

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mevlyq 0,44 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro contiene 0,5 mg de mesilato de eribulina equivalente a 0,44 mg de eribulina.

Cada vial de 2 ml contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina.

Excipiente con efecto conocido

Cada mililitro de solución inyectable contiene 40 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución acuosa, transparente e incolora con un pH de 6,0-9,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mevlyq está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada (ver sección 5.1). La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.

Mevlyq está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma irresecable que han recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) para la enfermedad avanzada o metastásica (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Mevlyq únicamente debe ser prescrito por médicos cualificados y con experiencia en el uso apropiado de tratamientos antineoplásicos. Debe administrarlo únicamente personal sanitario debidamente cualificado.

Posología

La dosis recomendada de eribulina como solución lista para usar es de 1,23 mg/m², que se debe administrar por vía intravenosa durante de 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Atención:

La dosis recomendada hace referencia a la base del principio activo (eribulina). El cálculo de la dosis individual que se administrará a un paciente se debe basar en la concentración de la solución lista para usar que contiene 0,44 mg/ml de eribulina y la recomendación de dosis de 1,23 mg/m². Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis que aparecen a continuación también se muestran como la dosis de eribulina que se administrará en base a la concentración de la solución lista para usar.

En los ensayos fundamentales, en las publicaciones correspondientes y en algunas otras regiones como Estados Unidos y Suiza, la dosis recomendada se basa en la forma de sal (mesilato de eribulina).

Los pacientes pueden presentar náuseas o vómitos. Se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticosteroides.

Retrasos de la administración durante la terapia

La administración de Mevlyq debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9/l$
- Plaquetas $< 75 \times 10^9/l$
- Reacciones adversas no hematológicas de grado 3 o 4.

Reducción de la dosis durante la terapia

Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis en el retratamiento se muestran en la siguiente tabla.

Recomendaciones sobre reducción de la dosis

Reacción adversa tras la administración previa de Mevlyq	Dosis recomendada de eribulina
Hematológica	
RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ que dura más de 7 días	0,97 mg/m ²
Neutropenia con RAN $< 1 \times 10^9/l$ complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas $< 25 \times 10^9/l$	
Trombocitopenia con plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de plaquetas	
No hematológica	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha especificado arriba	
A pesar de reducir a 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
A pesar de reducir a 0,62 mg/m ²	Considerar suspensión

La dosis de eribulina no se debe volver a incrementar después de haberla reducido.

Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática por metástasis

La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 0,97 mg/m², administrada por vía intravenosa durante de 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) es de 0,62 mg/m², administrada por vía intravenosa durante de 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de la dosis más marcada si se utiliza eribulina en estos pacientes.

Insuficiencia hepática por cirrosis

No se ha estudiado esta población de pacientes. Se pueden utilizar las dosis anteriores para casos de insuficiencia leve y moderada, pero se recomienda un control estrecho ya que podrá ser necesario un reajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Algunos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina < 50 ml/min) pueden presentar una mayor exposición a eribulina y pueden necesitar una reducción de

la dosis. En todos los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda cautela y un control de seguridad estrecho (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente (ver sección 4.8).

Población pediátrica

El uso de Mevlyq en niños y adolescentes para la indicación de cáncer de mama no es apropiado.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Mevlyq en niños desde el nacimiento hasta los 18 años de edad en el sarcoma de tejidos blandos. No se dispone de datos.

Forma de administración

Mevlyq se debe administrar por vía intravenosa.

Se puede diluir la dosis en hasta 100 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. No debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Antes de la administración debe garantizarse un acceso venoso periférico bueno o una vía central permeable. No hay indicios de que el mesilato de eribulina sea un vesicante o un irritante. En caso de extravasación, el tratamiento debe ser sintomático. Para más información relevante a la manipulación de medicamentos citotóxicos, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hematología

La mielosupresión depende de la dosis y principalmente se manifiesta como neutropenia (ver sección 4.8). Deben controlarse los recuentos de sangre completa en todos los pacientes antes de cada dosis de eribulina. El tratamiento con eribulina deberá iniciarse únicamente en pacientes con valores de RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $> 100 \times 10^9/l$.

Se produjo neutropenia febril en $< 5 \%$ de los pacientes tratados con eribulina. Los pacientes que muestren signos de neutropenia febril, neutropenia grave o trombocitopenia deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones de la sección 4.2.

Los pacientes con alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) $> 3 \times$ el límite superior de la normalidad (LSN) presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico.

La neutropenia grave puede tratarse con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o con un producto equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes (ver sección 5.1).

