

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mevlyq 0,44 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 0,5 mg μεσυλικής εριβουλίνης ισοδύναμη με 0,44 mg εριβουλίνης.
Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει μεσυλική εριβουλίνη ισοδύναμη με 0,88 mg εριβουλίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε ml του ενέσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg αιθανόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές, άχρωμο υδατικό διάλυμα με pH 6,0-9,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Mevlyq ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έχει εξελιχθεί μετά από τουλάχιστον ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα για προχωρημένη νόσο (βλ. παράγραφο 5.1). Η προηγούμενη θεραπεία πρέπει να συμπεριελάμβανε μία ανθρακυκλίνη και μία ταξάνη, είτε στη επικουρική θεραπεία είτε στη μεταστατική νόσο, εκτός αν οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι για αυτές τις αγωγές.

Το Mevlyq ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο λιποσάρκωμα οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία που περιείχε ανθρακυκλίνη (εκτός εάν ήταν ακατάλληλη) για προχωρημένη ή μεταστατική νόσο (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Mevlyq πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ειδικό ιατρό πεπειραμένο στην κατάλληλη χρήση αντικαρκινικής θεραπείας. Πρέπει να χορηγείται από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της εριβουλίνης ως έτοιμο προς χρήση διάλυμα είναι 1,23 mg/m² η οποία πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 2 έως 5 λεπτών την Ημέρα 1 και 8 κάθε κύκλου διάρκειας 21 ημερών.

Παρακαλείστε όπως σημειώσετε:

Η συνιστώμενη δόση αναφέρεται στη βάση της δραστικής ουσίας (εριβουλίνη). Ο υπολογισμός της ατομικής δόσης προς χορήγηση σε ένα ασθενή πρέπει να βασίζεται στην περιεκτικότητα του έτοιμου προς χρήση διαλύματος που περιέχει 0,44 mg/ml εριβουλίνης και τη σύσταση δόσης 1,23 mg/m². Οι συστάσεις μείωσης της δόσης που παρουσιάζονται παρακάτω παρουσιάζονται επίσης ως η δόση της εριβουλίνης προς χορήγηση που βασίζεται στην περιεκτικότητα του έτοιμου προς χρήση διαλύματος.

Στις βασικές δοκιμές, τις αντίστοιχες δημοσιεύσεις και σε ορισμένες άλλες περιοχές, π.χ. τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ελβετία, η συνιστώμενη δόση βασίζεται στη μορφή του άλατος

(μεσυλική εριβουλίνη).

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ναυτία ή έμετο. Πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιεμετικής προφυλακτικής αγωγής που να περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή.

Καθυστερήσεις της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Η χορήγηση του Mevlyq την Ημέρα 1 ή την Ημέρα 8 πρέπει να καθυστερήσει για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Αιμοπετάλια $< 75 \times 10^9/l$
- Μη αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού 3 ή 4.

Μείωση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Συστάσεις μείωσης της δόσης για επαναθεραπεία επιδεικνύονται στον παρακάτω πίνακα.

Συστάσεις μείωσης της δόσης

Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από προηγούμενη χορήγηση Mevlyq	Συνιστώμενη δόση της εριβουλίνης
Αιματολογική	
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ διάρκειας μεγαλύτερης από 7 ημέρες	0,97 mg/m ²
Ουδετεροπενία με ANC $< 1 \times 10^9/l$ που επιπλέκεται από πυρετό ή λοίμωξη	
Θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων $< 25 \times 10^9/l$	
Θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$ που επιπλέκεται από αιμορραγία ή που απαιτεί μετάγγιση αίματος ή αιμοπεταλίων	
Μη αιματολογική	
Οποιαδήποτε Βαθμού 3 ή 4 κατά τον προηγούμενο κύκλο	
Επανεμφάνιση τυχόν αιματολογικών ή μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως προσδιορίζεται ανωτέρω	
Παρά τη μείωση σε 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Παρά τη μείωση σε 0,62 mg/m ²	Εξετάστε διακοπή της θεραπείας

Η δόση της εριβουλίνης δεν πρέπει να αυξάνεται κλιμακωτά εκ νέου μετά τη μείωσή της.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας λόγω των μεταστάσεων

Η συνιστώμενη δόση της εριβουλίνης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) είναι 0,97 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 2 έως 5 λεπτών την Ημέρα 1 και 8 ενός κύκλου διάρκειας 21 ημερών. Η συνιστώμενη δόση της εριβουλίνης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) είναι 0,62 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 2 έως 5 λεπτών την Ημέρα 1 και 8 ενός κύκλου διάρκειας 21 ημερών.

Η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) δεν έχει μελετηθεί αλλά αναμένεται ότι μια εντονότερη μείωση της δόσης είναι απαραίτητη εάν η εριβουλίνη χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας λόγω κίρρωσης

Αυτή η ομάδα ασθενών δεν έχει μελετηθεί. Οι παραπάνω δόσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ήπια και μέτρια δυσλειτουργία, αλλά συνιστάται στενή παρακολούθηση καθώς οι δόσεις μπορεί να χρειαστούν αναπροσαρμογή.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ορισμένοι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή μείωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση της εριβουλίνης και μπορεί να χρειαστούν μείωση της δόσης. Για όλους τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται προσοχή και στενή παρακολούθηση ασφάλειας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν συνιστώνται ειδικές προσαρμογές στη δόση βάσει της ηλικίας του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Menlyq σε παιδιά και εφήβους για την ένδειξη του καρκίνου του μαστού.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Menlyq σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί στο σάρκωμα μαλακών μορίων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Menlyq προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

Η δόση μπορεί να αραιωθεί σε έως και 100 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Δεν πρέπει να αραιώνεται σε διάλυμα προς έγχυση γλυκόζης 5%. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. Πριν από τη χορήγηση πρέπει να διασφαλίζεται καλή περιφερική φλεβική προσπέλαση ή μια ανοικτή κεντρική γραμμή. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η μεσυλική εριβουλίνη είναι φλυκταινογόνος ή ερεθιστική. Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική. Για πληροφορίες σχετικά με τον χειρισμό των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Θηλασμός

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογία

Η μυελοκαταστολή είναι δόσοεξαρτώμενη και εκδηλώνεται κυρίως ως ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε όλους τους ασθενείς πριν από κάθε δόση της εριβουλίνης πρέπει να διενεργείται παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος. Η θεραπεία με εριβουλίνη πρέπει να ξεκινά μόνο σε ασθενείς με τιμές ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και τιμές αιμοπεταλίων $> 100 \times 10^9/l$.

Εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίστηκε στο < 5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εριβουλίνη. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία, σοβαρή ουδετεροπενία ή θρομβοπενία πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με τις συστάσεις στην παράγραφο 4.2.

Ασθενείς με αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $> 3 \times$ το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 και εμπύρετης ουδετεροπενίας. Παρόλο που τα στοιχεία είναι περιορισμένα, οι ασθενείς με χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ ULN έχουν επίσης υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 και εμπύρετης ουδετεροπενίας.

Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά εμπύρετης ουδετεροπενίας, ουδετεροπενικής σηψαιμίας,

σηψαιμίας και σηπτικής καταπληξίας.

Η σοβαρή ουδετεροπενία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση του παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) ή ισοδύναμου κατά την κρίση του ιατρού σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές (βλ. παράγραφο 5.1).

Περιφερική νευροπάθεια

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία κινητικής και αισθητικής περιφερικής νευροπάθειας. Η ανάπτυξη σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί καθυστέρηση ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Στις κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια Βαθμού μεγαλύτερου από 2 αποκλείστηκαν. Ωστόσο, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια Βαθμού 1 ή 2 δεν ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν νέα συμπτώματα ή συμπτώματα επιδείνωσης από εκείνους που συμμετείχαν στη μελέτη χωρίς τη νόσο.

