej neuropatie, periférnej motorickej neuropatie, polyneuropatie, parestézie, periférnej senzorickej neuropatie, periférnej senzomotorickej neuropatie a demyelinizačnej polyneuropatie.

^d Žiadne udalosti 4. stupňa

* Zriedkavé

** Frekvencia neznáma

Celkovo možno povedať, že bezpečnostný profil u pacientov s karcinómom prsníka a u pacientov so sarkómom mäkkých tkanív bol podobný.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia

Pozorovaná neutropénia bola reverzibilná a nebola kumulatívna; priemerný čas do dosiahnutia maxima neutropénie bol 13 dní a priemerný čas do úpravy závažnej neutropénie ($< 0,5 \times 10^9/l$) bol 8 dní.

Počty neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$, ktoré pretrvávali dlhšie ako 7 dní, sa vyskytovali u 13 % pacientov s karcinómom prsníka liečených eribulínom v štúdiu EMBRACE.

Neutropénia bola hlásená ako nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (*treatment emergent adverse event*, TEAE) u 151/404 (37,4 % pre všetky stupne) v populácii so sarkómom, v porovnaní s 902/1559 (57,9 % pre všetky stupne) v populácii s karcinómom prsníka. Zlúčené frekvencie zoskupených TEAE a laboratórnych abnormalít neutrofilov boli 307/404 (76,0 %) a 1314/1559 (84,3 %), v uvedenom poradí. Medián trvania liečby bol 12,0 týždňov u pacientov so sarkómom a 15,9 týždňov u pacientov s karcinómom prsníka.

Boli hlásené smrteľné prípady febrilnej neutropénie, neutropenickej sepsy, sepsy a septického šoku. Z 1963 pacientov s karcinómom prsníka a sarkómom mäkkých tkanív, ktorí dostávali eribulín v klinických štúdiách v odporúčanej dávke, sa vyskytli jedna fatálna udalosť neutropenickej sepsy (0,1 %) a jedna fatálna udalosť febrilnej neutropénie (0,1 %). Okrem toho sa vyskytli 3 fatálne udalosti sepsy (0,2 %) a jedna fatálna udalosť septického šoku (0,1 %).

Závažnú neutropéniu je možné liečiť použitím G-CSF alebo jeho ekvivalentu podľa uváženia lekára v súlade príslušnými pokynmi. 18 % a 13 % pacientov, ktorí boli liečení eribulínom, dostávalo G-CSF

v dvoch štúdiách fázy 3 s karcinómom prsníka (Štúdie 305 a 301, v uvedenom poradí). V štúdií fázy 3 so sarkómom (štúdia 309), dostalo G-CSF 26 % pacientov liečených eribulínom. Neutropénia mala za následok prerušenie liečby u < 1 % pacientov liečených eribulínom.

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia

Zaznamenali sa prípady diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, zvyčajne v súvislosti s neutropéniou a/alebo sepsou.

Periférna neuropatia

U 1 559 pacientov s karcinómom prsníka bola najčastejšia nežiaduca reakcia, ktorá mala za následok prerušenie liečby eribulínom, periférna neuropatia (3,4 %). Medián času do periférnej neuropatie 2. stupňa bol 12,6 týždňov (po 4 cykloch). Zo 404 pacientov so sarkómom liečbu eribulínom prerušili 2 pacienti v dôsledku periférnej neuropatie. Medián doby do vzniku 2. stupňa periférnej neuropatie bol 18,4 týždňa.

Rozvoj periférnej neuropatie 3. alebo 4. stupňa sa vyskytoval u 7,4 % pacientov s karcinómom prsníka a 3,5 % u pacientov so sarkómom. V klinických štúdiách sa u pacientov s preexistujúcou neuropatiou rozvinuli nové alebo zhoršujúce sa symptómy s rovnakou pravdepodobnosťou ako u pacientov, ktorí boli do štúdie zaradení bez ochorenia.

U pacientov s karcinómom prsníka s preexistujúcou periférnou neuropatiou 1. alebo 2. stupňa bola frekvencia periférnej neuropatie 3. stupňa zapríčinennej liečbou 14 %.

Hepatotoxicita

U niektorých pacientov s normálnymi/abnormálnymi hladinami pečeňových enzýmov pred liečbou eribulínom, boli hlásené zvýšené hladiny pečeňových enzýmov pri začatí liečby eribulínom. Zdá sa, že takéto zvýšenie sa objavilo v skorom štádiu pri liečbe eribulínom v cykle 1-2 u väčšiny pacientov a zatiaľ čo sa považovalo za pravdepodobné, že ide o fenomén adaptácie pečene pri liečbe eribulínom, a nie znak významnej toxicity pečene, hepatotoxicita bola tiež hlásená.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Z 1559 pacientov s karcinómom prsníka liečených odporúčanou dávkou eribulínu bolo 283 pacientov (18,2 %) vo veku ≥ 65 rokov. V populácii 404 pacientov so sarkómom 90 pacientov (22,3 %) liečených eribulínom bolo vo veku ≥ 65 rokov. Profil bezpečnosti eribulínu u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) bol podobný ako u pacientov vo veku < 65 rokov okrem celkovej slabosti/únavy, ktoré preukázali rastúci trend s vekom. U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s ALT alebo AST > 3 x ULN bol vyšší výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie. Hoci sú údaje obmedzené, u pacientov s hladinou bilirubínu > 1,5 x ULN je výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie tiež vyšší (pozri tiež časti 4.2 a 5.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V jednom prípade predávkovania sa pacientovi nedopatrením podalo 7,6 mg eribulínu (približne

4-násobok plánovanej dávky) a následne sa u neho vyvinula reakcia z precitlivenosti (3. stupňa) na 3. deň a neutropénia (3. stupňa) na 7. deň. Obidve nežiaduce reakcie ustúpili pri použití podpornej starostlivosti.

Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní eribulínom. V prípade predávkovania je potrebné pacienta dôkladne sledovať. Liečba predávkovania má zahŕňať podporné medicínske intervencie na liečbu prítomných klinických prejavov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX41

Eribulínium-mesilát je inhibítor dynamiky mikrotubulov, ktorý patrí do halichondrínovej skupiny cytostatík. Je štrukturálne zjednodušeným syntetickým analógom halichondrínu B, prírodného produktu izolovaného z morskej huby *Halichondria okadaei*.

Eribulín inhibuje rastovú fázu mikrotubulov bez ovplyvnenia fázy skracovania a izoluje tubulín do neproduktívnych agregátov. Eribulín vykazuje svoje účinky prostredníctvom antimitotického mechanizmu zasahujúceho tubulín, ktorý vedie k blokáde G₂/M-cyklu bunky, narušeniu mitotických deliacich vretienok a nakoniec k apoptickému odumretiu bunky po dlhotrvajúcej ireverzibilnej mitotickej blokáde.

Klinická účinnosť

Karcinóm prsníka

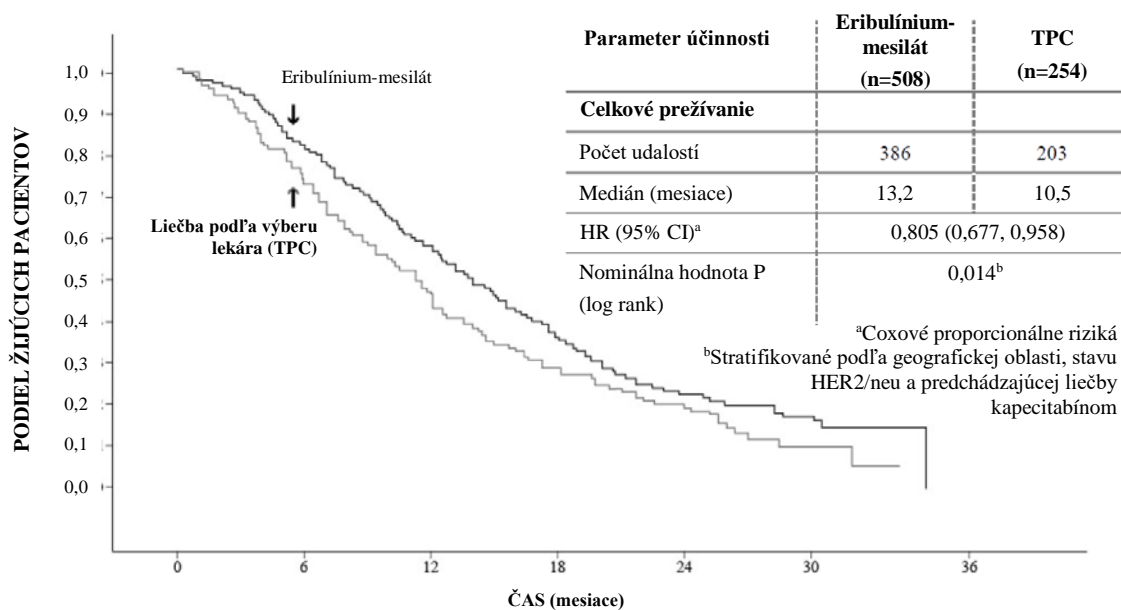
Účinnosť eribulínium-mesilátu pri karcinóme prsníka je primárne podporená dvomi randomizovanými porovnávacími štúdiami fázy 3.

V pivotnej štúdii (štúdia 305) fázy 3, EMBRACE, malo 762 pacientov lokálne rekurentný alebo metastázujúci karcinóm prsníka a predtým absolvovali minimálne dva a maximálne päť chemoterapeutických režimov, vrátane antracyklínu a taxánu (pokiaľ neboli kontraindikované). U pacientov musela nastať progresia v priebehu 6 mesiacov od svojho posledného chemoterapeutického režimu. HER 2 stav pacientov bol: 16,1 % pozitívnych, 74,2 % negatívnych a 9,7 % neznámych, zatiaľ čo 18,9 % pacientov bolo trojnásobne negatívnych. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a podával sa im buď eribulínium-mesilát alebo liečba podľa výberu lekára (treatment of physician's choice, TPC), ktorá pozostávala z 97 % chemoterapie (26 % vinorelbín, 18 % gemcitabín, 18 % kapecitabín, 16 % taxán, 9 % antracyklín, 10 % iná chemoterapia) alebo 3 % hormonálnej liečby.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľový ukazovateľ s výsledkom celkového prežívania (*overall survival*, OS), ktorý bol štatisticky významne lepší v skupine s eribulínom v porovnaní s TPC v prípade 55 % udalostí.