Neuropatía periférica

Los pacientes deben estar estrechamente controlados por si presentan signos de neuropatía motora y sensorial periférica. El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere un retraso o una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

En los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con neuropatía preexistente superior a grado 2. Sin embargo, los pacientes con neuropatía preexistente de grado 1 o 2 no presentaron más probabilidades de presentar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

Prolongación del intervalo QT

En un ensayo no controlado, abierto, de ECG en 26 pacientes, se observó prolongación del intervalo QT en el día 8, independiente de la concentración de eribulina, sin que se observase prolongación del intervalo QT en el día 1. Se recomienda una monitorización del ECG si se comienza el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o tratamiento concomitante con medicamentos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarrítmicos de clase Ia y III, y anormalidades electrolíticas. Deberá corregirse la hipocaliemia, la hipocalcemia o la hipomagnesemia antes de comenzar el tratamiento con Mevlyq y monitorizarse estos electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Deberá evitarse el tratamiento con eribulina en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Excipientes

Este medicamento contiene 80 mg de alcohol (etanol) en cada vial de 2 ml. La cantidad por dosis (5 ml) de este medicamento es equivalente a menos de 5 ml de cerveza o 2 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) en cada vial de 2 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Eribulina se elimina principalmente (hasta el 70 %) mediante excreción biliar. Se desconoce la proteína de transporte que interviene en este proceso. Eribulina no es un sustrato de los transportadores proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), transportador de aniones orgánicos (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), proteína relacionada con la resistencia a múltiples medicamentos (MRP2, MRP4) y bomba exportadora de sales biliares (BSEP).

No se esperan interacciones medicamentosas con inhibidores e inductores de CYP3A4. La exposición a eribulina (AUC y C_{max}) no se vio afectada por el ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4 y de la glucoproteína P (Pgp), ni por la rifampicina, un inductor de CYP3A4.

Efectos de eribulina en la farmacocinética de otros medicamentos

Los datos *in vitro* indican que eribulina es un inhibidor leve de la importante enzima CYP3A4 que metaboliza medicamentos. No hay datos *in vivo* disponibles. Se recomienda precaución y control para detectar los acontecimientos adversos con el uso concomitante de sustancias que tienen un estrecho índice terapéutico, y que se eliminan principalmente a través del metabolismo mediado por CYP3A4 (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirólimus, tacrólimus).

Eribulina no inhibe las enzimas CYP CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 a concentraciones clínicas relevantes.

Eribulina no inhibió la actividad mediada por los transportadores BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicas relevantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de eribulina en mujeres embarazadas. Eribulina es embriotóxica, fetotóxica y teratogénica en ratas. No debe utilizarse Mevlyq durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario y después de considerar cuidadosamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

Se debe informar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben Mevlyq y que deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con Mevlyq y hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento.

Se debe informar a los hombres con parejas en edad fértil que eviten dejarlas embarazadas mientras reciben Mevlyq y que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Mevlyq y hasta 4 meses tras finalizar el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si eribulina/metabolitos se excreta en la leche materna humana o animal. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños y, por lo tanto, Mevlyq está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se ha observado toxicidad testicular en ratas y perros (ver sección 5.3). Los pacientes varones deben asesorarse sobre la conservación del espermatozoides antes de iniciar el tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad irreversible por la terapia con Mevlyq.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Mevlyq puede causar reacciones adversas tales como cansancio y mareos que pueden tener una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si se encuentran cansados o mareados.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación con eribulina son supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas. También se ha notificado neuropatía periférica o empeoramiento de la neuropatía periférica ya existente. Las reacciones adversas notificadas incluyen reacciones adversas gastrointestinales, manifestadas como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, la tabla muestra las incidencias de las reacciones adversas observadas en pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas que recibieron la dosis recomendada en los estudios de fase II y fase III.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se muestran las reacciones con la frecuencia total real y con la frecuencia de grado 3 o 4 cuando se produjeron reacciones de grado 3 o 4.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías urinarias (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Neumonía (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Candidiasis bucal Herpes bucal Infección de las vías respiratorias altas Nasofaringitis Rinitis Herpes zóster	Septicemia (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) ^a Septicemia neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Choque séptico (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leucopenia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Linfocitopenia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Neutropenia febril (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocitopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Coagulación intravascular diseminada ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hipocaliemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnesemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Deshidratación (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hiperglucemia Hipofosfatemia Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Cefalea (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Disgeusia Mareos (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hipoestesia Letargo Neurotoxicidad		
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Conjuntivitis		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Acúfenos		
Trastornos cardiacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Sofocos Embolia pulmonar (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Trombosis venosa profunda	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (15,2 %)ª (G3/4: 3,5 %)ª Tos (15,0 %) (G3/4: 0,5 %)ᵈ	Dolor orofaríngeo Epistaxis Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (35,7 %) (G3/4: 1,1 %)ᵈ Estreñimiento (22,3 %) (G3/4: 0,7 %)ᵈ Diarrea (18,7 %) (G3/4: 0,8 %)ᵈ Vómitos (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)ᵈ	Dolor abdominal Estomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %)ᵈ Sequedad de boca Dispepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %)ᵈ Enfermedad por reflujo gastroesofágico Distensión abdominal	Úlceras bucales Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de aspartato-aminotransferasa (7,7 %) (G3/4: 1,4 %)ᵈ Aumento de alanina-aminotransferasa (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)ᵈ Aumento de gammaglutamil-transferasa (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)ᵈ Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)ᵈ	Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Exantema (4,9 %) (G3/4: 0,1 %)ᵈ Prurito (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)ᵈ Trastorno de las uñas Sudoración nocturna Sequedad de piel Eritema Hiperhidrosis Eritrodisestesia palmoplantar (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)ᵈ	Angioedema	**Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxicaᵇ
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia y mialgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %)ᵈ Dolor de espalda (12,8 %) (G3/4: 1,5 %)ᵈ Dolor en las extremidades (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)ᵈ	Dolor óseo (6,7 %) (G3/4: 1,2 %)ᵈ Espasmos musculares (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)ᵈ Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Hematuria Proteinuria Fallo renal	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga/astenia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pirexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Inflamación de las mucosas (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Edema periférico Dolor Escalofríos Dolor torácico Enfermedad seudogripal		
Exploraciones complementarias	Reducción de peso (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Incluye acontecimientos de grado 5