Παράταση του διαστήματος QT

Σε μία μη ελεγχόμενη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη ΗΚΓ σε 26 ασθενείς, παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT την Ημέρα 8, ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση της εριβουλίνης, με καμία παρατηρηθείσα παράταση του διαστήματος QT την Ημέρα 1. Συνιστάται παρακολούθηση ΗΚΓ εάν η θεραπεία ξεκινά σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες, ή ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, συμπεριλαμβανομένων των αντιαρρυθμικών κατηγορίας Ia και III, και ανωμαλίες ηλεκτρολυτών. Η υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία ή η υπομαγνησιαιμία πρέπει να διορθωθούν πριν την έναρξη της θεραπείας με Menlyq και οι ηλεκτρολύτες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εριβουλίνη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT διαστήματος.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 80 mg αλκοόλης (αιθανόλη) σε κάθε φιαλίδιο των 2 ml. Η ποσότητα ανά δόση (5 ml) αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος είναι ισοδύναμη με λιγότερο από 5 ml μπύρας ή 2 ml κρασιού.

Η μικρή ποσότητα της αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα έχει αξιοσημείωτες επιδράσεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε φιαλίδιο των 2 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η εριβουλίνη απεκκρίνεται κυρίως (έως και 70%) με χολική απέκκριση. Ο πρωτεϊνικός μεταφορέας που συμμετέχει σε αυτήν τη διαδικασία είναι άγνωστος. Η εριβουλίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP), των οργανικών ανιόντων (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), των πρωτεϊνών ανθεκτικών σε πολλά φάρμακα (MRP2, MRP4) και της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP).

Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου με αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4. Η έκθεση της εριβουλίνης (AUC και C_{max}) παρέμεινε ανεπηρέαστη από την κετοконаζόλη, έναν αναστολέα του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp), και τη ριφαμπικίνη, έναν επαγωγέα του CYP3A4.

Επιδράσεις της εριβουλίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Τα δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η εριβουλίνη αποτελεί έναν ήπιο αναστολέα του σημαντικού

ενζύμου μεταβολισμού των φαρμάκων CYP3A4. Δεδομένα *in vivo* δεν είναι διαθέσιμα. Η συγχρόνηση με ουσίες που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος κι οι οποίες αποβάλλονται κυρίως μέσω μεταβολισμού από το CYP3A4 (π.χ. αλφαιτανίλη, κυκλοσπορίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους) πρέπει να γίνεται με προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση για ανεπιθύμητα συμβάντα.

Η εριβουλίνη δεν αναστέλλει τα CYP ένζυμα CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1 στις σχετικές κλινικές συγκεντρώσεις.

Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, η εριβουλίνη δεν ανέστειλε τη μεσολαβούμενη μέσω μεταφορέα δραστηριότητα των BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 και OATP1B3.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του eribulin σε έγκυο γυναίκα. Το eribulin είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνος σε αρουραίους. Το Menlyq δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς αναγκαίο και μετά από μια προσεκτική εξέταση των αναγκών της μητέρας και του κινδύνου για το έμβρυο.

Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να συνιστάται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν Menlyq και πρέπει να χρησιμοποιούν άκρως αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Menlyq και για 7 μήνες μετά τη θεραπεία.

Στους άνδρες με γυναίκες συντρόφους αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να συνιστάται να μην κάνουν παιδί ενώ λαμβάνουν Menlyq και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Menlyq και για 4 μήνες μετά τη θεραπεία.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το eribulin /οι μεταβολίτες απεκκρίνεται (-ονται) στο ανθρώπινο ή το ζωικό μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/ βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί και συνεπώς το Menlyq δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Τοξικότητα των όρχεων έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους και σκύλους (βλ. παράγραφο 5.3). Οι άρρενες ασθενείς πρέπει να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με τη συντήρηση του σπέρματος πριν από τη θεραπεία λόγω της πιθανότητας μόνιμης στειρότητας μετά από τη θεραπεία με Menlyq.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Menlyq μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση και ζάλη που μπορεί να οδηγήσουν σε μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα εάν νιώθουν κουρασμένοι ή ζαλισμένοι.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικά με την εριβουλίνη είναι η καταστολή του μυελού των οστών η οποία εκδηλώνεται ως ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία με συνοδούς λοιμώξεις. Αναφέρθηκε επίσης η νέα εκδήλωση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας περιφερικής νευροπάθειας. Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν αναφερθεί κι οι γαστρεντερικές τοξικότητες που εκδηλώνονται ως ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα και

στοματίτιδα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την κόπωση, την αλωπεκία, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα, τη σηψαιμία και το σύνδρομο μυοσκελετικού πόνου.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Εκτός και εάν αναφέρεται διαφορετικά, ο πίνακας δείχνει τα ποσοστά επίπτωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και σάρκωμα μαλακών μοριών που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση σε μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Όπου οι αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκαν, παρατίθενται η πραγματική συνολική συχνότητα και η συχνότητα των αντιδράσεων Βαθμού 3 ή 4.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες – όλοι οι Βαθμοί			
	Πολύ συχνές (Συχνότητα %)	Συχνές (Συχνότητα %)	Όχι συχνές (Συχνότητα %)	Σπάνιες ή μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (8,5%) (B3/4: 0,7%) Πνευμονία (1,6%) (B3/4: 1,0%) Καντιντίαση του στόματος Στοματικός έρπης Λοίμωξη της άνωτερης αναπνευστικής οδού ΡΙνοφαρυγγίτιδα ΡΙνίτιδα Έρπης ζωστήρας	Σηψαιμία (0,5%) (B3/4: 0,5%) ^a Ουδετεροπενική σηψαιμία (0,2%) (B3/4: 0,2%) ^a Σηπτική καταπληξία (0,2%) (B3/4: 0,2%) ^a	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (53,6%) (B3/4: 46,0%) Λευκοπενία (27,9%) (B3/4: 17,0%) Αναιμία (21,8%) (B3/4: 3,0%)	Λεμφοπενία (5,7%) (B3/4: 2,1%) Εμύρρητη ουδετεροπενία (4,5%) (B3/4: 4,4%) ^a Θρομβοπενία (4,2%) (B3/4: 0,7%)		* Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ^β
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη (22,5%) (B3/4: 0,7%) ^δ	Υποκαλιαιμία (6,8%) (B3/4: 2,0%) Υπομαγνησιαμία (2,8%) (B3/4: 0,3%) Αφυδάτωση (2,8%) (B3/4: 0,5%) ^δ Υπεργλυκαιμία Υποφωσφαταιμία Υπασβεσταιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία Κατάθλιψη		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια ^γ (35,9%) (B3/4:	Δυσγευσία Ζάλη (9,0%) (B3/4: 0,4%) ^δ		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες – όλοι οι Βαθμοί			
	Πολύ συχνές (Συχνότητα %)	Συχνές (Συχνότητα %)	Όχι συχνές (Συχνότητα %)	Σπάνιες ή μη γνωστές
	7,3%) Κεφαλαλγία (17,5%) (B3/4: 0,7%)	Υπαισθησία Λήθαργος Νευροτοξικότητα		
Διαταραχές του οφθαλμού		Δακρύρροια αυξημένη (5,8%) (B3/4: 0,1%) ^δ Επιπεφυκίτιδα		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ήλιγγος Εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία		
Αγγειακές διαταραχές		Εξάψεις Πνευμονική εμβολή (1,3%) (B3/4: 1,1%) ^α	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια (15,2%) ^α (B3/4: 3,5%) ^α Βήχας (15,0%) (B3/4: 0,5%) ^δ	Στοματοφαρυγγικό άλγος Επίσταξη Ρινόρροια	Διάμεση πνευμονοπάθεια (0,2%) (B3/4: 0,1%)	
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία (35,7%) (B3/4: 1,1%) ^δ Δυσκοιλιότητα (22,3%) (B3/4: 0,7%) ^δ Διάρροια (18,7%) (B3/4: 0,8%) Έμετος (18,1%) (B3/4: 1,0%)	Κοιλιακό άλγος Στοματίτιδα (11,1%) (B3/4: 1,0%) ^δ Ξηροστομία Δυσπεψία (6,5%) (B3/4: 0,3%) ^δ Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Διάταση της κοιλίας	Εξέλκωση στόματος Παγκρεατίτιδα	
Ηπατοχολικές διαταραχές		Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (7,7%) (B3/4: 1,4%) ^δ Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (7,6%) (B3/4: 1,9%) ^δ Αυξημένη γάμμα γλουταμυλτρανσφερά ση (1,7%) (B3/4: 0,9%) ^δ Υπερχολερυθριναιμία (1,4%) (B3/4: 0,4%)	Ηπατοτοξικότητα (0,8%) (B3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα (4,9%) (G3/4: 0,1%) Κνησμός (3,9%) (B3/4: 0,1%) ^δ Διαταραχή ονύχων Νυκτερινοί ιδρώτες Ξηροδερμία Ερύθημα Υπερίδρωση Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία	Αγγειοοίδημα	^{**} Σύνδρομο Stevens- Johnson/ Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^β