Tento výsledok bol potvrdený aktualizovanou analýzou celkového prežívania v prípade 77 % udalostí.

Štúdiá 305 - Aktualizované údaje celkového prežívania (ITT populácia)



	POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV						
Eribulínium-mesilát	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

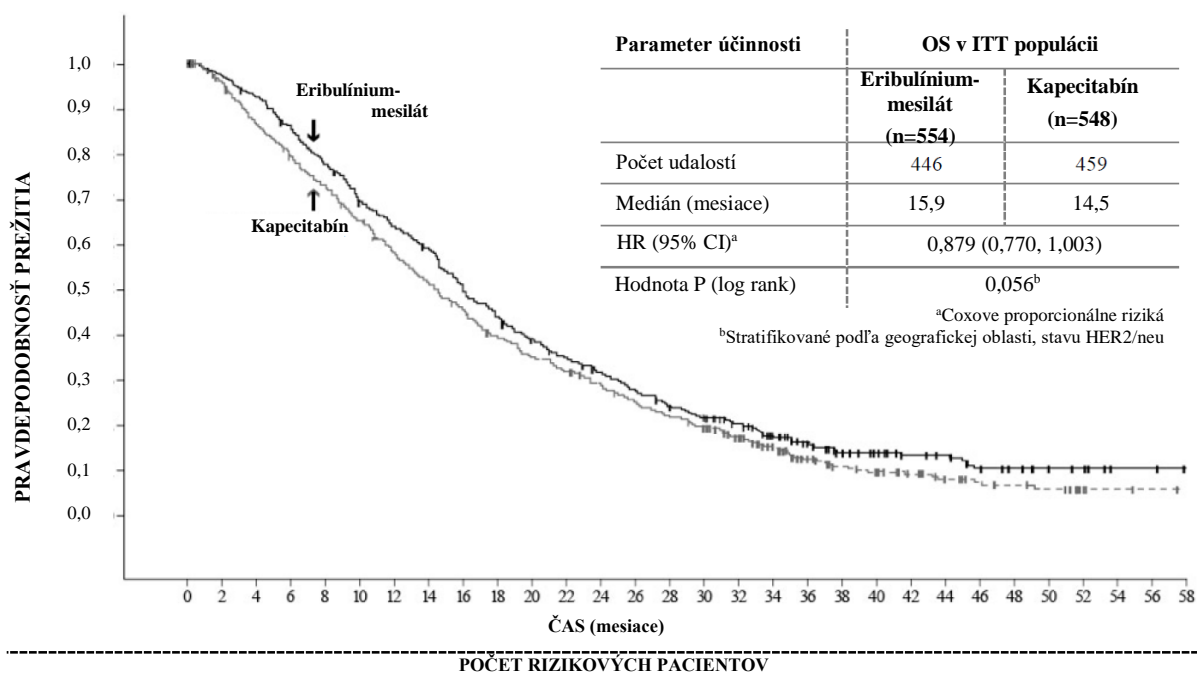
Podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bol medián prežívania bez progresie (*progression free survival*, PFS) 3,7 mesiacov pre eribulín v porovnaní s 2,2 mesiacmi v skupine s TPC (HR 0,865, 95 % CI: 0,714, 1,048, p=0,137). U pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou bola miera objektívnej odpovede podľa kritérií RECIST 12,2 % (95 % CI: 9,4 %, 15,5 %) podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa pre skupinu s eribulínom v porovnaní s 4,7 % (95 % CI: 2,3 %, 8,4 %) pre skupinu s TPC.

Pozitívny účinok na OS sa pozoroval u oboch skupín pacientov – skupine refraktérnej voči taxánu a nerefraktérnej skupine. Pri aktualizácii OS bol HR pre eribulín oproti TPC 0,90 (95 % CI: 0,71; 1,14) v prospech eribulínu u pacientov refraktérnych voči taxánu a 0,73 (95 % CI: 0,56; 0,96) u pacientov nerefraktérnych voči taxánu.

Pozitívny účinok na OS sa pozoroval u oboch skupín pacientov – skupine bez predchádzajúcej liečby kapecitabínom a skupine s predchádzajúcou liečbou kapecitabínom. Aktualizovaná analýza OS preukázala prínos v prežívaní pre skupinu s eribulínom v porovnaní s TPC aj u pacientov s predchádzajúcou liečbou kapecitabínom s HR 0,787 (95 % CI: 0,645; 0,961), aj u pacientov bez predchádzajúcej liečby kapecitabínom so zodpovedajúcim HR 0,865 (95 % CI: 0,606; 1,233).