^b De notificaciones espontáneas

^c Incluye términos preferentes de neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, polineuropatía, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y polineuropatía desmielinizante

^d Ningún acontecimiento de grado 4

* Raras

** Frecuencia no conocida

En general, los perfiles de seguridad observados en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas fueron similares.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/l$) fue de 8 días.

Se observaron recuentos de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ que duraron más de 7 días en el 13 % de los pacientes con cáncer de mama tratados con eribulina en el estudio EMBRACE.

La neutropenia se notificó como acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) en 151/404 pacientes (37,4 % para todos los grados) de la población con sarcoma, frente a 902/1 559 pacientes (57,9 % para todos los grados) de la población con cáncer de mama. Las frecuencias combinadas de AAET y de anomalías analíticas en el recuento de neutrófilos agrupados en ambos grupos fueron de 307/404 (76,0 %) y 1 314/1 559 (84,3 %), respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento fue de 12,0 semanas para los pacientes con sarcoma y de 15,9 semanas para los pacientes con cáncer de mama.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico. De los 1 963 pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas tratados con eribulina a la dosis recomendada en los ensayos clínicos, ocurrió un acontecimiento mortal de septicemia neutropénica (0,1 %) y otro de neutropenia febril (0,1 %). Además, ocurrieron 3 acontecimientos mortales de septicemia (0,2 %) y uno de choque séptico (0,1 %).

La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes. El 18 % y el 13 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF en los dos estudios de fase III sobre cáncer de mama (estudios 305 y 301, respectivamente). En el estudio de fase III sobre sarcoma (estudio 309), un 26 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF.

La neutropenia dio lugar a la suspensión del tratamiento en < 1 % de los pacientes que recibieron eribulina.

Coagulación intravascular diseminada

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada asociada generalmente a neutropenia y/o sepsis.

Neuropatía periférica

Entre los 1 559 pacientes con cáncer de mama, la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con eribulina fue la neuropatía periférica (3,4 %). La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 12,6 semanas (después de 4 ciclos). De los 404 pacientes con sarcoma, 2 pacientes abandonaron el tratamiento con eribulina debido a la aparición de neuropatía periférica. La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 18,4 semanas.

El desarrollo de neuropatía periférica de grado 3 o 4 se produjo en el 7,4 % de los pacientes con cáncer de mama y en el 3,5 % de los pacientes con sarcoma. En los ensayos clínicos, los pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

En los pacientes con cáncer de mama con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de neuropatía periférica de grado 3 emergente del tratamiento fue del 14 %.

Hepatotoxicidad

En algunos pacientes con valores de las enzimas hepáticas normales/anormales antes del tratamiento con eribulina, se notificaron aumentos de las enzimas hepáticas al comenzar el tratamiento con eribulina. Dichos aumentos parecieron ocurrir al inicio del tratamiento con eribulina en el ciclo 1-2 en la mayoría de estos pacientes, y aunque se crea que probablemente sean un fenómeno de adaptación del hígado al tratamiento con eribulina y no un signo de toxicidad hepática significativa en la mayoría de los pacientes, también se ha notificado hepatotoxicidad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 1 559 pacientes con cáncer de mama tratados con la dosis recomendada de eribulina, 283 pacientes (18,2 %) tenían ≥ 65 años. De los 404 pacientes con sarcoma, 90 pacientes (22,3 %) tratados con eribulina tenían ≥ 65 años. El perfil de seguridad de eribulina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fue similar al de los pacientes que tenían < 65 años excepto por la astenia/fatiga, que mostró una tendencia al alza con la edad. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con ALAT o ASAT $> 3 \times$ LSN presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril (ver también las secciones 4.2 y 5.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En un caso de sobredosis, el paciente recibió de forma inadvertida 7,6 mg de eribulina (aproximadamente 4 veces la dosis prevista) y posteriormente presentó una reacción de hipersensibilidad (grado 3) el día 3 y neutropenia (grado 3) el día 7. Ambas reacciones adversas remitieron con tratamiento de soporte.

