

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mevlyq 0,44 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 0,5 mg ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,44 mg ерибулин (eribulin).
Всеки флакон 2 ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,88 mg ерибулин.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 40 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Бистър, безцветен воден разтвор с pH 6,0-9,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Mevlyq е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, които са имали прогресия след поне една химиотерапевтична схема за авансирало заболяване (вж. точка 5.1). Предхождащата терапия трябва да е включвала антрациклин и таксан като адювантно лечение или лечение при наличие на метастази, освен ако пациентите не са били подходящи за тези видове лечение.

Mevlyq е показан за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен липосарком, които са получили предхождаща терапия, съдържаща антрациклин, (освен ако е неподходяща) за авансирало или метастатично заболяване (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Mevlyq трябва да се предписва само от квалифициран лекар с опит в правилната употреба на противоракова терапия. Той трябва да се прилага само от подходящо квалифициран медицински специалист.

Дозировка

Препоръчителната доза ерибулин като готов за употреба разтвор е $1,23 \text{ mg/m}^2$, която трябва да се прилага интравенозно за 2 до 5 минути на Дни 1 и 8 от всеки 21-дневен цикъл.

Моля, обърнете внимание:

Препоръчителната доза се отнася до активното вещество като база (ерибулин). Изчисляването на индивидуалната доза, която да се приложи на пациента, трябва да бъде въз основа на количеството на активното вещество в дозова единица на готовия за употреба разтвор, който съдържа 0,44 mg/ml ерибулин, и препоръчителната доза $1,23 \text{ mg/m}^2$. Препоръките за намаляване на дозата, дадени по-долу, също са посочени като дозата ерибулин, която ще се приложи въз основа на количеството на активното вещество в дозова единица на готовия за употреба разтвор.

В основните изпитвания, съответните публикации и в някои други региони, напр. Съединените щати и Швейцария, препоръчителната доза е въз основа на активното вещество под формата на сол (ерибулин мезилат).

Пациентите може да получат гадене или повръщане. Трябва да се обмисли антиеметична профилактика, включително кортикостероиди.

Отлагане на дозата по време на терапията

Приложението на Mevlyq на Ден 1 или Ден 8 трябва да се отложи по всяка от следните причини:

- Абсолютен брой неутрофили (absolute neutrophil count, ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Тромбоцити $< 75 \times 10^9/l$
- Нехематологични токсични реакции от степен 3 или 4

Понижение на дозата по време на терапията

Препоръките за понижение на дозата при повторно лечение са показани в следната таблица.

Препоръки за понижение на дозата

Нежелани реакции при предишно приложение на Mevlyq	Препоръчителна доза ерибулин
Хематологични	
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$, което продължава повече от 7 дни	0,97 mg/m ²
Неутропения, усложнена от фебрилитет или инфекция, с ANC $< 1 \times 10^9/l$	
Тромбоцитопения с брой на тромбоцитите $< 25 \times 10^9/l$	
Тромбоцитопения, усложнена от хеморагия или налагаща трансфузия на кръв или тромбоцити, с брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$	
Нехематологични	
Всякакви реакции от степен 3 или 4 при предишния цикъл	
Повторна поява на всякакви хематологични или нехематологични нежелани реакции, както е упоменато по-горе	
Независимо от намалението до 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Независимо от намалението до 0,62 mg/m ²	Да се обсъди спиране

Дозата ерибулин не трябва да се повишава отново, след като е била намалена.

Пациенти с чернодробно увреждане

Увредена чернодробна функция поради метастази

Препоръчителната доза ерибулин при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) е 0,97 mg/m², прилагани интравенозно за 2 до 5 минути на Дни 1 и 8 от 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза ерибулин при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) е 0,62 mg/m², прилагани интравенозно за 2 до 5 минути на Дни 1 и 8 от 21-дневен цикъл.

Не е провеждано проучване при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), но се очаква, че е необходимо по-изразено понижение на дозата, ако при такива пациенти се използва ерибулин.

Увредена чернодробна функция поради цироза

Тази група пациенти не са проучвани. Дозите по-горе може да се използват при лека и умерена степен на чернодробно увреждане, но се препоръчва стриктно проследяване, тъй като дозите

може да се нуждаят от повторна корекция.

Пациенти с бъбречно увреждане

Някои пациенти с умерена или тежка степен на увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 50 ml/min) може да имат повишена експозиция на ерибулин и да се нуждаят от понижение на дозата. При всички пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва повишено внимание и внимателно проследяване по отношение на безопасността. (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчват специални корекции на дозата въз основа на възрастта на пациента (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Mevlyq при деца и юноши за показанието рак на гърдата.

Безопасността и ефикасността на Mevlyq при деца на възраст от раждането до 18 години все още не са установени при сарком на меките тъкани. Липсват данни.

Начин на приложение

Mevlyq е предназначен за интравенозно приложение.

Дозата може да се разрежда в най-много 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Не трябва да се разрежда в глюкоза 5 % инфузионен разтвор. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Преди приложението трябва да се осигури добър периферен или централен венозен достъп. Няма данни, че ерибулин мезилат причинява образуване на мехури или дразнене. В случай на екстравазация лечението трябва да е симптоматично. За информация относно работата с цитотоксични лекарствени продукти вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Кърмене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематология

Миелосупресията е дозозависима и се манифестира основно като неутропения (вж. точка 4.8). Проследяване на пълната кръвна картина трябва да се извършва при всички пациенти преди всяка доза ерибулин. Лечение с ерибулин трябва да се започва само при пациенти със стойности на ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и брой на тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$.

Фебрилна неутропения се развива при < 5 % от пациентите, лекувани с ерибулин. Пациентите, развили фебрилна неутропения, тежка неутропения или тромбоцитопения, трябва да се лекуват съгласно препоръките в точка 4.2.

Пациентите с аланин аминотрансфераза (alanine aminotransferase, ALT) или аспартат аминотрансфераза (aspartate aminotransferase, AST) $> 3 \times$ горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) са с по-висока честота на неутропения и фебрилна неутропения от степен 4. Въпреки че данните са ограничени, пациентите с билирубин $> 1,5 \times$ горната граница

на нормата също имат по-висока честота на неутропения и фебрилна неутропения от степен 4.

При фебрилна неутропения, неутропеничен сепсис, сепсис и септичен шок се съобщават случаи с летален изход.

Тежката неутропения може да се овладее чрез употребата на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) или еквивалент по преценка на лекаря съгласно съответните ръководства (вж. точка 5.1).

Периферна невропатия

Пациентите трябва да се проследяват стриктно за признаци на периферна моторна и сензорна невропатия. Развитието на тежка периферна невротоксичност изисква отлагане или понижение на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания пациентите със съществуваща отпреди невропатия от степен, по-висока от 2 са изключени. При пациентите със съществуваща отпреди невропатия от степен 1 или 2 обаче не е имало по-голяма вероятност за развитие на нови или влошаване на съществуващите симптоми, отколкото при тези, които са включени в проучването без това заболяване.