Druhá štúdiá fázy 3 v skoršej línii liečby metastatického karcinómu prsníka, štúdiá 301, bola otvorená, randomizovaná štúdiá u pacientov (n=1 102) s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka na preskúmanie účinnosti monoterapie eribulínium-mesilátom v porovnaní s monoterapiou kapecitabínom, pričom OS a PFS boli ko-primárnymi cieľovými ukazovateľmi. Pacienti predtým absolvovali až maximálne tri predchádzajúce chemoterapeutické režimy - vrátane antracyklínu a taxánu, a maximálne dva na pokročilé ochorenie - s percentom zastúpenia: pacienti, ktorí neabsolvovali predošlý chemoterapeutický režim - 20,0 %; pacienti, ktorí absolvovali 1 predošlý chemoterapeutický režim - 52,0 % a pacienti, ktorí absolvovali 2 predošlé chemoterapeutické režimy - 27,2 % - liečby metastatického karcinómu prsníka. HER2 stav pacientov bol: 15,3 % pozitívnych, 68,5 % negatívnych a 16,2 % neznámych, zatiaľ čo 25,8 % bolo trojnásobne negatívnych.

Štúdia 301 – Celkové prežívanie (ITT populácia)



	POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV																													
Eribulínium-mesilát	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
Kapecitabín	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

Prežívanie bez progresie podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bolo podobné medzi eribulínom a kapecitabínom s mediánom 4,1 mesiacov vs 4,2 mesiacov (HR 1,08; [95 % CI: 0,932, 1,250]). Miera objektívnej odpovede podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bola tiež podobná medzi eribulínom a kapecitabínom; 11,0 % (95 % CI: 8,5, 13,9) v skupine s eribulínom a 11,5 % (95 % CI: 8,9, 14,5) v skupine s kapecitabínom.

Celkové prežívanie u HER2 negatívnych pacientov a HER2 pozitívnych pacientov v skupine s eribulínom a v kontrolnej skupine štúdie 305 a štúdie 301 je uvedené nižšie:

Parameter účinnosti	Štúdia 305 Aktualizované údaje celkového prežívania ITT populácie			
	HER2 negatívni		HER2 pozitívni	
	Eribulínium-mesilát (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulínium-mesilát (n = 83)	TPC (n = 40)
Počet udalostí	285	151	66	37
Medián (mesiace)	13,4	10,5	11,8	8,9
HR (95 % CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
Hodnota p (log rank)	0,106		0,015	

Parameter účinnosti	Štúdia 301 Údaje celkového prežívania ITT populácie			
	HER2 negatívni		HER2 pozitívni	
	Eribulínium-mesilát (n = 375)	Kapecitabín (n = 380)	Eribulínium-mesilát (n = 86)	Kapecitabín (n = 83)
Počet udalostí	296	316	73	73
Medián (mesiace)	15,9	13,5	14,3	17,1
HR (95 % CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
Hodnota p (log rank)	0,030		0,837	

Poznámka: Súbežná anti-HER2 liečba nebola zahrnutá v štúdiu 305 a štúdiu 301.

Liposarkóm

Údaje o účinnosti eribulínu pri liposarkóme podporuje pivotná štúdia fázy 3 u pacientov so sarkómom (štúdia 309). Pacienti v tejto štúdiu (n = 452) mali lokálne recidivujúci, neoperovateľný a/alebo metastatický sarkóm mäkkých tkanív a to jeden z dvoch podtypov - leiomyosarkóm alebo liposarkóm. Pacienti predtým dostávali najmenej dva chemoterapeutické režimy, z ktorých jeden musel byť antracyklínový (pokiaľ nebol kontraindikovaný).

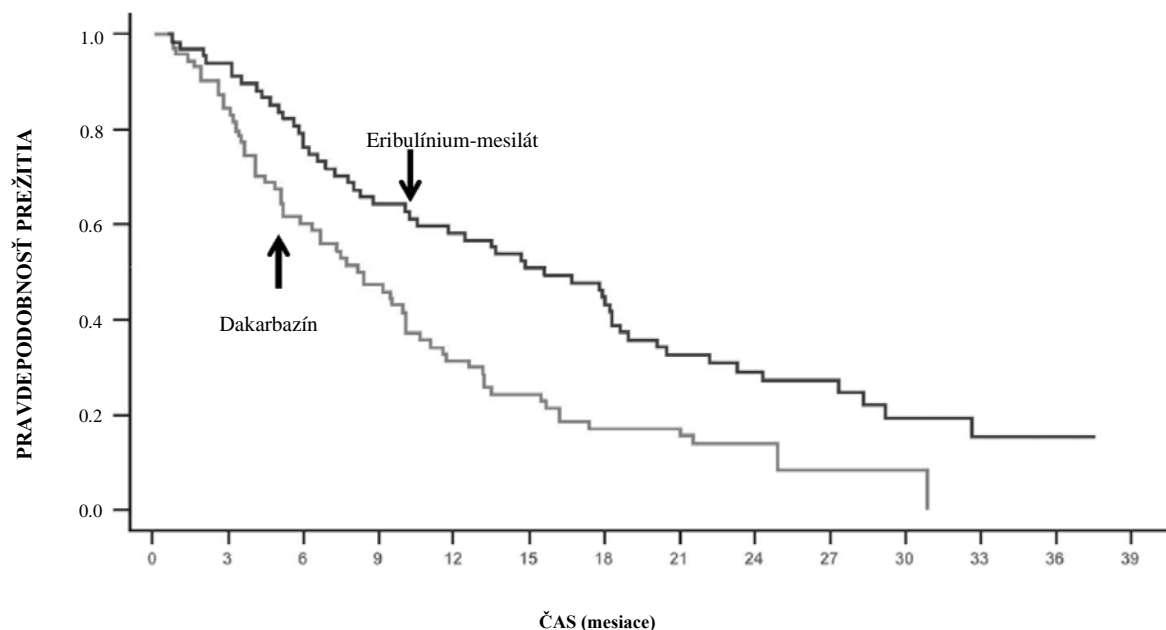
Pacienti museli mať progresiu ochorenia v období 6 mesiacov od posledného chemoterapeutického režimu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1, na liečbu buď eribulínom 1,23 mg/m² v dňoch 1 a 8 v 21 dennom cykle alebo dakarbazínom 850 mg/m², 1 000 mg/m² alebo 1 200 mg/m² (dávky stanovené skúšajúcim pred randomizáciou) každých 21 dní.