No se conoce antídoto para una sobredosis de eribulina. En caso de sobredosis, el paciente deberá ser estrechamente controlado. El tratamiento de la sobredosis debe incluir intervenciones médicas complementarias para tratar las manifestaciones clínicas que se presenten.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, Otros antineoplásicos, código ATC: L01XX41

Mesilato de eribulina es un inhibidor de la dinámica de los microtúbulos que pertenece a la clase de antineoplásicos de la halicondrina. Es un análogo sintético estructuralmente simplificado de la halicondrina B, un producto natural aislado de la esponja marina *Halichondria okadai*.

Eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. Eribulina ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico basado en la tubulina que da lugar al bloqueo del ciclo celular en la fase G₂/M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado e irreversible.

Eficacia clínica

Cáncer de mama

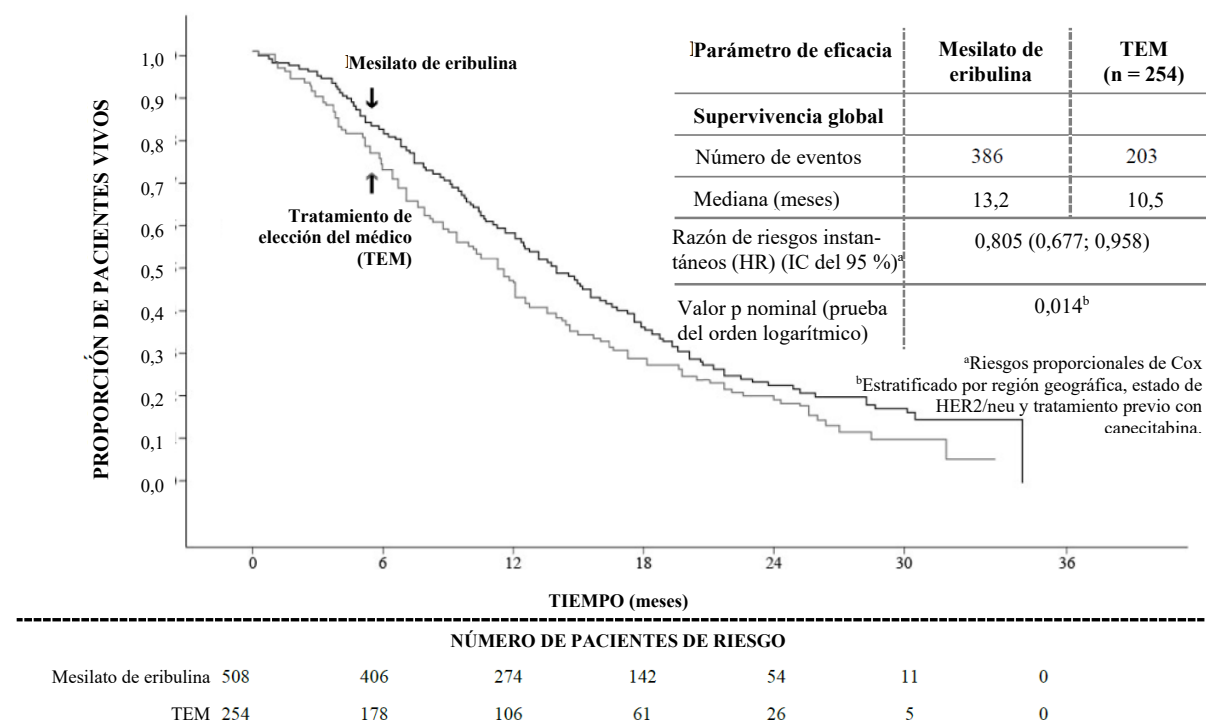
La eficacia de mesilato de eribulina en el cáncer de mama está respaldada principalmente por dos estudios comparativos aleatorizados de fase III.

Los 762 pacientes del ensayo fundamental de fase III EMBRACE (estudio 305) tenían cáncer de mama localmente recurrente o metastásico y habían recibido previamente al menos dos y como máximo cinco regímenes de quimioterapia, entre ellos una antraciclina y un taxano (a menos que estuvieran contraindicados). Los pacientes tenían que haber presentado progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último régimen de quimioterapia. El estado de HER2 de los pacientes era: positivo en el 16,1 %, negativo en el 74,2 % y desconocido en el 9,7 %, mientras que era triple negativo en el 18,9 % de los pacientes. Fueron aleatorizados 2:1 para recibir mesilato de eribulina o un tratamiento de elección del médico (TEM) que consistió en un 97 % de los casos en quimioterapia (26 % vinorelbina, 18 % gemcitabina, 18 % capecitabina, 16 % taxano, 9 % antraciclina, 10 % otra quimioterapia) y en un 3 % de los casos en terapia hormonal.

El ensayo cumplió la variable primaria con un resultado de supervivencia global (SG) estadística y significativamente mejor en el grupo de eribulina en comparación con el tratamiento de elección del médico en el 55 % de los eventos.

Se confirmó este resultado con un análisis de supervivencia global actualizado llevado a cabo con el 77 % de los eventos.