Удължаване на QT интервала

В едно неконтролирано открито проучване на ЕКГ при 26 пациенти удължаване на QT интервала се наблюдава на Ден 8, независимо от концентрацията на ерибулин, без наблюдавано удължаване на QT интервала на Ден 1. Препоръчва се наблюдение на ЕКГ, ако се започне терапия при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии или съпътстващо лечение с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала, включително антиаритмични средства клас Ia и III, и с електролитни отклонения. Хипокалиемията, хипокалциемията или хипомагнезиемията трябва да се коригират преди започване на лечение с Mevlyuq и тези електролити трябва да се наблюдават периодично по време на терапията. Ерибулин трябва да се избягва при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 80 mg алкохол (етанол) във всеки флакон 2 ml. Количеството в една доза (5 ml) от този лекарствен продукт е еквивалентно на по-малко от 5 ml бира или 2 ml вино.

Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт няма да има никакви забележими ефекти.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всеки флакон 2 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ерибулин се елиминира главно (до 70 %) чрез билиарна екскреция. Транспортният протеин, участващ в този процес, не е известен. Ерибулин не е субстрат на следните транспортери: протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), органичните анионни транспортери (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2, MRP4) и експортната помпа за жлъчни соли (bile salt export pump, BSEP).

Не се очакват взаимодействия от типа лекарство-лекарство с инхибитори и индуктори на CYP3A4. Експозицията на ерибулин (AUC и C_{max}) не се повлиява от кетоконазол - инхибитор на CYP3A4 и P гликопротеина (Pgp), и рифампицин - индуктор на CYP3A4.

Ефекти на ерибулин върху фармакокинетиката на други лекарства

In vitro данните показват, че ерибулин е слаб инхибитор на важния метаболизиращ лекарствата ензим CYP3A4. Липсват данни *in vivo*. Препоръчва се повишено внимание и наблюдение за нежелани събития при съпътстваща употреба на вещества, които имат тесен терапевтичен прозорец и които се елиминират главно чрез CYP3A4-медиран метаболизъм (напр. алфентанил, циклоспорин, ерготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус).

Ерибулин не инхибира CYP ензимите CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1 при клинично значими концентрации.

При клинично значими концентрации ерибулин не инхибира активността, медирана от транспортерите BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 и OATP1B3.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на ерибулин при бременни жени. Ерибулин е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при плъхове. Mevlyq не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо, и след внимателна преценка на нуждите на майката и риска за фетуса.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават Mevlyq, и трябва да използват високо ефективна контрацепция по време на лечението с Mevlyq и 7 месеца след това.

Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да не зачеват дете, докато получават Mevlyq, и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Mevlyq и 4 месеца след това.

Кърмене

Не е известно дали метаболитите на ерибулин се екскретират в кърмата или в млякото при животни. Не може да се изключи риск за новородените ли кърмачетата и затова Mevlyq не трябва да се използва в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Наблюдава се тестикуларна токсичност при плъхове и кучета (вж. точка 5.3). Мъжете пациенти трябва да потърсят съвет за консервиране на сперма преди лечението поради вероятността за необратим инфертилитет поради терапията с Mevlyq.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Mevlyq може да причини нежелани реакции като умора и замаяност, които може да повлияят в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако се чувстват уморени или замаяни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с ерибулин, са костно-мозъчна супресия, проявена с неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения с асоциирани инфекции.

Съобщава се също за нова поява или влошаване на съществуваща отпреди периферна невропатия. Сред съобщаваните нежелани лекарствени реакции са стомашно-чревна токсичност, проявена с анорексия, гадене, повръщане, диария, запек и стоматит. Други нежелани лекарствени реакции включват умора, алоpecia, повишени чернодробни ензими, сепсис и синдром на мускулно-скелетна болка.

Табличен списък на нежеланите реакции

Освен ако не е посочено друго, в таблицата е показана честотата на нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти с рак на гърдата и сарком на меките тъкани, които са получавали препоръчителната доза при проучвания фаза 2 и фаза 3.

Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Където възникват реакции от степен 3 и 4, са дадени действителната обща честота и честотата на реакциите от степен 3 и 4.

Системо- органен клас	Нежелани реакции – всички степени			
	Много чести (честота %)	Чести (честота %)	Нечести (честота %)	Редки или с неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Инфекция на пикочните пътища (8,5 %) (Ст. 3/4: 0,7 %) Пневмония (1,6 %) (Ст. 3/4: 1,0 %) Орална кандидоза Орален херпес Инфекция на горните дихателни пътища Назофарингит Ринит Херпес зостер	Сепсис (0,5 %) (Ст. 3/4: 0,5 %) ^a Неутропеничен сепсис (0,2 %) (Ст. 3/4: 0,2 %) ^a Септичен шок (0,2 %) (Ст. 3/4: 0,2 %) ^a	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (53,6 %) (Ст. 3/4: 46,0 %)) Левкопения (27,9 %) (Ст. 3/4: 17,0 %) Анемия (21,8 %) (Ст. 3/4: 3,0 %)	Лимфопения (5,7 %) (Ст. 3/4: 2,1 %) Фебрилна неутропения (4,5 %) (Ст. 3/4: 4,4 %) ^a Тромбоцитопения (4,2 %) (Ст. 3/4: 0,7 %)		*Дисеминирана интраваскуларна коагулация ^b
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит (22,5 %) (Ст. 3/4: 0,7 %) ^г	Хипокалиемия (6,8 %) (Ст. 3/4: 2,0 %) Хипомагниемия (2,8 %) (Ст. 3/4: 0,3 %) Дехидратация (2,8 %) (Ст. 3/4: 0,5 %) ^г Хипергликемия Хипофосфатемия		

Системо- органичен клас	Нежелани реакции – всички степени			
	Много чести (честота %)	Чести (честота %)	Нечести (честота %)	Редки или с неизвестна честота
		Хипокалциемия		
Психични нарушения		Безсъние Депресия		
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия ^в (35,9 %) (Ст. 3/4: 7,3 %) Главоболие (17,5 %) (Ст. 3/4: 0,7 %)	Дизгеузия Замаяност (9,0 %) (Ст. 3/4: 0,4 %) ^г Хипестезия Летаргия Невротоксичност		
Нарушения на очите		Засилено съзрване (5,8 %) (Ст. 3/4: 0,1 %) ^г Конюнктивит		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго Тинитус		
Сърдечни нарушения		Тахикардия		
Съдови нарушения		Горещи вълни Пулмонална емболия (1,3 %) (Ст. 3/4: 1,1 %) ^а	Тромбоза на дълбоките вени	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Диспнея (15,2 %) ^а (Ст. 3/4: 3,5 %) ^а Кашлица (15,0 %) (Ст. 3/4: 0,5 %) ^г	Орофарингеална болка Епистаксис Ринорея	Интерстициална белодробна болест (0,2 %) (Ст. 3/4: 0,1 %)	
Стомашно- чревни нарушения	Гадене (35,7 %) (Ст. 3/4: 1,1 %) ^г Запек (22,3 %) (Ст. 3/4: 0,7 %) ^г Диария (18,7 %) (Ст. 3/4: 0,8 %) Повръщане (18,1 %) (Ст. 3/4: 1,0 %)	Коремна болка Стоматит (11,1 %) (Ст. 3/4: 1,0 %) ^г Сухота в устата Диспепсия (6,5 %) (Ст. 3/4: 0,3 %) ^г Гастроезофагеална рефлуксна болест Коремна дистензия	Улцерации в устата Панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аспартат- аминотрансфераза (7,7 %) (Ст. 3/4: 1,4 %) ^г Повишена аланин- аминотрансфераза (7,6 %) (Ст. 3/4: 1,9 %) ^г Повишена гама- глутамил трансфераза (1,7 %) (Ст. 3/4: 0,9 %) ^г Хипер-	Хепатотоксич- ност (0,8 %) (Ст. 3/4: 0,6 %)	