V štúdiu 309 sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie v OS (*overall survival*, celkové prežívanie) u pacientov randomizovaných do skupiny eribulínu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Toto sa prejavilo v mediáne OS ako zlepšenie o dva mesiace (13,5 mesiacov u pacientov liečených eribulínom oproti 11,5 mesiacom u pacientov liečených dakarbazínom). V prežívaní bez progresie ochorenia alebo celkovej miere odpovede medzi liečebnými skupinami nebol v celkovej populácii žiadny významný rozdiel.

Liečebné účinky eribulínu boli obmedzené na pacientov s liposarkómom (45 % dediferencovaných, 37 % myxoidných/s okrúhlymi bunkami a 18 % pleomorfných v štúdiu 309) na základe vopred plánovanej analýzy podskupín OS a PFS. Nezistil sa žiadny rozdiel v účinnosti medzi eribulínom a dakarbazínom u pacientov s pokročilým alebo metastatickým leiomyosarkómom.

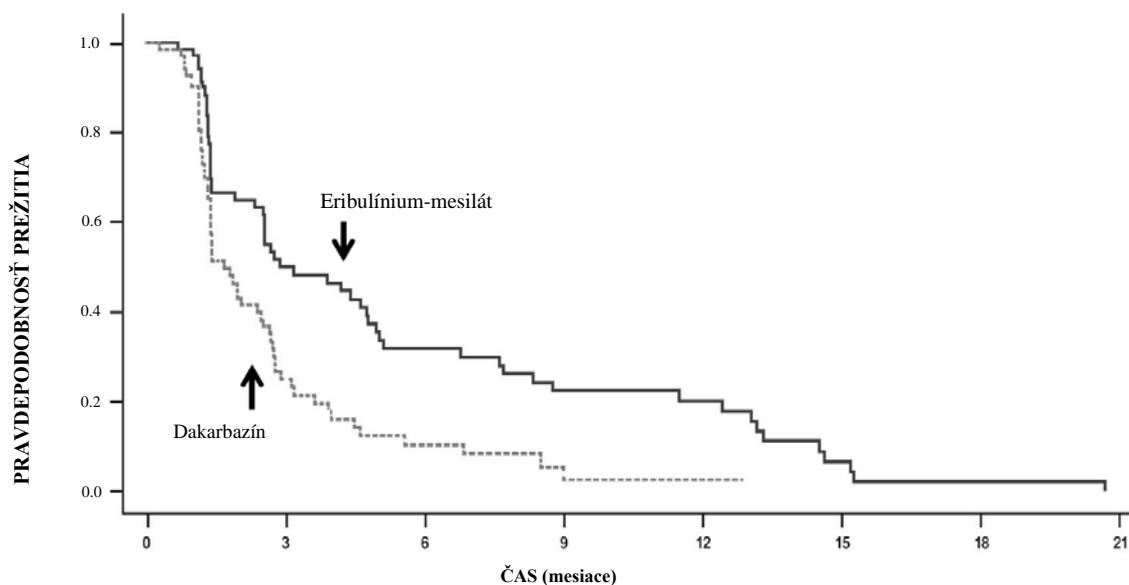
	Štúdia 309 Podskupina liposarkómu		Štúdia 309 Podskupina leiomyosarkómu		Štúdia 309 Populácia ITT	
	Eribulíni um- mesilát (n = 71)	Dakarba- zín (n = 72)	Eribulíni um- mesilát (n = 157)	Dakarba- zín (n = 152)	Eribulíni um- mesilát (n = 228)	Dakarba- zín (n = 224)
Celkové prežívanie						
Počet udalostí	52	63	124	118	176	181
Medián (mesiace)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
HR (95 % CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominálna p- hodnota	0,0006		0,5730		0,0169	
Prežívanie bez progresie						
Počet udalostí	57	59	140	129	197	188
Medián (mesiace)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
HR (95% CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominálna p- hodnota	0,0015		0,5848		0,2287	

Štúdia 309 – Celkové prežívanie v podskupine s liposarkómom



	POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV:													
Eribulínium-mesilát	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazín	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Štúdia 309 – Prežívanie bez progresie v podskupine s liposarkómom



	POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV:							
Eribulínium-mesilát	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazín	72	15	5	2	1	0	0	0

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim eribulín vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre indikáciu karcinómu prsníka (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim eribulín u pediatickej populácie na liečbu rabdomyosarkómu a nerabdomyosarkómového nádoru mäkkých tkanív (informácie o použití v pediatickej populácii,

pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Farmakokinetika eribulínu sa vyznačuje rýchlou distribučnou fázou, po ktorej nasleduje predĺžená eliminačná fáza s priemerným terminálnym polčasom približne 40 hodín. Má veľký distribučný objem (priemerná hodnota v rozmedzí 43 až 114 l/m²).