Estudio 305: Supervivencia global actualizada (población ITT)



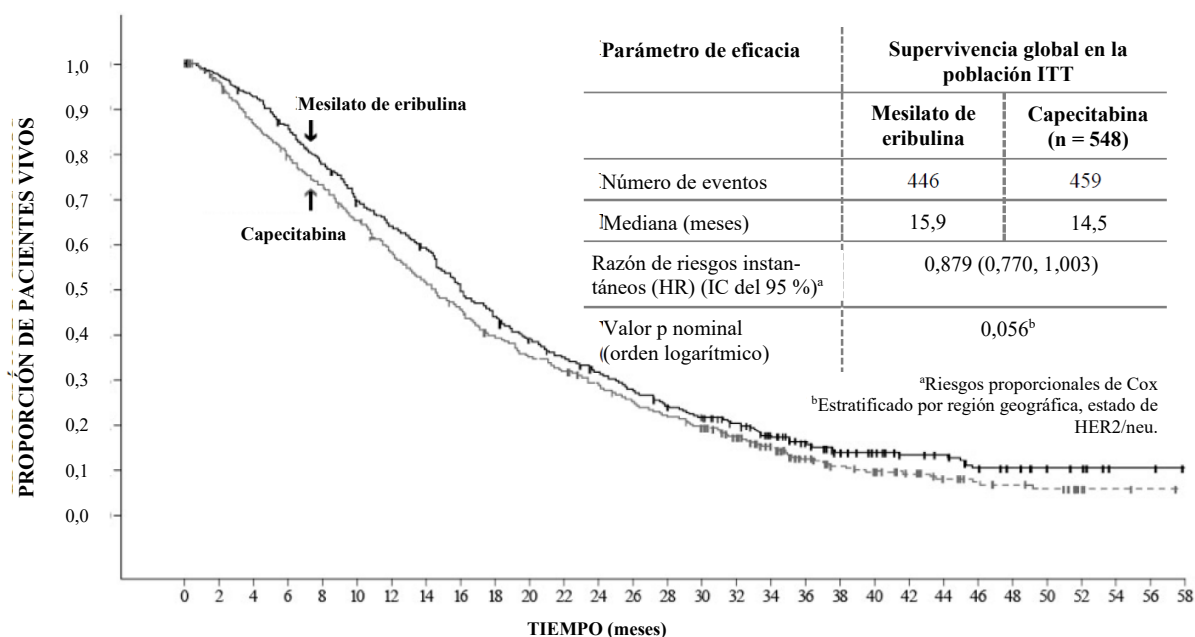
Según la revisión independiente, la mediana de supervivencia sin progresión fue de 3,7 meses para eribulina en comparación con 2,2 meses para el grupo de TEM (HR 0,865, IC del 95 %: 0,714, 1,048, $p=0,137$). En los pacientes con respuestas evaluables, la tasa de respuesta objetiva conforme a los criterios RECIST fue del 12,2 % (IC del 95 %: 9,4 %, 15,5 %) según la revisión independiente para el grupo de eribulina en comparación con 4,7 % (IC del 95%: 2,3 %, 8,4 %) para el grupo de TEM.

El efecto positivo en la supervivencia global se observó en los grupos de pacientes tanto resistentes como no resistentes a taxanos. En la actualización de la supervivencia global, la razón de riesgos instantáneos para eribulina frente al tratamiento de elección del médico fue de 0,90 (IC del 95 %: 0,71, 1,14) a favor de eribulina para los pacientes resistentes a taxanos y de 0,73 (IC del 95 %: 0,56, 0,96) para los pacientes no resistentes a taxanos.

El efecto positivo en la supervivencia global se observó tanto en los pacientes que no recibieron previamente capecitabina como en los pacientes previamente tratados con capecitabina. El análisis de la supervivencia global actualizada mostró un beneficio en la supervivencia en el grupo de eribulina en comparación con el grupo del tratamiento de elección del médico tanto en los pacientes previamente tratados con capecitabina con una razón de riesgos instantáneos de 0,787 (IC del 95 %: 0,645, 0,961) como en los pacientes no tratados previamente con capecitabina con una razón de riesgos instantáneos correspondiente de 0,865 (IC del 95 %: 0,606, 1,233).

El segundo estudio de fase III en el cáncer de mama metastásico en una línea anterior, estudio 301, fue un estudio abierto y aleatorizado en pacientes ($n = 1\,102$) con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico para investigar la eficacia de mesilato de eribulina en monoterapia en comparación con capecitabina en monoterapia en cuanto a la supervivencia global y la supervivencia sin progresión como variable coprimaria. Los pacientes habían recibido anteriormente hasta 3 regímenes previos de quimioterapia que incluían tanto una antraciclina como un taxano y un máximo de dos para la enfermedad avanzada, siendo el porcentaje que había recibido 0, 1 o 2 tratamientos de quimioterapia previos para el cáncer de mama metastásico del 20,0 %, 52,0 % o 27,2 %, respectivamente. El estado de HER2 de los pacientes era: positivo en el 15,3 %, negativo en el 68,5 % y desconocido en el 16,2 %, mientras que era triple negativo en el 25,8 % de los pacientes.