Системо- органен клас	Нежелани реакции – всички степени			
	Много чести (честота %)	Чести (честота %)	Нечести (честота %)	Редки или с неизвестна честота
		билирубинемия (1,4 %) (Ст. 3/4: 0,4 %)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Обрив (4,9 %) (Ст. 3/4: 0,1 %) Сърбеж (3,9 %) (Ст. 3/4: 0,1 %) ^г Нарушение на ноктите Нощно изпотяване Суха кожа Еритем Хиперхидроза Палмарно- плантарна еритродизестезия (1,0 %) (Ст. 3/4: 0,1 %) ^г	Ангиедем	** Синдром на Stevens-Johnson/ токсична епидермална некролиза ^б
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия и миалгия (20,4 %) (Ст. 3/4: 1,0 %) Болки в гърба (12,8 %) (Ст. 3/4: 1,5 %) Болки в крайниците (10,0 %) (Ст. 3/4: 0,7 %) ^г	Болки в костите (6,7 %) (Ст. 3/4: 1,2 %) Мускулни спазми (5,3 %) (Ст. 3/4: 0,1 %) ^г Мускулно-скелетни болки Мускулно-скелетни болки в гръдния кош Мускулна слабост		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия	Хематурия Протеинурия Бъбречна недостатъчност	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора/астения (53,2 %) (Ст. 3/4: 7,7 %) Пирексия (21,8 %) (Ст. 3/4: 0,7 %)	Лигавично възпаление (6,4 %) (Ст. 3/4: 0,9 %) ^г Периферни отоци Болка Втрисане Болки в гръдния кош Грипоподобно заболяване		
Изследвания	Намаляване на теглото (11,4 %) (Ст. 3/4: 0,4 %) ^г			

^а Включва събития от степен 5.

^б От спонтанни съобщения.

^в Включва предпочитаните термини за периферна невропатия, периферна моторна невропатия, полиневропатия, парестезия, периферна сензорна невропатия, периферна сензорномоторна невропатия и демиелинизираща полиневропатия.

^г Няма събития от степен 4

- * Редки
- ** С неизвестна честота

Като цяло профилите на безопасност при популациите пациенти с рак на гърдата и със сарком на меките тъкани са подобни.

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

Наблюдаваната неутропения е обратима и не е кумулативна, като средното време до надира е 13 дни, а средното време до възстановяването от тежката неутропения ($< 0,5 \times 10^9/l$) е 8 дни. Брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$ с продължителност повече от 7 дни се среща при 13 % от пациентите с рак на гърдата, лекувани с ерибулин в проучването EMBRACE.

Неутропения се съобщава като нежелано събитие, възникващо по време на лечението (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), при 151/404 (37,4 % за всички степени) в популацията със сарком, в сравнение с 902/1 559 (57,9 % за всички степени) в популацията с рак на гърдата. Комбинираните групирани честоти на TEAE и лабораторните отклонения на неутрофилите са съответно 307/404 (76,0 %) и 1 314/1 559 (84,3 %). Медианата на продължителността на лечението е 12,0 седмици при пациентите със сарком и 15,9 седмици при пациентите с рак на гърдата.

Съобщават се случаи на фебрилна неутропения, неутропеничен сепсис, сепсис и септичен шок с летален изход. От 1 963 пациенти с рак на гърдата и сарком на меките тъкани, получавали ерибулин при препоръчителната доза в клинични изпитвания, има по едно събитие на неутропеничен сепсис (0,1 %) и фебрилна неутропения (0,1 %) с летален изход. Освен това има 3 събития на сепсис (0,2 %) и едно на септичен шок (0,1 %) с летален изход.

Тежката неутропения може да се лекува с употребата на G-CSF или еквивалент по преценка на лекаря съгласно съответните препоръки. 18 % и 13 % от пациентите, лекувани с ерибулин, получават G-CSF в двете проучвания фаза 3 на рак на гърдата (съответно Проучвания 305 и 301). В проучването фаза 3 на сарком (Проучване 309) 26 % от пациентите, лекувани с ерибулин, получават G-CSF.

Неутропенията води до спиране на лечението при < 1 % от пациентите, получаващи ерибулин.

Дисеминирана интраваскуларна коагулация

Съобщават се случаи на дисеминирана интраваскуларна коагулация, обикновено във връзка с неутропения и/или сепсис.

Периферна невропатия

При 1 559-мата пациенти с рак на гърдата най-честата нежелана реакция, водеща до спиране на лечението с ерибулин, е периферна невропатия (3,4 %). Медианата на времето до развитие на периферна невропатия от степен 2 е 12,6 седмици (след 4 цикъла). От 404-мата пациенти със сарком 2-ма пациенти спират лечението с ерибулин поради периферна невропатия. Медианата на времето до развитие на периферна невропатия от степен 2 е 18,4 седмици.

Развитие на периферна невропатия от степен 3 или 4 настъпва при 7,4 % от пациентите с рак на гърдата и 3,5 % от пациентите със сарком. При клиничните изпитвания при пациентите със съществуваща отпреди невропатия и при тези, които са постъпили в проучването без това заболяване, съществува еднаква вероятност за развитие на нови или влошаване на съществуващите симптоми.

При пациентите с рак на гърдата със съществуваща отпреди периферна невропатия от степен 1 или 2 честотата на свързана с лечението периферна невропатия от степен 3 е 14 %.

Хепатотоксичност

При някои пациенти с нормални/абнормни стойности на чернодробните ензими преди

лечението с ерибулин се съобщават повишени нива на чернодробните ензими при започване на лечение с ерибулин. Подобни повишения възникват на ранен етап от лечението с ерибулин по време на цикъл 1-2 при мнозинството от пациентите и въпреки че се смята, че е вероятно да са проява на адаптирането на черния дроб към лечението с ерибулин, а не признак на значима чернодробна токсичност при повечето пациенти, има съобщения и за хепатотоксичност.