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες – όλοι οι Βαθμοί			
	Πολύ συχνές (Συχνότητα %)	Συχνές (Συχνότητα %)	Όχι συχνές (Συχνότητα %)	Σπάνιες ή μη γνωστές
		(1,0%) (G3/4: 0,1%) ^δ		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία και μυαλγία (20,4%) (B3/4: 1,0%) Πόνος σε ράχη (12,8%) (B3/4: 1,5%) Άλγος σε άκρο (10,0%) (B3/4: 0,7%) ^δ	Οστικό άλγος (6,7%) (B3/4: 1,2%) Μυϊκοί σπασμοί (5,3%) (B3/4: 0,1%) ^δ Μυοσκελετικό άλγος Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα Μυϊκή αδυναμία		
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος		Δυσουρία	Αιματουρία Πρωτεϊνουρία Νεφρική ανεπάρκεια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση/Εξασθένιση (53,2%) (B3/4: 7,7%) Πυρεξία (21,8%) (B3/4: 0,7%)	Φλεγμονή βλεννογόνου (6,4%) (B3/4: 0,9%) ^δ Περιφερικό οίδημα Άλγος Ρίγη Θωρακικό άλγος Γριπώδης συνδρομή		
Διερευνήσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο (11,4%) (B3/4: 0,4%) ^δ			

α. Περιλαμβάνει συμβάντα Βαθμού 5

β. Από αυθόρμητες αναφορές

γ. Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της περιφερικής νευροπάθειας, της κινητικής περιφερικής νευροπάθειας, της πολυνευροπάθειας, της παραισθησίας, της περιφερικής αισθητηριακής νευροπάθειας, της αισθητικοκινητικής περιφερικής νευροπάθειας και της απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας

δ. Κανένα συμβάν Βαθμού 4

*. Σπάνιες

**. Μη γνωστή συχνότητα

Συνολικά, τα προφίλ ασφάλειας σε πληθυσμούς ασθενών με καρκίνο του μαστού και σάρκωμα μαλακών μορίων ήταν παρόμοια.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουδετεροπενία

Η ουδετεροπενία που παρατηρήθηκε ήταν αναστρέψιμη και μη αθροιστική, ο μέσος χρόνος για το ναδίρ ήταν 13 ημέρες και ο μέσος χρόνος ανάκαμψης από σοβαρή ουδετεροπενία ($< 0,5 \times 10^9/l$) ήταν 8 ημέρες.

Αριθμοί ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$ που διαρκούν για περισσότερο από 7 ημέρες παρουσιάστηκαν στο 13% των ασθενών με καρκίνο του μαστού που έλαβαν θεραπεία με εριβουλίνη στη μελέτη EMBRACE.

Ουδετεροπενία αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη θεραπεία (TEAE) σε 151/404 (37,4% για όλους τους βαθμούς) στον πληθυσμό του σαρκόματος, σε σύγκριση με 902/1.559 (57,9% για όλους τους βαθμούς) στον πληθυσμό του καρκίνου του μαστού. Οι συχνότητες των συνδυασμένων ομαδοποιημένων TEAE και των διαταραχών ουδετεροφίλων σε εργαστηριακές εξετάσεις ήταν 307/404 (76,0%) και 1.314/1.559 (84,3%), αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 12,0 εβδομάδες για ασθενείς με σάρκωμα και 15,9 εβδομάδες για ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά εμπύρετης ουδετεροπενίας, ουδετεροπενικής σηψαιμίας,

σηψαιμίας και σηπτικής καταπληξίας. Εκ των 1.963 ασθενών με καρκίνο του μαστού και σάρκωμα μαλακών μορίων που έλαβαν εριβουλίνη στη συνιστώμενη δόση σε κλινικές δοκιμές, υπήρξε ένα θανατηφόρο συμβάν τόσο για την ουδετεροπενική σηψαιμία (0,1%) όσο και την εμπύρετη ουδετεροπενία (0,1%). Επιπλέον, υπήρξαν 3 θανατηφόρα συμβάντα σηψαιμίας (0,2%) και ένα σηπτικής καταπληξίας (0,1%).

Η σοβαρή ουδετεροπενία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση του G-CSF ή ισοδύναμου κατά την κρίση του ιατρού σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Το 18% και το 13% των ασθενών υπό αγωγή με εριβουλίνη έλαβαν G-CSF σε δύο Φάσης 3 μελέτες καρκίνου του μαστού (Μελέτες 305 και 301, αντίστοιχα). Στη Φάσης 3 μελέτη σαρκώματος (Μελέτη 309), το 26% των ασθενών υπό αγωγή με εριβουλίνη έλαβε G-CSF.

Η ουδετεροπενία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό < 1% των ασθενών που λάμβαναν εριβουλίνη.

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, συνήθως σε συνδυασμό με ουδετεροπενία και/ή σηψαιμία.

Περιφερική νευροπάθεια

Στους 1.559 ασθενείς με καρκίνο του μαστού η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, που είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας με εριβουλίνη, ήταν η περιφερική νευροπάθεια (3,4%). Ο διάμεσος χρόνος για την περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 2 ήταν 12,6 εβδομάδες (μετά από 4 κύκλους). Εκ των 404 ασθενών με σάρκωμα, 2 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με εριβουλίνη λόγω περιφερικής νευροπάθειας. Ο διάμεσος χρόνος για την περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 2 ήταν 18,4 εβδομάδες.

Ανάπτυξη περιφερικής νευροπάθειας Βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκε στο 7,4% των ασθενών με καρκίνο του μαστού και το 3,5% των ασθενών με σάρκωμα. Στις κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια ήταν το ίδιο πιθανό να αναπτύξουν νέα συμπτώματα ή συμπτώματα επιδείνωσης με εκείνους που συμμετείχαν στη μελέτη χωρίς τη νόσο.

Στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού με προϋπάρχουσα περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 1 ή 2 η συχνότητα εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας Βαθμού 3 η οποία εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 14%.

Ηπατοτοξικότητα

Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων έχουν αναφερθεί κατά την έναρξη της θεραπείας με εριβουλίνη σε ορισμένους ασθενείς με φυσιολογικά/μη φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα πριν από τη θεραπεία με εριβουλίνη. Στην πλειοψηφία των εν λόγω ασθενών η αύξηση αυτή εμφανίστηκε σε πρώιμο στάδιο της θεραπείας με εριβουλίνη στους κύκλους 1–2 και παρόλο που θεωρείτο ότι επρόκειτο για ένα φαινόμενο προσαρμογής του ήπατος στη θεραπεία με εριβουλίνη κι όχι για ένα σημείο σημαντικής τοξικότητάς του, στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών έχει αναφερθεί και ηπατοτοξικότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στις μελέτες 1.559 ασθενών με καρκίνο του μαστού που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση εριβουλίνης, 283 ασθενείς (18,2%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Στον πληθυσμό 404 ασθενών με σάρκωμα, 90 ασθενείς (22,3%) που έλαβαν θεραπεία με εριβουλίνη ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Το προφίλ ασφάλειας της εριβουλίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) ήταν παρόμοιο με εκείνο των ασθενών ηλικίας < 65 ετών, εκτός από την εξασθένιση/κόπωση που παρουσίασαν αυξητική τάση με την ηλικία. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τον πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ALT ή AST > 3 x ULN παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 και εμπύρετης ουδετεροπενίας. Παρόλο που τα στοιχεία είναι περιορισμένα, οι ασθενείς με χολερυθρίνη > 1,5 x ULN έχουν επίσης υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 και εμπύρετης ουδετεροπενίας (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ένα περιστατικό υπερδοσολογίας ο ασθενής έλαβε ακούσια 7,6 mg εριβουλίνης (περίπου 4 φορές περισσότερο από την προγραμματισμένη δόση) και επακόλουθα ανέπτυξε μια αντίδραση υπερευαισθησίας (Βαθμού 3) την Ημέρα 3 και ουδετεροπενία (Βαθμού 3) την Ημέρα 7. Και οι δύο ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με υποστηρικτική φροντίδα.

Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με εριβουλίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η διαχείριση της υπερδοσολογίας πρέπει να περιλαμβάνει υποστηρικτικές ιατρικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των κλινικών εκδηλώσεων που παρουσιάζονται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX41

Η μεσυλική εριβουλίνη είναι ένας αναστολέας της δυναμικής ισορροπίας των μικροσωληνίσκων που ανήκει στην κατηγορία των αντινεοπλασματικών παραγόντων του halichondrin. Είναι ένα δομικά απλουστευμένο συνθετικό ανάλογο του halichondrin B, ενός φυσικού προϊόντος που απομονώθηκε από το θαλάσσιο σπόγγο *Halichondria okadai*.

Η εριβουλίνη αναστέλλει τη φάση ανάπτυξης των μικροσωληνίσκων, χωρίς να επηρεάζει τη φάση της βράχυνσης, και δεσμεύει την τουμουλίνη σε μη παραγωγικά συσσωματώματα. Η εριβουλίνη ασκεί τις επιδράσεις της μέσω ενός αντιμιτωτικού μηχανισμού που βασίζεται στην τουμουλίνη ο οποίος οδηγεί σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου στην φάση G₂/M, σε διαταραχή των μιτωτικών ατράκτων και τελικά σε αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο μετά από παρατεταμένη και μη αναστρέψιμη μιτωτική παρεμπόδιση.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Καρκίνος του μαστού

Η αποτελεσματικότητα της μεσυλικής εριβουλίνης στον καρκίνο του μαστού υποστηρίζεται κυρίως από δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες Φάσης 3.

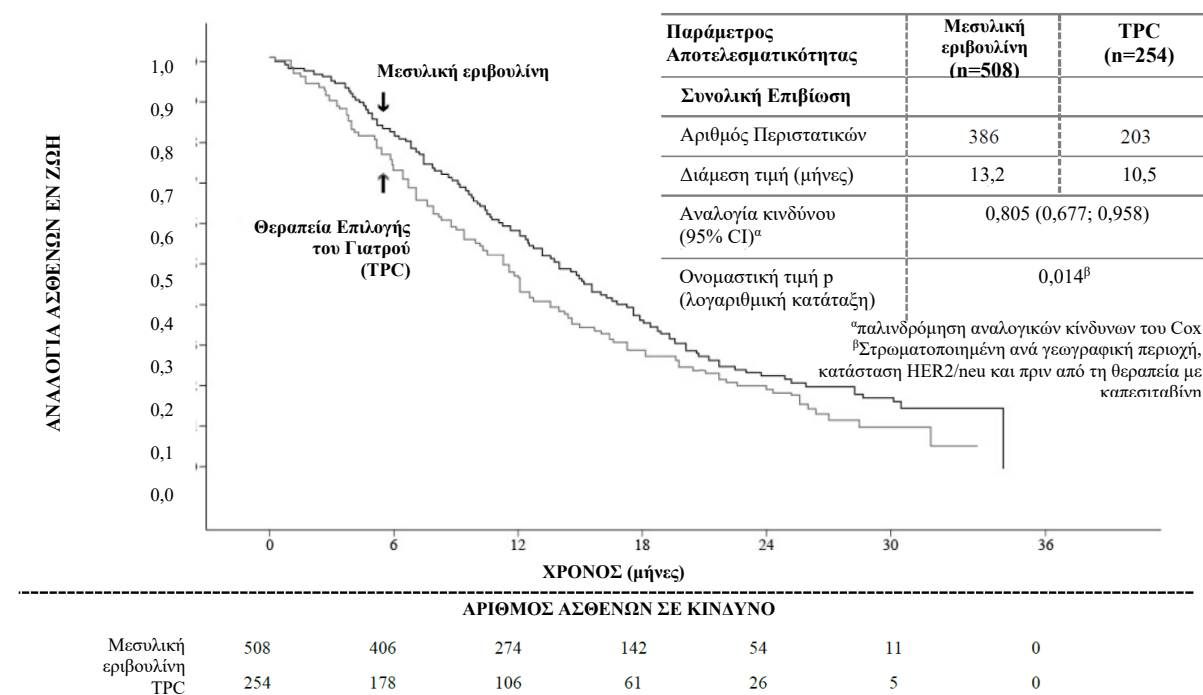
Οι 762 ασθενείς, στη βασική μελέτη Φάσης 3 EMBRACE (Μελέτη 305), είχαν τοπικό υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού και είχαν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον δύο έως και κατά μέγιστο πέντε χημειοθεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης μίας ανθρακυκλίνης και μίας ταξάνης (εκτός σε περίπτωση αντένδειξης). Η νόσος πρέπει να είχε εξελιχθεί εντός 6 μηνών

από το τελευταίο χημειοθεραπευτικό σχήμα των ασθενών. Η κατάσταση HER2 των ασθενών ήταν: 16,1% θετική, 74,2% αρνητική και 9,7% άγνωστη, ενώ στο 18,9% των ασθενών ήταν τριπλά αρνητική. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε θεραπεία με μεσυλική εριβουλίνη ή θεραπεία επιλογής του ιατρού (TPC), που συνίστατο σε 97% χημειοθεραπεία (26% βινορελβίνη, 18% γεμισιταβίνη, 18% καπεσιταβίνη, 16% ταξάνη, 9% ανθρακυκλίνη, 10% άλλη χημειοθεραπεία), ή 3% ορμονική θεραπεία.

Η μελέτη πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο της με αποτέλεσμα συνολικής επιβίωσης (OS) που ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερο στην ομάδα εριβουλίνης σε σύγκριση με την ομάδα TPC στο 55% των περιστατικών.

Αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε με μια ενημερωμένη ανάλυση συνολικής επιβίωσης που διεξήχθη στο 77% των περιστατικών.

Μελέτη 305 - Ενημερωμένη Συνολική Επιβίωση (στον πληθυσμό ITT)



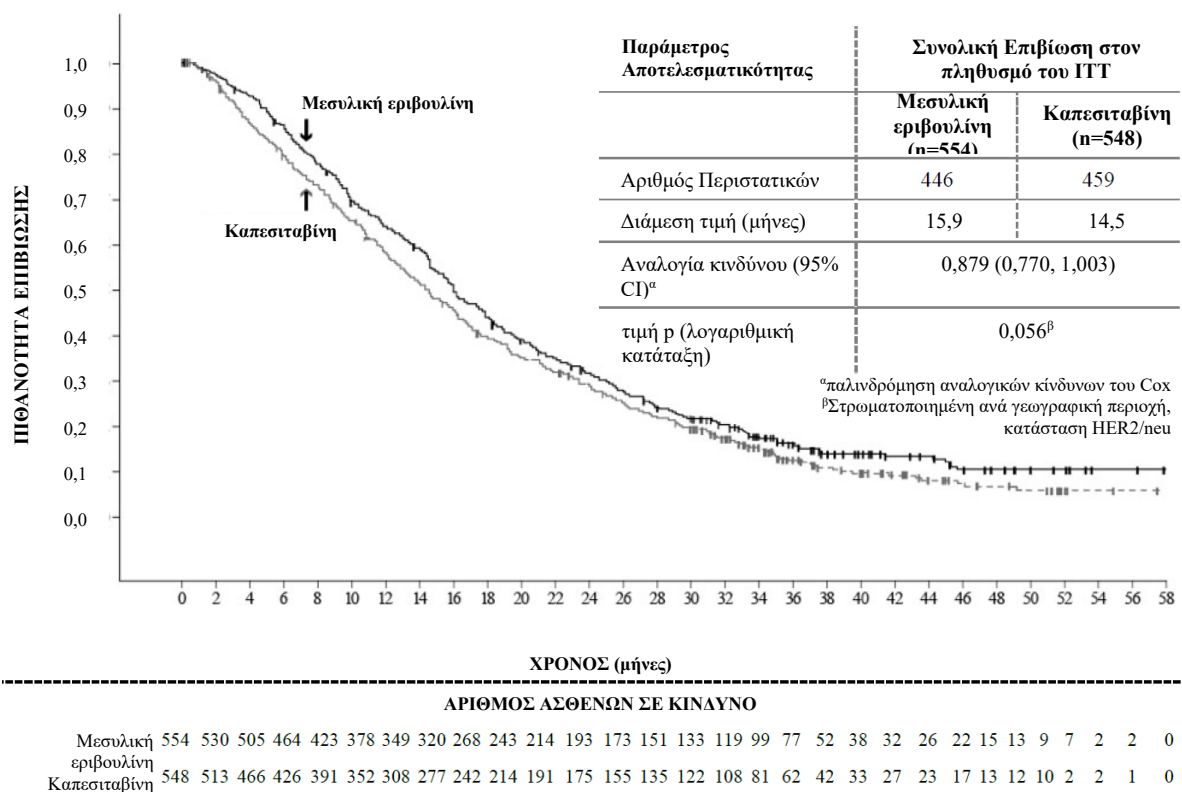
Κατά την ανεξάρτητη αξιολόγηση, η διάμεση τιμή επιβίωσης ελεύθερης επιδείνωσης (PFS) ήταν 3,7 μήνες για την εριβουλίνη συγκριτικά με 2,2 μήνες του σκέλους TPC (αναλογία κινδύνου HR 0,865, 95% CI: 0,714, 1,048, p=0,137). Στους ανταποκρινόμενους αξιολογήσιμους ασθενείς, ο αντικειμενικός βαθμός ανταπόκρισης σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST ήταν 12,2% (95% CI: 9,4%, 15,5%) κατά την ανεξάρτητη αξιολόγηση του σκέλους εριβουλίνης συγκριτικά με το 4,7% (95% CI: 2,3%, 8,4%) του σκέλους TPC.