Estudio 301: Supervivencia global (Población ITT)



NÚMERO DE PACIENTES DE RIESGO

Mesilato de eribulina	530	505	464	423	378	349	320	268	243	214	193	173	151	133	119	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0
Capecitabina	513	466	426	391	352	308	277	242	214	191	175	155	135	122	108	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0

La supervivencia sin progresión evaluada por la revisión independiente fue similar entre eribulina y capecitabina con medianas de 4,1 meses frente a 4,2 meses (HR 1,08; [IC del 95 %: 0,932, 1,250]) respectivamente. La tasa de respuesta objetiva según la evaluación de revisión independiente también fue similar entre eribulina y capecitabina; 11,0 % (IC del 95 %: 8,5, 13,9) en el grupo de eribulina y 11,5 % (IC del 95 %: 8,9, 14,5) en el grupo de capecitabina.

La supervivencia global en los pacientes con HER2 negativo y HER2 positivo en el grupo de eribulina y en el grupo de control en el estudio 305 y el estudio 301 se muestra a continuación:

Parámetro de eficacia	Estudio 305: Supervivencia global actualizada en la población ITT			
	HER2 negativo		HER2 positivo	
	Mesilato de eribulina (n = 373)	TEM (n = 192)	Mesilato de eribulina (n = 83)	TEM (n = 40)
Número de eventos	285	151	66	37
Mediana (meses)	13,4	10,5	11,8	8,9
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95 %)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
Valor p (prueba del orden logarítmico)	0,106		0,015	

Parámetro de eficacia	Estudio 301: Supervivencia global en la población ITT			
	HER2 negativo		HER2 positivo	
	Mesilato de eribulina (n = 375)	Capecitabina (n = 380)	Mesilato de eribulina (n = 86)	Capecitabina (n = 83)
Número de eventos	296	316	73	73
Mediana (meses)	15,9	13,5	14,3	17,1
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95 %)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
Valor p (prueba del orden logarítmico)	0,030		0,837	

Nota: No se incluyó tratamiento concomitante anti-HER2 en el estudio 305 ni en el estudio 301.

Liposarcoma

La eficacia de eribulina en el liposarcoma está respaldada por el estudio fundamental de fase III sobre sarcoma (estudio 309). Los pacientes de este estudio (n = 452) tenían sarcoma de partes blandas localmente recurrente, irresecable y/o metastásico de uno de dos subtipos: liomiosarcoma o liposarcoma. Los pacientes habían recibido previamente al menos dos regímenes de quimioterapia, uno de los cuales debía haber sido una antraciclina (a menos que estuviera contraindicada).

Los pacientes tenían que haber presentado progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último régimen de quimioterapia. Fueron aleatorizados 1:1 para recibir 1,23 mg/m² de eribulina en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días u 850 mg/m², 1 000 mg/m² o 1 200 mg/m² de dacarbazina (dosis determinada por el investigador antes de la aleatorización) cada 21 días.

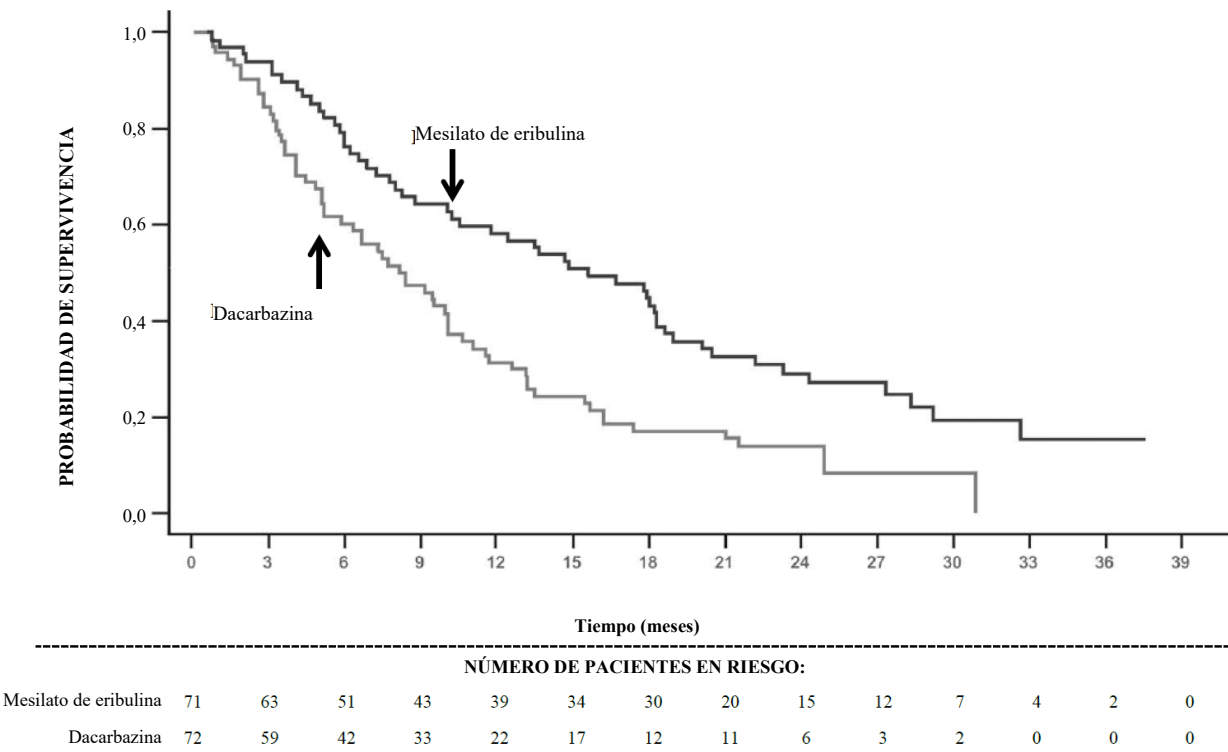
En el estudio 309, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) en el grupo de pacientes aleatorizados al grupo de eribulina en comparación con el grupo de control. Esto se tradujo en una mejoría de dos meses en la mediana de SG (13,5 meses para los pacientes tratados con eribulina frente a los 11,5 meses para los pacientes tratados con dacarbazina). No se observó ninguna diferencia significativa ni en la supervivencia sin progresión ni en la tasa de respuesta global entre los grupos de tratamiento de la población global.