Специални популации

Популация в старческа възраст

От 1 559-мата пациенти с рак на гърдата, лекувани с препоръчителната доза ерибулин, 283 пациенти (18,2 %) са на възраст ≥ 65 години. В популацията от 404 пациенти със сарком 90 пациенти (22,3 %), лекувани с ерибулин, са на възраст ≥ 65 години. Профилът на безопасност на ерибулин при пациентите в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст) е сходен с този на пациентите < 65 -годишна възраст с изключение на астения/умора, към които се наблюдава повишаваща се склонност с възрастта. Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациентите с ALT или AST $> 3 \times$ горната граница на нормата има по-висока честота на неутропения и фебрилна неутропения от степен 4. Въпреки че данните са ограничени, при пациентите с билирубин $> 1,5 \times$ горната граница на нормата също има по-висока честота на неутропения и фебрилна неутропения от степен 4 (вж. също точки 4.2 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

При един случай на предозиране пациентът по невнимание е получил 7,6 mg ерибулин (приблизително 4 пъти планираната доза) и след това е развил реакция на свръхчувствителност (степен 3) на Ден 3 и неутропения (степен 3) на Ден 7. И двете нежелани реакции са отшумели с поддържащи мерки.

Няма известен антидот при предозиране на ерибулин. В случай на предозиране пациентът трябва да се проследява стриктно. Лечението на предозирането трябва да включва поддържащи медицински интервенции за лечение на клиничните прояви.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX41

Ерибулин мезилат е инхибитор на микротубулната динамика, принадлежащ към халихондриновия клас на антинеопластичните средства. Той е структурно опростен синтетичен аналог на халихондрин В, който е естествен продукт, изолиран от морската гъба *Halichondria okadai*.

Ерибулин инхибира растежната фаза на микротубулите, без да повлиява фазата на скъсяване и секвестрира тубулина в непродуктивни агрегати. Ерибулин въздейства чрез тубулин базиран антимиотичен механизъм, водещ до G₂/M блок на клетъчния цикъл, разрушаване на митотичното вретено и в крайна сметка до апоптотична клетъчна смърт след продължително и необратимо блокиране на митозата.

Клинична ефикасност

Рак на гърдата

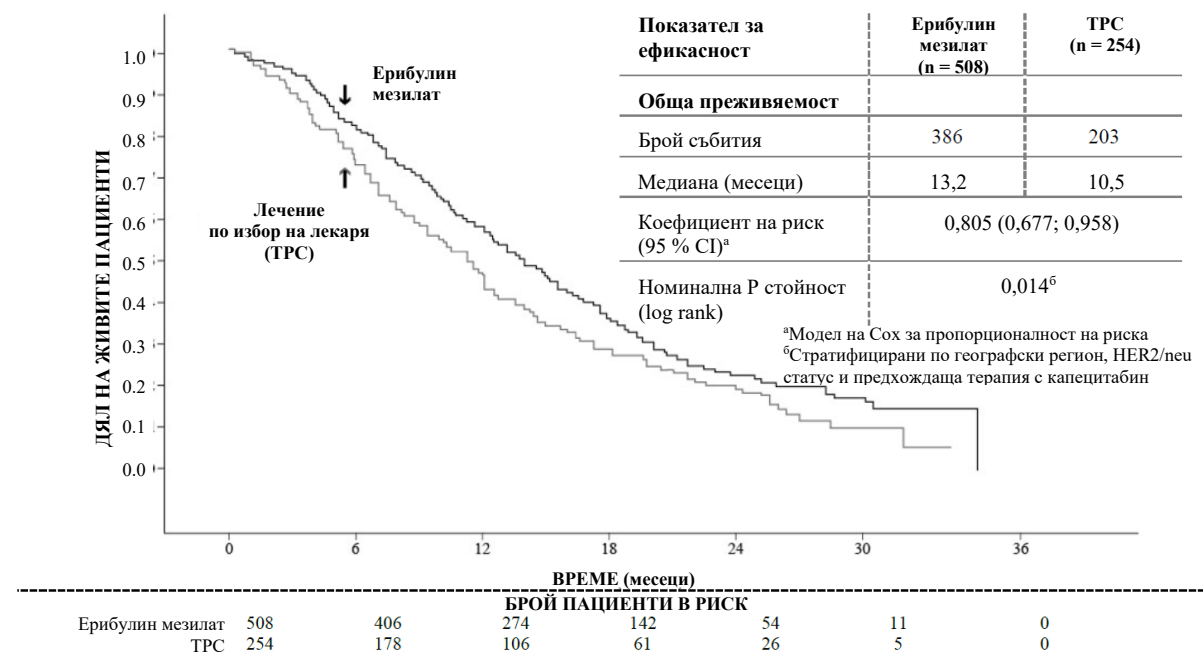
Ефикасността на ерибулин мезилат при рак на гърдата е потвърдена предимно от две рандомизирани сравнителни проучвания фаза 3.

762-мата пациенти в основното проучване фаза 3 EMBRACE (Проучване 305) са с локално рецидивирал или метастатичен рак на гърдата и са получили преди това лечение с най-малко две и максимум пет химиотерапевтични схеми, включително антрациклин и таксан (освен, ако не са противопоказани). Пациентите трябва да са имали прогресия в рамките на 6 месеца от тяхната последна химиотерапевтична схема. HER2 статусът на пациентите е: 16,1 % позитивен, 74,2 % негативен и 9,7 % неизвестен, докато 18,9 % от пациентите са тройно негативни. Те са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават ерибулин мезилат или лечение по избор на лекаря (treatment of physician's choice, TPC), което се състои от 97 % химиотерапия (26 % винорелбин, 18 % гемцитабин, 18 % капецитабин, 16 % таксан, 9 % антрациклин, 10 % друг вид химиотерапия) или 3 % хормонална терапия.

При проучването е постигната първичната крайна точка с резултат за обща преживяемост (overall survival, OS), който е статистически значимо по-добър в групата на ерибулин в сравнение с TPC при 55 % от събитията.

Резултатът е потвърден с актуализиран анализ на общата преживяемост, проведен при 77 % от събитията.

Проучване 305 - Актуализирани данни за обща преживяемост (ITT популация)



Според независима оценка медианата на преживяемостта без прогресия (progression free survival, PFS) е 3,7 месеца при рамото на лечение с ерибулин в сравнение с 2,2 месеца при рамото на лечение с TPC (HR 0,865; 95 % CI: 0,714; 1,048, p = 0,137). При пациентите, годни за оценка на отговора, честотата на обективен отговор по критериите на RECIST е 12,2 % (95 %