Η θετική επίδραση στη OS παρατηρήθηκε τόσο στις μη ανταποκρινόμενες στην ταξάνη ομάδες ασθενών όσο και τις ανταποκρινόμενες στην ταξάνη ομάδες ασθενών. Στην ενημέρωση του OS, η HR για την ομάδα της εριβουλίνης έναντι της ομάδας TPC ήταν κατά 0,90 (95% CI 0,71, 1,14) υπέρ της εριβουλίνης για τους μη ανταποκρινόμενους στην ταξάνη ασθενείς και κατά 0,73 (95% CI: 0,56, 0,96) για τους ανταποκρινόμενους στην ταξάνη ασθενείς.

Η θετική επίδραση στο OS παρατηρήθηκε τόσο στην ομάδα ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία με καπεσιταβίνη όσο και στην ομάδα ασθενών με προηγούμενη θεραπεία με καπεσιταβίνη. Η ανάλυση του ενημερωμένου OS υπέδειξε όφελος επιβίωσης για την ομάδα της εριβουλίνης σε σύγκριση με την ομάδα TPC τόσο στους ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με καπεσιταβίνη με HR 0,787 (95% CI 0,645, 0,961), όσο και για τους ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με καπεσιταβίνη με ένα αντίστοιχο HR 0,865 (95% CI 0,606, 1,233).

Η δεύτερη μελέτη Φάσης 3 σε προηγούμενης γραμμής μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η μελέτη 301, ήταν μια τυχαιοποιημένη ανοικτής επισημάνσης μελέτη σε ασθενείς (n=1.102) με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού για την εξέταση της αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με μεσυλική εριβουλίνη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη αναφορικά με το OS και το PFS ως δεύτερο κύριο καταληκτικό σημείο. Οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως κατά μέγιστο τρία χημειοθεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης μίας ανθρακυκλίνης και μίας ταξάνης και κατά μέγιστο δύο για προχωρημένη νόσο, ενώ το ποσοστό εκείνων που είχαν λάβει προηγουμένως 0, 1 ή 2 χημειοθεραπείες για μεταστατικό καρκίνο του μαστού ήταν 20,0%, 52,0% ή 27,2% αντίστοιχα. Η κατάσταση HER2 των ασθενών ήταν: 15,3% θετική, 68,5% αρνητική και 16,2% άγνωστη, ενώ στο 25,8% των ασθενών ήταν τριπλά αρνητική.

Μελέτη 301 - Συνολική Επιβίωση (στον πληθυσμό ITT)



Η αξιολόγηση της ανάλυσης της επιβίωσης ελεύθερης επιδείνωσης από ανεξάρτητο παράγοντα ήταν παρόμοια ανάμεσα στην εριβουλίνη και την καπεσιταβίνη με διάμεσες τιμές της τάξεως των 4,1 μηνών έναντι 4,2 μηνών (αναλογία κινδύνου HR 1,08%, [95% CI: 0,932, 1,250]) αντίστοιχα. Η αξιολόγηση του αντικειμενικού βαθμού ανταπόκρισης από ανεξάρτητο παράγοντα ήταν επίσης παρόμοια ανάμεσα στην εριβουλίνη και την καπεσιταβίνη, 11,0% (95% CI: 8,5, 13,9) στην ομάδα της εριβουλίνης και 11,5% (95% CI: 8,9, 14,5) στην ομάδα της καπεσιταβίνης.

Η συνολική επιβίωση στους ασθενείς αρνητικής HER2 και τους ασθενείς θετικής HER2 στις ομάδες της εριβουλίνης και τις ομάδες ελέγχου στη μελέτη 305 και τη μελέτη 301 παρουσιάζεται παρακάτω:

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη 305 Ενημερωμένη Ανάλυση Συνολικής Επιβίωσης στον πληθυσμό του ITT			
	HER2 Αρνητική		HER2 Θετική	
	Μεσυλική εριβουλίνη (n=373)	TPC (n=192)	Μεσυλική εριβουλίνη (n=83)	TPC (n=40)
Αριθμός Περιστατικών	285	151	66	37
Διάμεσοι μήνες	13,4	10,5	11,8	8,9
Αναλογία κινδύνου	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	

(95% CI)		
τιμή p (λογαριθμική κατάταξη)	0,106	0,015

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη 301 Συνολική Επιβίωση στον πληθυσμό του ITT			
	HER2 Αρνητική		HER2 Θετική	
	Μεσυλική εριβουλίνη (n=375)	Καπεσιταβίνη (n=380)	Μεσυλική εριβουλίνη (n=86)	Καπεσιταβίνη (n=83)
Αριθμός Περιστατικών	296	316	73	73
Διάρκεια μήνες	15,9	13,5	14,3	17,1
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
τιμή p (λογαριθμική κατάταξη)	0,030		0,837	

Σημείωση: Η ταυτόχρονη θεραπεία αντι-HER2 δεν συμπεριλήφθηκε στη Μελέτη 305 και τη Μελέτη 301.

Λιποσάρκωμα

Η αποτελεσματικότητα της εριβουλίνης σε λιποσάρκωμα υποστηρίζεται από τη βασική Φάσης 3 μελέτη σαρκώματος (Μελέτη 309). Οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη (n=452) είχαν τοπικό υποτροπιάζον, ανεγχείρητο ή/και μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων ενός εκ των δύο υποτύπων – λειομυοσάρκωμα ή λιποσάρκωμα. Οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα, ένα εκ των οποίων έπρεπε να ήταν μια ανθρακυκλίνη (εκτός εάν αντενδεικνυόταν).

Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου εντός 6 μηνών από το τελευταίο χημειοθεραπευτικό σχήμα τους. Τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε εριβουλίνη 1,23 mg/m² την ημέρα 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών ή δακαρβαζίνη 850 mg/m², 1.000 mg/m² ή 1.200 mg/m² (δόση που καθορίστηκε από τον ερευνητή πριν την τυχαιοποίηση), κάθε 21 ημέρες.