Según los análisis de subgrupos de la SG y SSP previamente planificados, los efectos del tratamiento con eribulina se limitaron a los pacientes con liposarcoma (45 % desdiferenciado, 37 % mixoide/células redondas y 18 % polimorfo en el estudio 309). No se observó ninguna diferencia de eficacia entre eribulina y dacarbazina en los pacientes con liomiosarcoma avanzado o metastásico.

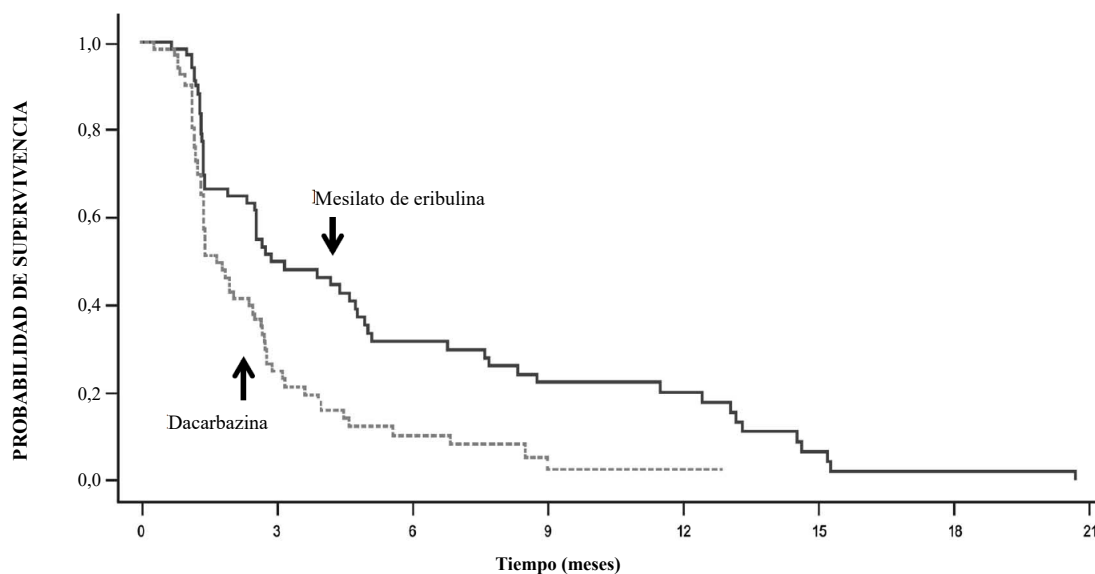
	Estudio 309 Subgrupo de liposarcoma		Estudio 309 Subgrupo de liomiosarcoma		Estudio 309 Población ITT	
	Mesilato de eribulina (n = 71)	Dacarbazina (n = 72)	Mesilato de eribulina (n = 157)	Dacarbazina (n = 152)	Mesilato de eribulina (n = 228)	Dacarbazina (n = 224)
Supervivencia global						
Número de eventos	52	63	124	118	176	181
Mediana (meses)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95 %)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Valor p nominal	0,0006		0,5730		0,0169	

Supervivencia sin progresión						
Número de eventos	57	59	140	129	197	188
Mediana (meses)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95 %)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Valor p nominal	0,0015		0,5848		0,2287	

Estudio 309: Supervivencia global en el subgrupo de liposarcoma



Estudio 309: Supervivencia sin progresión en el subgrupo de liposarcoma



NÚMERO DE PACIENTES EN RIESGO:								
Mesilato de eribulina	71	28	17	12	9	3	1	0
Dacarbazina	72	15	5	2	1	0	0	0

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene eribulina en todos los grupos de la población pediátrica en la indicación de cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene eribulina en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento del rabdomiosarcoma (RMS) y el sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La farmacocinética de eribulina se caracteriza por una fase de distribución rápida seguida de una fase de eliminación prolongada, con una semivida terminal media de aproximadamente 40 horas. Tiene un gran volumen de distribución (intervalo de medias: de 43 a 114 l/m²).