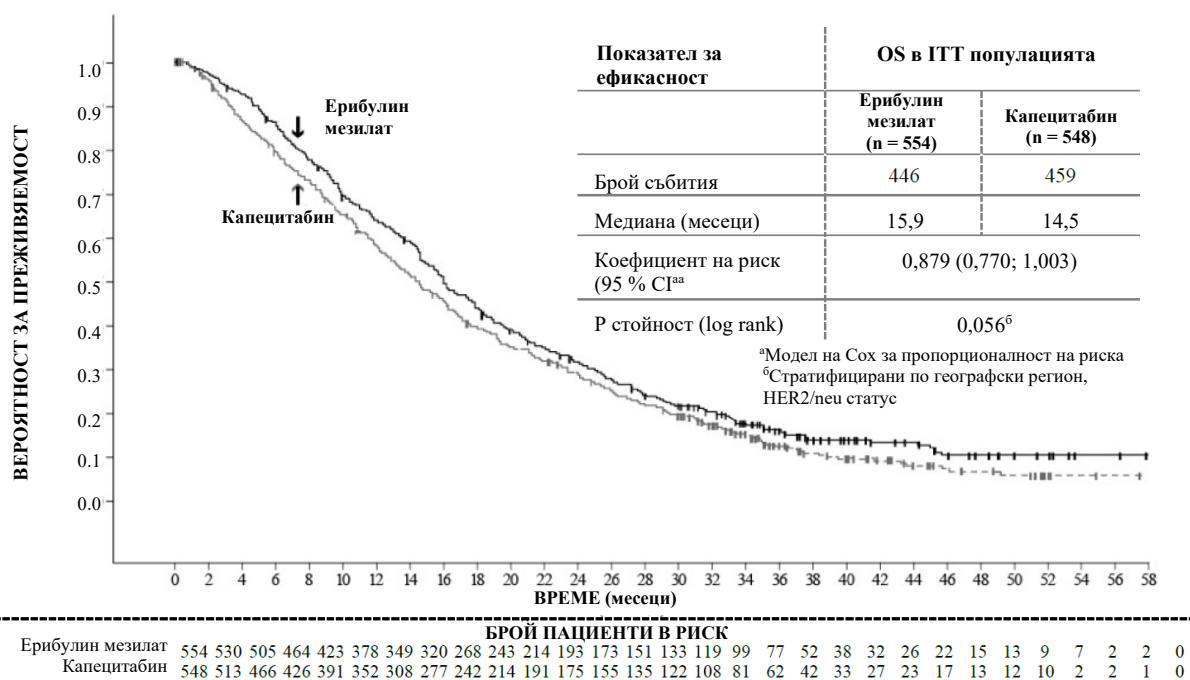
CI: 9,4 %; 15,5 %) от независима оценка при рамото на лечение с ерибулин в сравнение с 4,7 % (95 % CI: 2,3 %; 8,4 %) при рамото на лечение с ТРС.

Позитивният ефект върху OS се наблюдава както при таксан-рефрактерните, така и при таксан-нерефрактерните групи пациенти. При актуализацията на OS, HR при лечение с ерибулин спрямо ТРС е 0,90 (95 % CI: 0,71; 1,14) в полза на ерибулин при таксан-рефрактерните пациенти и 0,73 (95 % CI: 0,56; 0,96) при пациентите, които не са таксан-рефрактерни.

Позитивният ефект върху OS се наблюдава както при нелекувани с капецитабин, така и при лекувани преди това с капецитабин групи пациенти. Анализът на актуализираната OS показва предимство по отношение на преживяемостта при групата на лечение с ерибулин в сравнение с ТРС както при лекувани преди това с капецитабин пациенти с HR 0,787 (95 % CI: 0,645; 0,961), така и при нелекувани с капецитабин пациенти съответно с HR 0,865 (95 % CI: 0,606; 1,233).

Второто проучване фаза 3 на метастатичен рак на гърдата на по-ранен стадий на лечение, Проучване 301, е открито, рандомизирано проучване при пациенти (n = 1 102) с локално авансирал метастатичен рак на гърдата за изследване на ефикасността на монотерапия с ерибулин мезилат в сравнение с монотерапия с капецитабин по отношение на OS и PFS като ко-първична крайна точка. Пациентите са получавали преди това лечение с до три предхождащи схеми на химиотерапия, включващи и антрациклин, и таксан, и максимум две при напреднало заболяване, като процентът пациенти, получили 0, 1 или 2 предхождащи лечения с химиотерапия за метастатичен рак на гърдата, е съответно 20,0 %, 52,0 % или 27,2 %. HER2-статусът на пациентите е: 15,3 % позитивен, 68,5 % негативен и 16,2 % неизвестен, докато 25,8 % от пациентите са тройно негативни.

Проучване 301 – Обща преживяемост (ITT популация)



Преживяемостта без прогресия, определена чрез независима оценка, е подобна между ерибулин и капецитабин с медиани съответно 4,1 месеца спр. 4,2 месеца (HR 1,08; [95 % CI: 0,932; 1,250]). Честотата на обективен отговор, определена чрез независима оценка, също е подобна между ерибулин и капецитабин; 11,0 % (95 % CI: 8,5; 13,9) в групата на лечение с ерибулин и 11,5 % (95 % CI: 8,9; 14,5) в групата на лечение с капецитабин.

Общата преживяемост при пациентите сред HER2 негативни и HER2 позитивни пациенти в групата на лечение с ерибулин и контролната група в Проучване 305 и Проучване 301 е дадена по-долу:

Показател за ефикасност	Проучване 305 - Актуализирани данни за обща преживяемост - ITT популация			
	HER2 негативен		HER2 позитивен	
	Ерибулин мезилат (n = 373)	TPC (n = 192)	Ерибулин мезилат (n = 83)	TPC (n = 40)
Брой събития	285	151	66	37
Медиана (месеци)	13,4	10,5	11,8	8,9
Коефициент на риск (95 % CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-стойност (log rank)	0,106		0,015	

Показател за ефикасност	Проучване 301 - Обща преживяемост - ITT популация			
	HER2 негативен		HER2 позитивен	
	Ерибулин мезилат (n = 375)	Капецитабин (n = 380)	Ерибулин мезилат (n = 86)	Капецитабин (n = 83)
Брой събития	296	316	73	73
Медиана (месеци)	15,9	13,5	14,3	17,1
Коефициент на риск (95 % CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-стойност (log rank)	0,030		0,837	

Бележка: Съпътстваща анти-HER2 терапия не е включена в Проучване 305 и Проучване 301.

Липосарком

Ефикасността на ерибулин при липосарком е потвърдена от основното проучване на сарком фаза 3 (Проучване 309). Пациентите в това проучване (n = 452) имат локално рецидивиращ, неоперабилен и/или метастатичен сарком на меките тъкани от един от двата подвида – лейомиосарком или липосарком. Пациентите са получили лечение с най-малко две предхождащи схеми на химиотерапия, едната от които трябва да е била антрациклин (освен ако не е противопоказан).