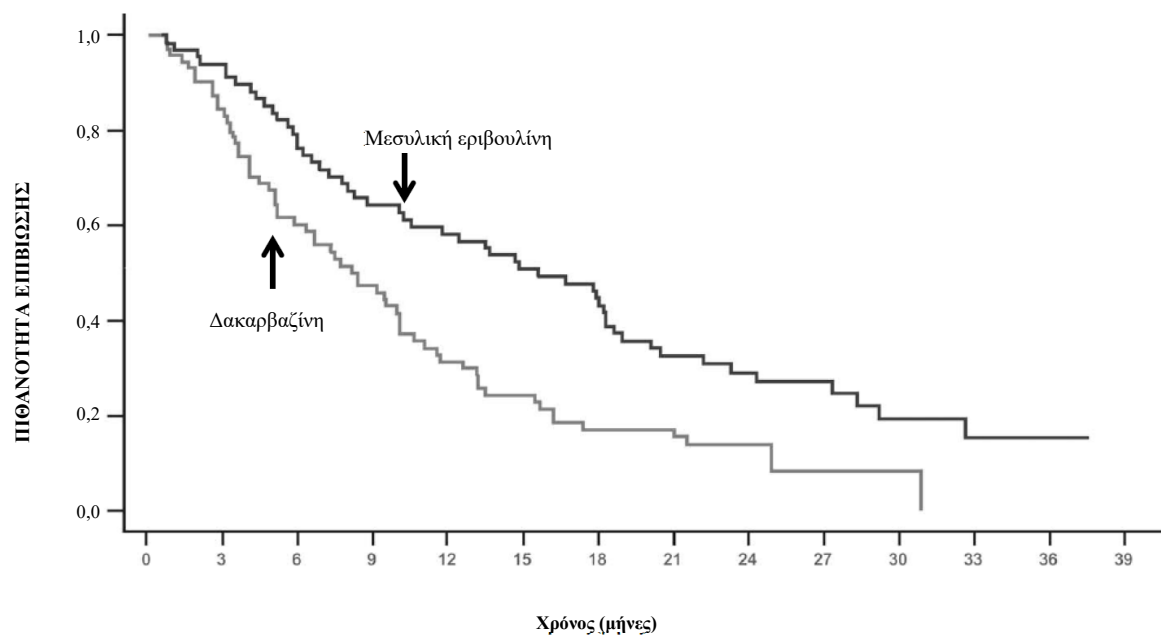
Στη Μελέτη 309, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στο OS σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της εριβουλίνης σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου. Αυτό μεταφράστηκε σε βελτίωση 2 μηνών στο διάμεσο OS (13,5 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εριβουλίνη έναντι 11,5 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δακαρβαζίνη). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ή συνολικής ανταπόκρισης μεταξύ των σκελών θεραπείας στον συνολικό πληθυσμό.

Οι επιδράσεις της θεραπείας με εριβουλίνη περιορίστηκαν σε ασθενείς με λιποσάρκωμα (45% αποδιαφοροποιημένο, 37% μυξοειδές/από στρογγυλοκύτταρα και 18% πλειόμορφο στη Μελέτη 309) βάσει προσχεδιασμένων αναλύσεων υποομάδων των OS και PFS. Δεν υπήρξε διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ εριβουλίνης και δακαρβαζίνης σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό λειομυοσάρκωμα.

	Μελέτη 309 Υποομάδα λιποσαρκώματος		Μελέτη 309 Υποομάδα λειομυοσαρκώματος		Μελέτη 309 Πληθυσμός ITT	
	Μεσυλική εριβουλίνη (n=71)	Δακαρβαζίνη (n=72)	Μεσυλική εριβουλίνη (n=157)	Δακαρβαζίνη (n=152)	Μεσυλική εριβουλίνη (n=228)	Δακαρβαζίνη (n=224)
Συνολική επιβίωση						
Αριθμός Περιστατικών	52	63	124	118	176	181
Διάρκεια μήνες	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	

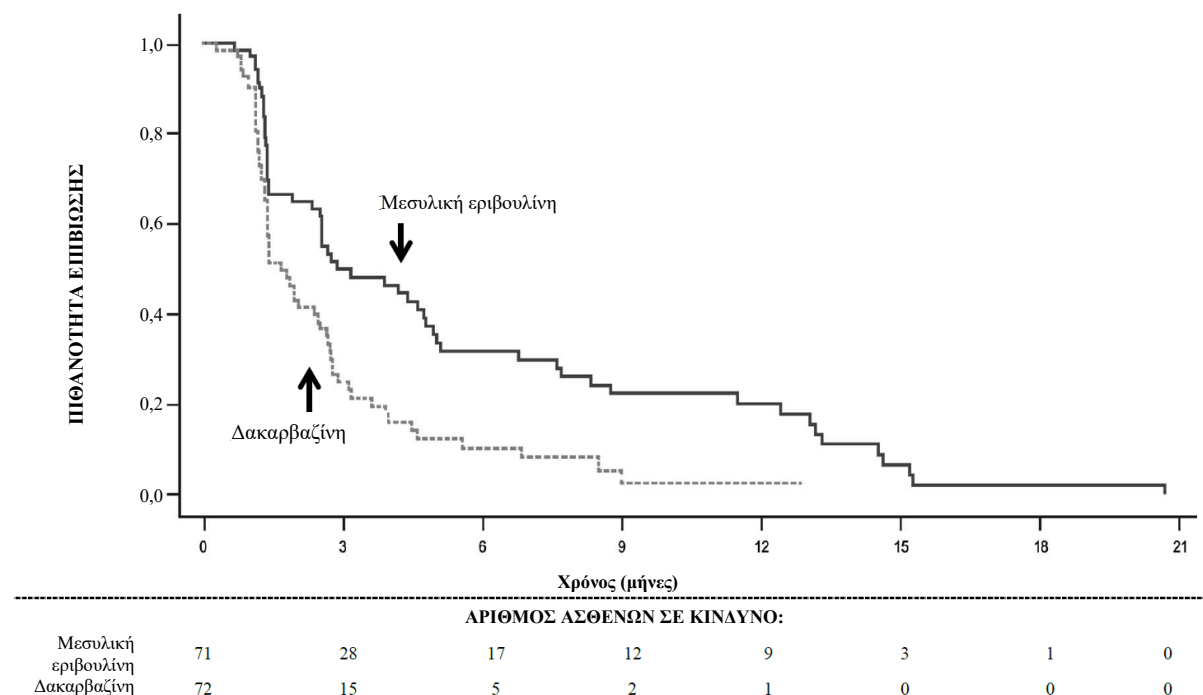
Ονομαστική τιμή p	0,0006		0,5730		0,0169	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου						
Αριθμός Περιστατικών	57	59	140	129	197	188
Διάμεσοι μήνες	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Ονομαστική τιμή p	0,0015		0,5848		0,2287	

Μελέτη 309 – Συνολική Επιβίωση στην Υποομάδα Λιποσαρκώματος



ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ:														
Μεσυλική εριβουλίνη	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Δακαρβαζίνη	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Μελέτη 309 – Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της νόσου στην Υποομάδα Λιποσαρκώματος



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει εριβουλίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ένδειξη του καρκίνου του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει εριβουλίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του ραβδομυοσαρκώματος και του σαρκώματος μαλακών μορίων που δεν σχετίζεται με ραβδομυοσάρκωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της εριβουλίνης χαρακτηρίζεται από μια φάση ταχείας κατανομής που ακολουθείται από μια φάση παρατεταμένης αποβολής, με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής περίπου 40 ώρες. Έχει μεγάλο όγκο κατανομής (εύρος μέσων τιμών 43 έως 114 l/m²).

Η εριβουλίνη δεσμεύεται ασθενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δέσμευση της εριβουλίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (100-1.000 ng/ml) κυμάνθηκε από 49% έως 65% στο ανθρώπινο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Η αμετάβλητη εριβουλίνη ήταν η βασική μορφή που κυκλοφορούσε στο πλάσμα μετά από χορήγηση ¹⁴C-εριβουλίνης στους ασθενείς. Οι συγκεντρώσεις μεταβολιτών αντιπροσώπευαν ένα ποσοστό < 0,6% της μητρικής ένωσης, επιβεβαιώνοντας ότι δεν υπάρχουν βασικοί ανθρώπινοι μεταβολίτες της εριβουλίνης.

Αποβολή

Η εριβουλίνη έχει χαμηλή κάθαρση (εύρος μέσων τιμών 1,16 έως 2,42 l/h/m²). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσσώρευση της εριβουλίνης σε εβδομαδιαία χορήγηση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες δεν είναι δοσοεξαρτώμενες ή χρονοεξαρτώμενες στο εύρος δόσεων της εριβουλίνης 0,22 έως 3,53 mg/m².