Eribulín sa slabo viaže na plazmatické proteíny. Väzba eribulínu na plazmatické proteíny (100 – 1 000 ng/ml) sa v ľudskej plazme pohybuje v rozmedzí od 49 % do 65 %.

Biotransformácia

Po podaní ¹⁴C-eribulínu pacientom bol hlavnou cirkulujúcou formou v plazme nezmenený eribulín. Koncentrácie metabolitu predstavovali < 0,6 % materskej zlúčeniny, čo potvrdzuje, že u ľudí neexistujú žiadne hlavné metabolity eribulínu.

Eliminácia

Eribulín má nízky klírens (priemerná hodnota v rozmedzí 1,16 až 2,42 l/h/m²). Nepozorovala sa žiadna významná kumulácia eribulínu pri podávaní jedenkrát týždenne. Farmakokinetické vlastnosti nie sú v rozmedzí dávok eribulínu 0,22 až 3,53 mg/m² závislé od dávky ani od času.

Eribulín sa eliminuje predovšetkým biliárnou exkréciou. Transportný proteín zapojený do vylučovania nie je v súčasnosti známy. Predklinické štúdie *in vitro* naznačujú, že sa eribulín transportuje prostredníctvom Pgp. Ukázalo sa však, že v klinicky relevantných koncentráciách nie je eribulín inhibítorom Pgp *in vitro*. Navyše, *in vivo*, súbežné podávanie ketokonazolu, inhibítora Pgp, nemá žiadny vplyv na expozíciu eribulínu (AUC a C_{max}). *In vitro* štúdie tiež naznačujú, že eribulín nie je substrátom pre organický transportér katiónov 1 (*organic cation transporter 1*, OCT1).

Po podaní ¹⁴C-eribulínu pacientom sa približne 82 % dávky eliminuje stolicou a 9 % močom, čo naznačuje, že renálny klírens nie je významnou cestou eliminácie eribulínu.

Nezmenený eribulín predstavuje väčšinu celkovej rádioaktivity v stolici a v moči.

Porucha funkcie pečene

Štúdia hodnotila farmakokinetiku eribulínu u pacientov s miernou (trieda A Childovho-Pughovho skóre; n = 7) a stredne závažnou (trieda B Childovho-Pughovho skóre; n = 4) poruchou funkcie pečene z dôvodu pečeňových metastáz. V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (n = 6) sa expozícia eribulínu zvýšila 1,8-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a 3-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Podávanie eribulínu v dávke 0,97 mg/m² pacientom s miernou poruchou funkcie pečene a v dávke 0,62 mg/m² pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene malo za následok o niečo vyššiu expozíciu eribulínu ako pri dávke 1,23 mg/m² pacientom s normálnou funkciou pečene. Eribulín sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C Childovho-Pughovho skóre). U pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu cirhózy sa neuskutočnila žiadna štúdia (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovala zvýšená expozícia eribulínu s vysokou inter-individuálnou variabilitou. Farmakokinetika eribulínu sa hodnotila v klinickej štúdií fázy 1 u pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu: ≥ 80 ml/min; n = 6), so stredne závažnou (30 – 50 ml/min; n = 7) alebo závažnou (15-< 30 ml/min; n = 6) poruchou funkcie obličiek. Klírens kreatinínu sa odhadoval podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca.

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovala 1,5-krát (90 % CI: 0,9 – 2,5) vyššia AUC_(0-inf) normalizovaná k dávke (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Eribulín nebol mutagénny v bakteriálnom teste reverzných mutácií *in vitro* (Amesov test). Eribulín bol pozitívny v teste mutagenézy na myšacích lymfómoch a bol klastogénny v mikronukleovom teste *in vivo* u potkanov.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s eribulínom.

Štúdia fertility s eribulínom sa neuskutočnila, avšak na základe predklinických zistení v štúdiách s opakovanou dávkou, kde sa zistila testikulárna toxicita u potkanov (hypocelularita seminiformného epitelu s hypospermiou/aspermiou) aj u psov, sa dá usudzovať, že fertilita u mužov sa môže liečbou eribulínom narušiť. Štúdia embryofetálneho vývoja u potkanov potvrdila vývojovú toxicitu a teratogénny potenciál eribulínu. Gravidné potkany boli liečené eribulíniom-mesilátom zodpovedajúcim 0,009; 0,027; 0,088 a 0,133 mg/kg eribulínu v 8., 10. a 12. dni gestácie. Pri dávkach $\geq 0,088$ mg/kg sa pozorovalo zvýšenie počtu resorpcií závislých od dávky a zníženie hmotnosti plodu, a pri dávke 0,133 mg/kg sa zaznamenal zvýšený výskyt malformácií (chýbajúca dolná čeľusť, jazyk, žalúdok a slezina).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodý etanol
voda na injekcie
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

2 roky

Čas použiteľnosti otvorenej injekčnej liekovky

Chemická a fyzikálna stabilita nezriedeného roztoku v injekčnej striekačke bola preukázaná počas 4 hodín pri teplote 25 °C a 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku bola preukázaná počas 72 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ, pričom za bežných okolností sa nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení alebo riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4 ml sklenená injekčná liekovka z číreho skla typu I s butylovou gumovou zátkou potiahnutou teflónom a vyklápacím hliníkovým tesnením, obsahujúca 2 ml roztoku.

Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Mevlyq je cytotoxický liek proti rakovine a rovnako ako pri iných toxických zlúčeninách, aj tu platí, že pri zaobchádzaní s ním je potrebná opatrnosť. Odporúča sa používať rukavice, okuliare a ochranný odev. Ak dôjde ku kontaktu kože s roztokom, má sa okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak dôjde ku kontaktu so sliznicami, sliznice sa majú dôkladne vypláchnuť vodou. Mevlyq má pripravovať a podávať len personál primerane vyškolený na zaobchádzanie s cytotoxickými látkami. Gravidné ženy nemajú manipulovať s liekom Mevlyq.

Použitím aseptickej techniky sa môže Mevlyq riediť až v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Po podaní sa odporúča prepláchnutie intravenózne linky injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zaručilo podanie kompletnej dávky. Nesmie sa miešať s inými liekmi a nemá sa riediť 5 % infúznym roztokom glukózy.

Ak pri podávaní lieku používate hrot, riaďte sa pokynmi od výrobcu pomôcky. Injekčné liekovky Mevlyq majú 13 mm zátku. Zvolená pomôcka má byť kompatibilná s malými zátkami injekčných liekoviek.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1789/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÁ ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Mevlyq 0,44 mg/ml injekčný roztok
eribulín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje množstvo eribulínium-mesilátu zodpovedajúce 0,88 mg eribulínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Bezvodý etanol, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka s objemom 2 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÝ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1789/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
SKLELENÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Mevlyq 0,44 mg/ml injekčný roztok
eribulín
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,88 mg eribulínu v 2 ml.

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Mevlyq 0,44 mg/ml injekčný roztok eribulín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Mevlyq a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Mevlyq
3. Ako používať Mevlyq
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Mevlyq
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Mevlyq a na čo sa používa

Mevlyq obsahuje liečivo eribulín a je liek proti rakovine, ktorý pôsobí tak, že zastavuje rast a šírenie rakovinových buniek.

Používa sa u dospelých na liečbu lokálne pokročilej alebo metastázujúcej rakoviny prsníka (t.j. rakovina prsníka, ktorá sa rozšírila ďalej z pôvodného nádoru), a to v prípade, keď sa vyskúšala minimálne jedna iná liečba, ktorá však prestala účinkovať.

Tiež sa používa u dospelých pri pokročilom alebo metastatickom liposarkóme (druhu rakoviny, ktorá vzniká z tukového tkaniva), keď sa predchádzajúca terapia vyskúšala, ale stratila účinok.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Mevlyq

Nepoužívajte Mevlyq

- ak ste alergický na eribulín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Mevlyq, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak máte problémy s pečňou
- ak máte horúčku alebo infekciu
- ak sa u vás vyskytne strata citlivosti, brnenie, trpnutie, citlivosť na dotyk alebo svalová slabosť
- ak máte problémy so srdcom.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, oznámte to svojmu lekárovi, ktorý možno bude chcieť ukončiť liečbu alebo znížiť dávku.

Deti a dospievajúci

Mevlyq sa neodporúča deťom a dospievajúcim vo veku do 18 rokov s pediatrickými typmi sarkómov, pretože doposiaľ nie je známe, ako dobre účinkuje u tejto vekovej skupiny.

Iné lieky a Mevlyq

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Mevlyq môže spôsobovať závažné vrodené chyby a nemá sa používať, ak ste tehotná, pokiaľ sa to po dôkladnom zvážení všetkých rizík pre vás a vaše dieťa nepovažuje za jednoznačne nevyhnutné. Môže tiež v budúcnosti vyvolať trvalé problémy s plodnosťou u mužov, ak používajú tento liek. Pred začiatkom liečby to majú prediskutovať so svojim lekárom. Ženy v plodnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po liečbe liekom Mevlyq.

Mevlyq sa nesmie používať počas dojčenia z dôvodu možného rizika pre dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Mevlyq môže spôsobovať vedľajšie účinky, ako únava (veľmi častá) a závrat (častý). Neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje, ak sa cítite unavený alebo máte závrat.

Mevlyq obsahuje etanol (alkohol)

Tento liek obsahuje 80 mg etanolu (alkohol) v každej 2 ml injekčnej liekovke. Množstvo v jednej dávke (5 ml) tohto lieku zodpovedá menej ako 5 ml piva alebo 2 ml vína.