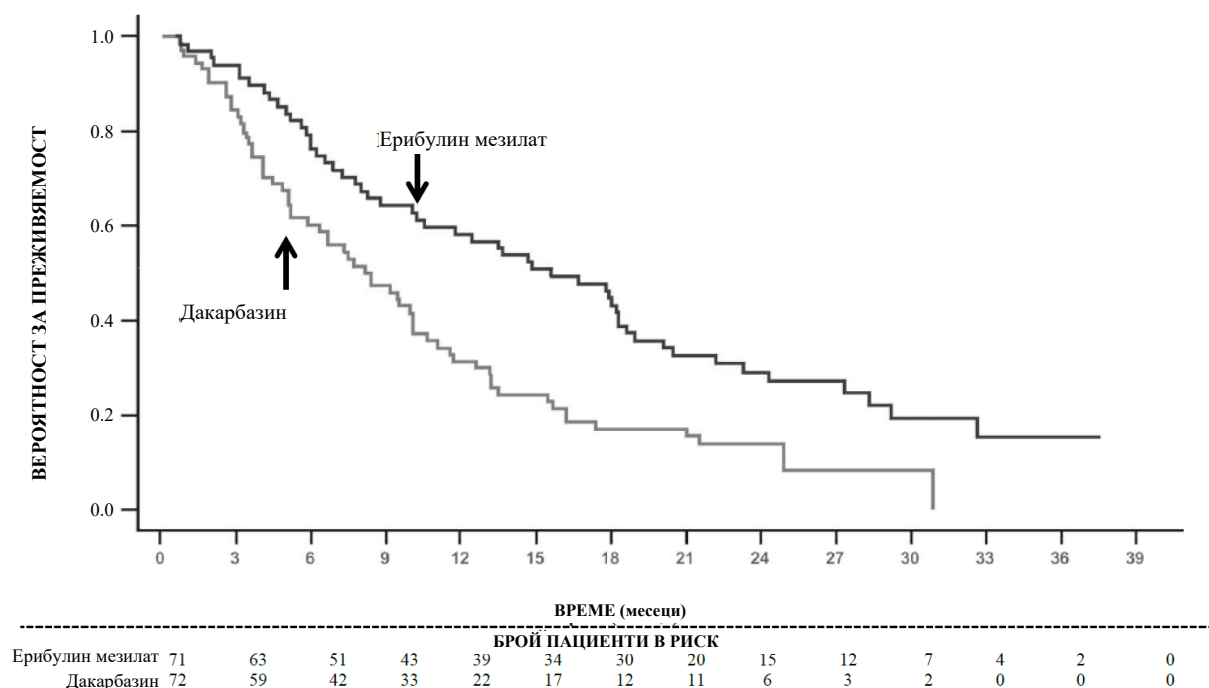
Пациентите трябва да са имали прогресия в рамките на 6 месеца от последната схема химиотерапия. Те са рандомизирани 1:1 да получават или ерибулин 1,23 mg/m² на дни 1 и 8 от 21-дневен цикъл, или дакарбазин 850 mg/m², 1 000 mg/m² или 1 200 mg/m² (дозата се определя от изследователя преди рандомизирането) на всеки 21 дни.

В Проучване 309 при пациентите, рандомизирани в рамото на лечение с ерибулин, се наблюдава статистически значимо подобрение в OS в сравнение с контролното рамо. Това означава 2-месечно подобрение на медианата на OS (13,5 месеца при пациентите, лекувани с ерибулин, спрямо 11,5 месеца при пациентите, лекувани с дакарбазин). Няма значима разлика в преживяемостта без прогресия или честотата на общ отговор между рамената на лечение в общата популация.

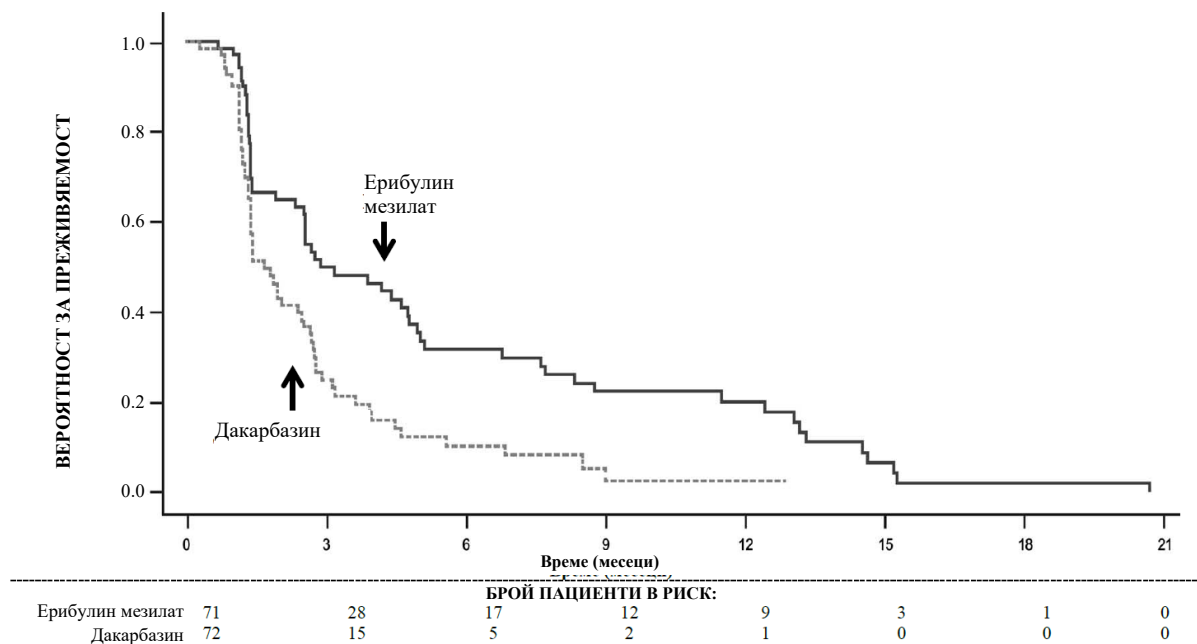
Лечебните ефекти на ерибулин са ограничени до пациентите с липосарком (45 % дедиференциран, 37 % миксоиден/кръглоклетъчен и 18 % плеоморфен в Проучване 309) на базата на предварително планирани подгрупови анализи на OS и PFS. Няма разлика в ефикасността между ерибулин и дакарбазин при пациентите с авансирал или метастатичен лейомиосарком.

	Проучване 309 Подгрупа с липосарком		Проучване 309 Подгрупа с лейомиосарком		Проучване 309 ITT популация	
	Ерибулин мезилат (n = 71)	Дакарбазин (n = 72)	Ерибулин мезилат (n = 157)	Дакарбазин (n = 152)	Ерибулин мезилат (n = 228)	Дакарбазин (n = 224)
Обща преживяемост						
Брой събития	52	63	124	118	176	181
Медиана (месеци)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Коефициент на риск (95 % CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Номинална p-стойност	0,0006		0,5730		0,0169	
Преживяемост без прогресия						
Брой събития	57	59	140	129	197	188
Медиана (месеци)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Коефициент на риск (95 % CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Номинална p-стойност	0,0015		0,5848		0,2287	

Проучване 309 - Обща преживяемост в подгрупата с липосарком



Проучване 309 – Преживяемост без прогресия в подгрупата с липосарком



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ ерибулин, във всички подгрупи на педиатричната популация при показанието рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ ерибулин, в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на рабдомиосарком и сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Фармакокинетиката на ерибулин се характеризира с фаза на бързо разпределение, последвана от фаза на продължително елиминиране със среден терминален полуживот приблизително 40 часа. Той има голям обем на разпределение (диапазон на средните стойности 43 до 114 l/m²).