Η εριβουλίνη απεκκρίνεται κυρίως με χολική απέκκριση. Ο πρωτεϊνικός μεταφορέας που συμμετέχει στην απέκκριση δεν είναι αυτή τη στιγμή γνωστός. Προκλινικές *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η εριβουλίνη μεταφέρεται από την Pgp. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις η εριβουλίνη δεν είναι αναστολέας της Pgp *in vitro*. Επιπρόσθετα, *in vivo*, η συγχορήγηση κετοκοναζόλης, ενός αναστολέα της Pgp, δεν έχει καμία επίδραση στην έκθεση της εριβουλίνης (AUC και C_{max}). *In vitro* μελέτες έχουν επίσης υποδείξει ότι η εριβουλίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα για τον μεταφορέα 1 οργανικού κατιόντος (OCT1).

Μετά τη χορήγηση της ¹⁴C-εριβουλίνης στους ασθενείς, περίπου το 82% της δόσης αποβλήθηκε στα κόπρανα και το 9% στα ούρα υποδεικνύοντας ότι η νεφρική κάθαρση δεν αποτελεί σημαντική οδό αποβολής της εριβουλίνης.

Η αμετάβλητη εριβουλίνη αποτελούσε το μεγαλύτερο μέρος της συνολικής ραδιενέργειας στα κόπρανα και τα ούρα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια μελέτη αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική της εριβουλίνης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A, n=7) και μέτρια (Child-Pugh B, n=4) ηπατική δυσλειτουργία λόγω ηπατικών μεταστάσεων. Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=6), η έκθεση της εριβουλίνης αυξήθηκε κατά 1,8 φορές και 3 φορές σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η χορήγηση της εριβουλίνης σε δόση 0,97 mg/m² σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και σε δόση 0,62 mg/m² σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία οδήγησε σε κάπως υψηλότερη έκθεση από ό,τι μετά από μία δόση 1,23 mg/m² σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η εριβουλίνη δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Δεν υπάρχει μελέτη για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω κίρρωσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε αυξημένη έκθεση της εριβουλίνης σε ορισμένους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή μείωση της νεφρικής λειτουργίας, με υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων. Η φαρμακοκινητική της εριβουλίνης αξιολογήθηκαν σε μια Φάσης 1 μελέτη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης: ≥ 80 ml/min, n=6), μέτρια (30-50 ml/min, n=7) ή σοβαρή (15-< 30 ml/min, n=6) νεφρική δυσλειτουργία. Η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίστηκε με τον τύπο Cockcroft-Gault. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη κατά 1,5 φορές (90% CI: 0,9-2,5) κανονικοποιημένη ως προς τη δόση AUC_(0-inf) σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η εριβουλίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* σε ανάλυση μικροβιακής αναστροφής μετάλλαξης (δοκιμασία Ames). Η εριβουλίνη ήταν θετική σε ανάλυση μεταλλαξιογένεσης λεμφώματος ποντικού και ήταν κλαστογονική σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων αρουαίου.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την εριβουλίνη.

Δεν διεξήχθη μελέτη γονιμότητας με την εριβουλίνη, αλλά βάσει μη κλινικών ευρημάτων σε μελέτες χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων όπου παρατηρήθηκε τοξικότητα των όρχεων τόσο σε αρουαίους (υποκυτταροβρίθεια του σπερματικού επιθηλίου με υποσπερμία/ασπερμία) όσο και σε σκύλους, η ανδρική γονιμότητα μπορεί να επηρεάζεται αρνητικά από τη θεραπεία με εριβουλίνη. Μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουαίους επιβεβαίωσε την αναπτυξιακή τοξικότητα και την ενδεχόμενη τερατογόνο δράση της εριβουλίνης. Έγκυοι αρουαίοι έλαβαν θεραπεία με μεσουλικά

εριβουλίνη ισοδύναμη με δόση 0,009, 0,027, 0,088 και 0,133 mg/kg εριβουλίνης κατά την Ημέρα 8, 10 και 12 της κύησης. Μεγάλος αριθμός δοσοεξαρτώμενων επαναρροφήσεων και μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος παρατηρήθηκαν σε δόσεις $\geq 0,088$ mg/kg και καταγράφηκε αυξημένη συχνότητα δυσπλασιών (απουσία κάτω γνάθου, γλώσσας, στομάχου και σπλήνα) σε δόση 0,133 mg/kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρη αιθανόλη
Ύδωρ για ενέσιμα
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά φιαλίδια

2 χρόνια

Διάρκεια ζωής κατά τη διάρκεια της χρήσης

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του μη αραιωμένου διαλύματος σε σύριγγα έχει καταδειχθεί για 4 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C και 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C - 8 °C.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος έχει καταδειχθεί για 72 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C - 8 °C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση, πριν τη χρήση, αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C - 8 °C, εκτός κι αν η αραίωση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα ή την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 4 ml, με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βουτύλιο με επικάλυψη από τεφλόν και κάλυμμα αλουμινίου με αυτοαποσπώμενη σφράγιση, περιεκτικότητας 2 ml διαλύματος.

Το μέγεθος συσκευασίας είναι 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Menlyq είναι ένα κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως και με άλλες

τοξικές ενώσεις, πρέπει να δίνεται προσοχή στον χειρισμό του. Συνιστάται η χρήση γαντιών, γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού. Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα πρέπει να πλένεται αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Εάν έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες, οι υμένες πρέπει να ξεπλένονται σχολαστικά με νερό. Το Mevlyq πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στον χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Μέλη του προσωπικού σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζονται το Mevlyq.

Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική το Mevlyq μπορεί να αραιωθεί σε έως και 100 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Μετά τη χορήγηση, συνιστάται η έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να εξασφαλιστεί η χορήγηση της πλήρους δόσης. Δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δεν πρέπει να αραιώνεται σε διάλυμα προς έγχυση γλυκόζης 5%.

Σε περίπτωση χρήσης ακίδας (spike) για τη χορήγηση του προϊόντος, ανατρέξτε στις οδηγίες που παρέχονται από τον παρασκευαστή του ιατροτεχνολογικού προϊόντος. Τα φιαλίδια του Mevlyq διαθέτουν πόμα εισχώρησης 13 mm. Το επιλεγμένο ιατροτεχνολογικό προϊόν πρέπει να είναι συμβατό με μικρά πόματα εισχώρησης φιαλιδίου.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1789/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Φεβρουαρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Menvlyq 0,44 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
εριβουλίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει μεσυλική εριβουλίνη ισοδύναμη με 0,88 mg εριβουλίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανυδρη αιθανόλη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο των 2 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1789/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΓΥΑΛΙΝΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Mevlyq 0,44 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
εριβουλίνη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,88 mg εριβουλίνης σε 2 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Mevlyq 0,44 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
εριβουλίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Mevlyq και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Mevlyq
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Mevlyq
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Mevlyq
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Mevlyq και ποια είναι η χρήση του

Το Mevlyq περιέχει τη δραστική ουσία εριβουλίνη και είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που δρα σταματώντας την ανάπτυξη και την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού (καρκίνος του μαστού που έχει εξαπλωθεί πέραν του αρχικού όγκου) όταν τουλάχιστον μία άλλη θεραπεία έχει δοκιμαστεί, αλλά έχει χάσει την επίδρασή της.

Χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες για προχωρημένο ή μεταστατικό λιποσάρκωμα (μια μορφή καρκίνου που προκύπτει από τον λιπώδη ιστό) όταν έχει δοκιμαστεί προηγούμενη θεραπεία, αλλά έχει χάσει την επίδρασή της.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Mevlyq

Μην χρησιμοποιήσετε το Mevlyq

- σε περίπτωση αλλεργίας στην εριβουλίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Mevlyq:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν έχετε πυρετό ή κάποια λοίμωξη
- εάν παρουσιάσετε αιμωδία, μυρμηκίαση, αίσθημα νυγμών, ευαισθησία στο άγγιγμα ή μυϊκή αδυναμία
- εάν έχετε καρδιακά προβλήματα

Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει στην περίπτωση σας, ενημερώστε τον γιατρό σας ο οποίος μπορεί να επιθυμήσει να διακόψει τη θεραπεία ή να μειώσει τη δόση.