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej 2 ml injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Mevlyq

Mevlyq vám bude podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník vo forme injekcie do žily počas 2 – 5 minút (i.v.-intravenózne). Dávka, ktorú dostanete, je odvodená od plochy povrchu vášho tela (vyjadrená v metroch štvorcových alebo m²), ktorá sa vypočíta z vašej hmotnosti a výšky. Zvyčajná dávka lieku Mevlyq je 1,23 mg/m², váš lekár ju však môže upraviť podľa výsledkov vašich krvných vyšetrení alebo iných faktorov. Na zaručenie podania celej dávky lieku Mevlyq sa odporúča vstreknutie soľného roztoku do žily po podaní lieku Mevlyq.

Ako často vám budú podávať Mevlyq?

Mevlyq sa zvyčajne podáva na 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. Váš lekár určí, koľko cyklov liečby máte dostať. V závislosti od výsledkov vašich krvných vyšetrení môže lekár odložiť podanie lieku, pokiaľ sa výsledky krvných vyšetrení nevrátia na normálne hodnoty. Lekár sa môže potom rozhodnúť tiež pre zníženie dávky, ktorá sa vám podá.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich závažných príznakov, mali by ste prestať používať Mevlyq a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc:

- Horúčka s búšením srdca, rýchle povrchné dýchanie, chladná, bledá, vlhká alebo fľakatá pokožka a/alebo zmätenosť. Toto môžu byť príznaky stavu nazývaného sepsa – ťažká a závažná reakcia na infekciu. Sepsa je menej častá (môže postihovať až 1 zo 100 osôb), môže byť život ohrozujúca a môže viesť k smrti.
- Akékoľvek ťažkosti s dýchaním alebo opuch tváre, úst, jazyka alebo hrdla. Môže ísť o príznaky menej častej alergickej reakcie (môže postihovať až 1 zo 100 osôb).

- Závažná kožná vyrážka s pľuzgiermi kože, úst, očí a genitálií. Toto môžu byť príznaky stavu nazývaného Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza. Frekvencia nie je známa, ale tento stav môže byť život ohrozujúci.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- zníženie počtu bielych krviniek alebo červených krviniek
- únava alebo slabosť
- nevoľnosť, vracanie, zápcha, hnačka
- strata citlivosti, brnenie alebo trpnutie
- horúčka
- strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti
- ťažkosti s dýchaním, kašeľ
- bolesť kĺbov, svalov a chrbta
- bolesť hlavy
- vypadávanie vlasov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zníženie počtu krvných doštičiek (ktoré môže mať za následok tvorbu modrín alebo dlhšie trvanie zastavenia krvácania)
- infekcia s horúčkou, pneumónia, zimnica
- rýchly srdcový pulz, sčervenanie
- pocit točenia, závrat
- zvýšená tvorba slz, konjunktivitída (sčervenanie a bolestivosť povrchu oka), krvácanie z nosa
- dehydratácia, sucho v ústach, opary na perách, afty v ústach, porucha trávenia, pálenie záhy, bolesť brucha alebo opuch
- opuch mäkkých tkanív, bolesti (predovšetkým bolesť na hrudníku, bolesť chrbta a kosti), svalový kŕč alebo slabosť
- infekcie úst, dýchacích a močových ciest, bolestivé močenie
- škrabanie v hrdle, bolesť alebo výtok z nosa, príznaky podobné chrípke, bolesť hrdla
- neobvyklé výsledky pečeňových testov, zmeny v hladinách krvného cukru, bilirubínu, fosfátov, draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi
- neschopnosť spať, depresia, zmenená chuť
- vyrážka, svrbenie, problémy s nechťami, suchá alebo červená koža
- nadmerné potenie (vrátane nočného potenia)
- zvonenie v ušiach
- krvné zrazeniny v pľúcach
- pásový opar
- opuchy kože a strata citlivosti rúk a nôh.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- krvné zrazeniny
- abnormálne výsledky pečeňových testov (hepatotoxicita)
- zlyhávanie obličiek, krv alebo bielkovina v moči
- rozsiahly zápal pľúc, ktorý môže viesť k zjazveniu
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu)
- vredy v ústach.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Závažná porucha zrážania krvi vedúca k rozsiahlej tvorbe krvných zrazenín a k vnútornému krvácaniu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Mevlyq

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Ak sa Mevlyq zriedi na použitie v infúzii, má sa uchovávať pri 2 °C – 8 °C najviac 72 hodín.

Ak sa Mevlyq vo forme nezriedeného roztoku natiahne do injekčnej striekačky, má sa uchovávať pri 25 °C najviac 4 hodiny, resp. pri 2 °C – 8 °C najviac 24 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky skladovania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Mevlyq obsahuje

- Liečivo je eribulín. Každá injekčná liekovka obsahuje množstvo eribulínium-mesilátu zodpovedajúce 0,88 mg eribulínu v 2 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú bezvodý etanol, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a hydroxid sodný (na úpravu pH). Pozri časť 2 „Mevlyq obsahuje etanol (alkohol) a sodík“.

Ako vyzerá Mevlyq a obsah balenia

Mevlyq je číry, bezfarebný vodný injekčný roztok dodávaný v sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich 2 ml injekčného roztoku. Každá škatuľa obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky_ <https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.