Ерибулин се свързва слабо с плазмените протеини. Свързването на ерибулин (100-1 000 ng/ml) с плазмените протеини варира от 49 % до 65 % в човешката плазма.

Биотрансформация

Непромененият ерибулин е основното циркулиращо вещество в плазмата след приложение на ¹⁴C-маркиран ерибулин на пациенти. Концентрациите на метаболитите представляват < 0,6 % от изходното вещество, което потвърждава, че няма основни метаболити на ерибулин при хората.

Елиминиране

Ерибулин има нисък клирънс (диапазон на средните стойности 1,16 до 2,42 l/час/m²). Не се наблюдава значимо кумулиране на ерибулин при седмично приложение. Фармакокинетичните

свойства не са дозо- или времезависими в дозовия диапазон на ерибулин 0,22 до 3,53 mg/m².

Ерибулин се елиминира основно чрез билиарна екскреция. Транспортният протеин, участващ в екскрецията, понастоящем не е известен. Предклиничните проучвания *in vitro* показват, че ерибулин се транспортира чрез Pgp. Доказано е обаче, че при клинично значими концентрации ерибулин не е инхибитор на Pgp *in vitro*. Освен това, *in vivo*, съпътстващото приложение на кетоконазол, инхибитор на Pgp, няма никакъв ефект върху експозицията на ерибулин (AUC и C_{max}). *In vitro* проучвания показват също, че ерибулин не е субстрат на OCT1.

След приложение на ¹⁴C-маркиран ерибулин на пациенти приблизително 82 % от дозата се елиминира във фецеса, а 9 % в урината, което показва, че бъбречният клирънс не е значим път на елиминиране на ерибулин.

Непромененият ерибулин представлява по-голяма част от общата радиоактивност във фецеса и урината.

Чернодробно увреждане

Едно проучване оценява фармакокинетиката на ерибулин при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh; n = 7) и умерена (клас В по Child-Pugh; n = 4) степен на чернодробно увреждане поради чернодробни метастази. В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция (n = 6) експозицията на ерибулин нараства 1,8 пъти и 3 пъти при пациенти съответно с лека и умерена степен на чернодробно увреждане. Приложението на ерибулин при доза 0,97 mg/m² на пациенти с лека степен на чернодробно увреждане и 0,62 mg/m² на пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане води до малко по-висока експозиция отколкото след доза 1,23 mg/m² на пациенти с нормална чернодробна функция. Ерибулин не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Няма проучване при пациенти с чернодробно увреждане поради цироза (вж.точка 4.2).

Бъбречно увреждане

При някои пациенти с умерена или тежка степен на увреждане на бъбречна функция се наблюдава повишена експозиция на ерибулин, с висока вариабилност между участниците. Фармакокинетиката на ерибулин е оценена в едно проучване фаза 1 при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс: ≥ 80 ml/min; n = 6), умерена (30-50 ml/min; n = 7) или тежка (15-< 30 ml/min; n = 6) степен на бъбречно увреждане. Креатининовият клирънс е изчислен по формулата на Cockcroft-Gault. При пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане се наблюдава 1,5 пъти (90 % CI: 0,9-2,5) по-висока AUC_(0-inf), нормализирана спрямо приложената доза (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ерибулин не е мутагенен *in vitro* при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames). Ерибулин е позитивен при тест за мутагенност с миши лимфом и е кластогенен при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ерибулин.

С ерибулин не е провеждано проучване на ефектите върху фертилитета, но на базата на неклинични находки при проучвания при многократно прилагане, където тестикуларна токсичност се наблюдава както при плъхове (хипоцелуларност на семиниферния епител с хипоспермия/аспермия), така и при кучета, мъжкия фертилитет може да бъде компрометиран от лечение с ерибулин. Едно проучване за токсичност върху ембриофеталното развитие при плъхове потвърждава токсичността за развитието и тератогенния потенциал на ерибулин. Бременни женски плъхове са третирани с ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,009; 0,027; 0,088 и 0,133 mg/kg ерибулин, на гестационни дни 8, 10 и 12. Наблюдавано е свързано с дозата повишение на броя на резорбциите и понижено фетално тегло при дози ≥ 0,088 mg/kg и е

документирана повишена честота на малформации (липса на долна челюст, език, стомах и слезка) при 0,133 mg/kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол, безводен
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

2 години

Срок на годност в периода на използване

Доказана е химична и физична стабилност на неразредения разтвор в периода на използване в спринцовка за 4 часа при 25 °C и 24 часа при 2 °C - 8 °C.

Доказана е химична и физична стабилност на разредения разтвор в периода на използване за 72 часа при 2 °C - 8 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение в периода на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да се надвишават 24 часа при 2 °C - 8 °C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след първоначално отваряне или разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 4 ml от безцветно стъкло тип I с покрита с тефлон запушалка от бутилова гума и отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 2 ml разтвор.

Опаковката съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Mevluy е цитотоксичен, противораков лекарствен продукт и, както при всички други токсични съединения, с него трябва да се работи с повишено внимание. Препоръчва се използването на ръкавици, очила и защитно облекло. Ако кожата влезе в контакт с разтвора, той трябва

незабавно да се отмие старателно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, лигавиците трябва да се изплакнат обилно с вода. Mevlyq трябва да се приготвя и прилага само от персонал, подходящо обучен за работа с цитотоксични средства. Бременни жени от персонала не трябва да работят с Mevlyq.

Като се използва асептична техника, Mevlyq може да се разрежда до 100 ml с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. След приложение се препоръчва интравенозната система да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се гарантира приложението на цялата доза. Не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и не трябва да се разрежда в глюкоза 5 % инфузионен разтвор.

Ако за приложението на продукта използвате острие, вижте указанията, предоставени от производителя на изделието. Флаконите с Mevlyq имат запушалка 13 mm. Избраното изделие трябва да е съвместимо с малки запушалки за флакони.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1789/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 февруари 2024 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mevlyq 0,44 mg/ml инжекционен разтвор
ерибулин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон 2 ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,88 mg ерибулин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

безводен етанол, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон 2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧНО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1789/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

СТЪКЛЕН ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Mevlyq 0,44 mg/ml инжекционен разтвор
ерибулин
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,88 mg ерибулин в 2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Mevlyq 0,44 mg/ml инжекционен разтвор ерибулин (eribulin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Mevlyq и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Mevlyq
3. Как да използвате Mevlyq
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mevlyq
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Mevlyq и за какво се използва

Mevlyq съдържа активното вещество ерибулин и е противораково лекарство, което действа чрез спиране на растежа и разпространението на раковите клетки.

Той се използва при възрастни за локално напреднал или метастатичен рак на гърдата (рак на гърдата, който се е разпространил отвъд началния тумор), когато е била изпробвана поне един вид друга терапия, но тя е изчерпала ефекта си.