Παιδιά και έφηβοι

Το Mevlyq δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω 18 ετών με παιδιατρικά σαρκώματα,

καθώς δεν είναι ακόμα γνωστό πόσο καλά λειτουργεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Mevlyq

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Mevlyq μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν θεωρείται σαφώς απαραίτητο μετά από προσεκτική εξέταση όλων των κινδύνων για εσάς και το έμβρυο. Μπορεί επίσης να προκαλέσει μελλοντικά, μόνιμα προβλήματα γονιμότητας στους άνδρες αν το λάβουν και πρέπει να το συζητήσουν με τον γιατρό τους πριν την έναρξη της θεραπείας. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν άκρως αποτελεσματική αντισύλληψη κατά της θεραπείας με Mevlyq και για 7 μήνες μετά τη θεραπεία.

Το Mevlyq δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού λόγω της πιθανότητας κινδύνου για το παιδί.

Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους αναπαραγωγικής ηλικίας δεν θα πρέπει να κάνουν παιδί ενώ λαμβάνουν θεραπεία με HALAVEN. Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HALAVEN και για 4 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Mevlyq μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση (πολύ συχνή) και ζάλη (συχνή). Μην οδηγείτε ή μη χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε κουρασμένοι ή ζαλισμένοι.

Το Mevlyq περιέχει αλκοόλη (αιθανόλη) και νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 80 mg αλκοόλης (αιθανόλη) σε κάθε φιαλίδιο των 2 ml. Η ποσότητα ανά δόση (5 ml) αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος είναι ισοδύναμη με λιγότερο από 5 ml μπύρας ή 2 ml κρασιού.

Η μικρή ποσότητα της αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο δεν θα έχει αξιοσημείωτες επιδράσεις.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε φιαλίδιο των 2 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Mevlyq

Το Mevlyq θα σας χορηγείται από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας ως ένεση στη φλέβα σας, σε διάστημα 2 έως 5 λεπτών. Η δόση που θα λάβετε βασίζεται στην επιφάνεια του σώματός σας (που εκφράζεται σε τετραγωνικά μέτρα, ή m^2) η οποία υπολογίζεται με βάση το βάρος σας και το ύψος σας. Η συνήθης δόση του Mevlyq είναι $1,23 \text{ mg}/m^2$, αλλά αυτή μπορεί να ρυθμιστεί από τον γιατρό σας βάσει των αποτελεσμάτων της αιματολογικής εξέτασής σας ή άλλων παραγόντων. Για να εξασφαλιστεί η χορήγηση όλης της δόσης του Mevlyq συνιστάται η έκπλυση με ένα διάλυμα φυσιολογικού ορού μέσα στη φλέβα μετά τη χορήγηση του Mevlyq.

Πόσο συχνά θα σας χορηγείται Mevlyq;

Το Mevlyq συνήθως χορηγείται την Ημέρα 1 και 8 κάθε κύκλου διάρκειας 21 ημερών. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσους κύκλους θεραπείας πρέπει να λάβετε. Στηριζόμενος στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεών σας, ο γιατρός μπορεί να χρειαστεί να καθυστερήσει τη χορήγηση του φαρμάκου μέχρι οι αιματολογικές εξετάσεις να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο γιατρός μπορεί επίσης τότε να αποφασίσει να μειώσει τη δόση που σας χορηγείται.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σε περίπτωση όπου παρουσιάσετε κάποιο από τα ακόλουθα σοβαρά συμπτώματα, πρέπει να διακόψετε τη λήψη του Menvlg και αναζητήστε άμεσα ιατρική συμβουλή:

- Πυρετός, με ταχύ καρδιακό παλμό, γρήγορη ρηχή αναπνοή, δέρμα ψυχρό, χλωμό, ιδρωμένο/υγρό ή με κηλίδες ή/και σύγχυση. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας κατάστασης που ονομάζεται σηψαιμία – μια βαριά και σοβαρή αντίδραση σε μια λοίμωξη. Η σηψαιμία είναι όχι συχνή (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα) και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.
- Οποιαδήποτε δύσπνοια, ή οίδημα στο πρόσωπο, το στόμα, τη γλώσσα ή τον λαιμό σας. Αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία μιας όχι συχνής αλλεργικής αντίδρασης (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα).
- Σοβαρά δερματικά εξανθήματα με φλύκταινες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας κατάστασης που ονομάζεται σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Η συχνότητα αυτής της κατάστασης είναι μη γνωστή και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων του αίματος ή των ερυθροκυττάρων του αίματος
- Κόπωση ή αδυναμία
- Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- Αιμωδία, μυρμηκίαση ή αίσθημα νυγμών
- Πυρετός
- Απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους
- Δύσπνοια, βήχας
- Πόνος στις αρθρώσεις, τους μύες και την πλάτη
- Πονοκέφαλος
- Τριχόπτωση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων (που μπορεί να οδηγήσει σε μώλωπες ή παράταση του συνηθούς χρόνου που χρειάζεται προκειμένου να σταματήσει η αιμορραγία)
- Λοίμωξη με πυρετό, πνευμονία, ρίγη
- Γρήγορος καρδιακός ρυθμός, έξαψη
- Τίγος, ζάλη
- Αυξημένη παραγωγή δακρύων, επιπεφυκίτιδα (ερυθρότητα και πόνος στην επιφάνεια του ματιού), αιμορραγία της μύτης
- Αφυδάτωση, ξηροστομία, στοματικός έρπης, στοματική ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση, δυσπεψία, αίσθημα καύσου, κοιλιακός πόνος ή οίδημα
- Οίδημα μαλακών ιστών, πόνοι (συγκεκριμένα θωρακικός πόνος, πόνος σε ράχη και οστικός πόνος), μυϊκός σπασμός ή αδυναμία
- Στοματικές λοιμώξεις, λοιμώξεις αναπνευστικής οδού και λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος, επώδυνη ούρηση
- Πονόλαιμος, ερεθισμένη μύτη ή ρινική καταρροή, γριπώδη συμπτώματα, πονόλαιμος
- Ανωμαλίες στα αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, μεταβολή στο επίπεδο του σακχάρου, της χολερυθρίνης, των φωσφορικών, του καλίου, του μαγνησίου ή του ασβεστίου στο αίμα
- Αϋπνία, κατάθλιψη, αλλοιωμένη αίσθηση της γεύσης
- Εξάνθημα, κνησμός, διαταραχές των νυχιών, ξηροδερμία ή ερυθρότητα δέρματος
- Εκτεταμένη εφίδρωση (συμπεριλαμβανομένων των νυκτερινών ιδρώτων)
- Βούισμα στα αυτιά

- Θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες
- Έρπης ζωστήρας
- Δερματικό οίδημα και αιμωδία των παλαμών και των πελμάτων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Θρόμβοι αίματος
- Ανωμαλία στα αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (ηπατοτοξικότητα)
- Νεφρική ανεπάρκεια, αίμα ή πρωτεΐνη στα ούρα
- Εκτεταμένη φλεγμονή των πνευμόνων η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε ουλές
- Φλεγμονή του παγκρέατος
- Έλκη στόματος

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Μια σοβαρή διαταραχή της πήξης του αίματος που οδηγεί σε εκτεταμένο σχηματισμό θρόμβων αίματος και εσωτερική αιμορραγία.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Mevlyq

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Εάν το Mevlyq αραιωθεί για έγχυση, πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2 °C - 8 °C για έως 72 ώρες.

Εάν το Mevlyq ως μη αραιωμένο διάλυμα μεταφερθεί σε σύριγγα, πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 25 °C για έως 4 ώρες ή σε θερμοκρασία 2 °C - 8 °C για έως 24 ώρες.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση, πριν τη χρήση, αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C - 8 °, εκτός κι αν η αραιώση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Mevlyq

- Η δραστική ουσία είναι η εριβουλίνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μεσυλική εριβουλίνη ισοδύναμη με 0,88 mg εριβουλίνης σε διάλυμα 2 ml.

- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρη αιθανόλη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH). Βλ. παράγραφο 2 «Το Mevlyq περιέχει αλκοόλη (αιθανόλη) και νάτριο».

Εμφάνιση του Mevlyq και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Mevlyq είναι ένα διαυγές, άχρωμο υδατικό διάλυμα που παρέχεται σε γυάλινα φιαλίδια τα οποία περιέχουν 2 ml ενέσιμου διαλύματος. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.