Използва се също при възрастни за напреднал или метастатичен липосарком (вид рак, който се появява от мастна тъкан), когато е изпробвана предхождаща терапия, но тя е изчерпала ефекта си.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Mevlyq

Не използвайте Mevlyq

- ако сте алергични към ерибулин мезилат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Mevlyq:

- ако имате чернодробни проблеми;
- ако имате повишена температура или инфекция;
- ако имате усещане за скованост, мравучкане, боцкане, чувствителност при докосване или мускулна слабост;
- ако имате сърдечни проблеми.

Ако получите някое от тези състояния, трябва да кажете на Вашият лекар, който може да пожелае да спре лечението или да намали дозата.

Деца и юноши

Mevlyq не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години с педиатричен сарком, тъй като все още не е известно колко добре действа при тази възрастова група.

Други лекарства и Mevlyq

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Mevlyq може да причини сериозни вродени дефекти и не трябва да се използва, ако сте бременна, освен ако не се прецени, че е категорично необходим, след обсъждане на всички рискове за Вас и бебето. Той може да причини също постоянни бъдещи проблеми с оплодителната способност при мъже, ако те го приемат, и те трябва да обсъдят това със своя лекар, преди да започнат лечение. Жените с детероден потенциал трябва да използват високо ефективна контрацепция по време на лечението с Mevlyq и за 7 месеца след това.

Mevlyq не трябва да се използва в периода на кърмене поради възможен риск за детето.

Мъжете с партньорки с детероден потенциал не трябва да зачеват дете, докато получават лечение с HALAVEN. Мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция, докато получават HALAVEN и за 4 месеца след това.

Шофиране и работа с машини

Mevlyq може да причини нежелани реакции като умора (много често) и замаяност (често). Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате уморени или замаяни.

Mevlyq съдържа алкохол (етанол) и натрий

Това лекарство съдържа 80 mg алкохол (етанол) във всеки флакон 2 ml. Количеството в една доза (5 ml) от този лекарствен продукт е еквивалентно на по-малко от 5 ml бира или 2 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всеки флакон 2 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Mevlyq

Mevlyq ще Ви бъде прилаган от квалифициран медицински специалист като инжекция във вена за период от 2 до 5 минути. Дозата, която ще получите, се основава на Вашата телесна повърхност (изразена в квадратни метри или m^2), която се изчислява според теглото и ръста Ви. Обичайната доза Mevlyq е $1,23 \text{ mg}/m^2$, но тя може да се коригира от Вашия лекар въз основа на резултатите от Вашите кръвни изследвания или други фактори. За да се гарантира, че е приложена цялата доза Mevlyq, се препоръчва след прилагане на Mevlyq вената да се промие с физиологичен разтвор.

Колко често ще Ви бъде прилаган Mevlyq?

Mevlyq обикновено се прилага на Дни 1 и 8 от всеки 21-дневен цикъл. Вашият лекар ще определи колко цикъла лечение трябва да получите. В зависимост от резултатите от Вашите кръвни изследвания лекарят може да отложи приложението на лекарството, докато кръвните изследвания се нормализират. Лекарят може също след това да реши да понижи дозата, която Ви се прилага.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някой от следните сериозни симптоми, трябва да спрете приема на Mevlyq и незабавно да потърсите медицинска помощ:

- Повишена температура със силно ускорен пулс, учестено повърхностно дишане, студена, бледа, лепкава кожа или петна по кожата и/или обърканост. Това може да са признаци на състояние, наречено сепсис – тежка и сериозна реакция към инфекция. Сепсисът е нечеста реакция (може да засегне до 1 на 100 души) и може да бъде животозастрашаващ и да доведе до смърт.
- Всяко затруднение на дишането или отичане на лицето, устата, езика или гърлото. Това може да са признаци на нечеста алергична реакция (може да засегне до 1 на 100 души).
- Сериозни кожни обриви с поява на мехури по кожата, устата, очите и половите органи. Това може да са признаци на заболяване, наречено синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза. Честотата на това заболяване е неизвестна, но то може да бъде животозастрашаващо.

Други нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Намаление на броя на белите или червените кръвни клетки
- Умора и слабост
- Гадене, повръщане, запек, диария
- Усещания за скованост, мравучкане и боцкане
- Повишена температура
- Загуба на апетит, загуба на тегло
- Затруднено дишане, кашлица
- Болки в ставите, мускулите и гърба
- Главоболие
- Косопад

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Намаление на броя на тромбоцитите (което може да доведе до образуване на синини или по-продължително кървене)
- Инфекция с повишена температура, пневмония, втрисане
- Ускорена сърдечна честота, зачервяване
- Световъртеж, замаяност
- Повишено сълзене, конюнктивит (зачервяване и възпаление на повърхността на окото), кървене от носа
- Дехидратация, сухота в устата, херпес на устата, орална кандидоза, лошо храносмилане, киселини, болки или подуване на корема
- Оток на меките тъкани, болки (по-специално в гръдния кош, болки в гърба и костите), мускулни спазми или слабост
- Инфекции на устата, дихателните пътища и пикочните пътища, болка при уриниране
- Възпалено гърло, възпаление или секрет от носа, грипopodobни симптоми, болка в гърлото
- Отклонения във функционалните чернодробни показатели, променено ниво на захарта, билирубина, фосфатите, калия, магнезия или калция в кръвта
- Безсъние, депресия, променен вкус
- Обрив, сърбеж, проблеми с ноктите, суха или зачервена кожа
- Засилено потене (включително нощно изпотяване)
- Шум в ушите
- Кръвни съсиреци в белите дробове
- Херпес зостер

- Отичане на кожата и изтръпване на ръцете и ходилата

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Кръвни съсиреци
- Абнормни резултати от чернодробните функционални тестове (хепатотоксичност)
- Бъбречна недостатъчност, кръв или белтък в урината
- Широко разпространено възпаление на белите дробове, което може да доведе до образуване на съединителна тъкан
- Възпаление на панкреаса
- Язви в устата

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Сериозно нарушение на кръвосъсирването, водещо до образуване на множество кръвни съсиреци и вътрешно кървене.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mevlyq

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:” Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Ако Mevlyq е разреден за инфузия, той трябва да се съхранява при 2 °C - 8 °C за не повече от 72 часа.

Ако Mevlyq като неразреден разтвор е прехвърлен в спринцовка, той трябва да се съхранява при 25 °C за не повече от 4 часа или при 2 °C - 8 °C за не повече от 24 часа.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение в периода на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да се надвишават 24 часа при 2 °C - 8 °C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mevlyq

- Активно вещество: ерибулин. Всеки флакон съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,88 mg ерибулин в 2 ml разтвор.
- Други съставки: безводен етанол, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и натриев хидроксид (за корекция на pH). Вижте точка 2 „Mevlyq

съдържа алкохол (етанол) и натрий“.

Как изглежда Mevlyq и какво съдържа опаковката

Mevlyq е бистър, безцветен воден разтвор, предлаган в стъклени флакони, съдържащи 2 ml инжекционен разтвор. Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.