Eribulina se une débilmente a las proteínas plasmáticas. La unión de eribulina a las proteínas plasmáticas (100-1 000 ng/ml) osciló entre el 49 % y el 65 % en el plasma humano.

Biotransformación

Eribulina sin alterar fue la especie circulante principal en plasma tras la administración de ¹⁴C-eribulina a los pacientes. Las concentraciones de metabolitos representaron < 0,6 % del compuesto original, lo que confirma que no hay metabolitos importantes de eribulina en seres humanos.

Eliminación

Eribulina tiene un aclaramiento bajo (intervalo de medias: de 1,16 a 2,42 l/h/m²). No se observa ninguna acumulación significativa de eribulina con la administración semanal. Las propiedades

farmacocinéticas no dependen ni de la dosis ni del tiempo en el intervalo de dosis de eribulina de 0,22 a 3,53 mg/m².

Eribulina se elimina principalmente mediante excreción biliar. Actualmente se desconoce la proteína de transporte que interviene en la excreción. Los estudios preclínicos *in vitro* indican que eribulina es transportada por la Pgp. Sin embargo, se ha demostrado que a concentraciones clínicamente relevantes eribulina no es un inhibidor de la Pgp *in vitro*. Además, *in vivo*, la administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor de la Pgp, no tiene ningún efecto en la exposición a eribulina (AUC y C_{max}). Los estudios *in vitro* también han indicado que eribulina no es un sustrato de OCT1.

Tras la administración de ¹⁴C-eribulina a los pacientes, aproximadamente el 82 % de la dosis se eliminó en las heces y el 9 % en la orina, lo que indica que el aclaramiento renal no representa una vía de eliminación significativa de eribulina.

Eribulina no alterada representó la mayor parte de la radiactividad total en heces y orina.

Insuficiencia hepática

Un ensayo evaluó la farmacocinética de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n = 7) y moderada (Child-Pugh B; n = 4) debida a metástasis hepáticas. En comparación con los pacientes con una función hepática normal (n = 6), la exposición a eribulina aumentó 1,8 veces y 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente. La administración de eribulina a una dosis de 0,97 mg/m² a pacientes con insuficiencia hepática leve y de 0,62 mg/m² a pacientes con insuficiencia hepática moderada dio lugar a una exposición algo superior a la obtenida tras una dosis de 1,23 mg/m² a pacientes con una función hepática normal. No se ha estudiado eribulina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Se ha observado una mayor exposición a eribulina en algunos pacientes con disfunción renal moderada o grave, con una gran variabilidad entre pacientes. Se ha evaluado la farmacocinética de eribulina en un estudio de fase I en pacientes con una función renal normal (aclaramiento de la creatinina: ≥ 80 ml/min; n = 6) o con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina: 30-50 ml/min; n = 7) o grave (aclaramiento de la creatinina: 15-< 30 ml/min; n = 6). El aclaramiento de la creatinina se calculó con la fórmula de Cockcroft-Gault. Se observó un AUC_(0-inf) normalizada con la dosis más alta de 1,5 veces (IC del 90 %: 0,9-2,5) en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Eribulina no fue mutagénica *in vitro* en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames). Eribulina dio positivo en el ensayo de mutagénesis de linfoma de ratón y fue clastogénica en el ensayo de micronúcleos de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con eribulina.

No se han realizado estudios de fertilidad con eribulina, aunque en función de los hallazgos preclínicos de los estudios con dosis repetidas, en los que se observó toxicidad testicular en ratas (hipocelularidad del epitelio seminífero con hipospermia/aspermia) y perros, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con eribulina. Un estudio de desarrollo embrionario en ratas confirmó toxicidad para el desarrollo y potencial teratogénico de eribulina. Ratas preñadas recibieron tratamiento con mesilato de eribulina equivalente a 0,009, 0,027, 0,088 y 0,133 mg/kg de eribulina en los días 8, 10 y 12 de gestación. Se observó un aumento del número de resorciones y una reducción del peso fetal relacionados con la dosis, con dosis ≥ 0,088 mg/kg, y se registró un aumento de la

incidencia de malformaciones (ausencia de maxilar inferior, lengua, estómago y bazo) con dosis de 0,133 mg/kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

2 años.

Periodo de validez durante el uso

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución sin diluir en una jeringa durante 4 horas a 25 °C y durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución diluida durante 72 horas entre 2 °C y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debería conservarse durante más de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura o dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro de tipo I de 4 ml, con un tapón de goma de butilo recubierto de teflón y una cápsula de aluminio superpuesta, que contiene 2 ml de solución.

El tamaño del envase es de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Mevlyq es un medicamento antineoplásico citotóxico y, al igual que con otros compuestos tóxicos, deben tomarse precauciones cuando se manipula. Se recomienda el uso de guantes, gafas y ropa protectora. Si la piel entra en contacto con la solución, se debe lavar bien e inmediatamente con agua y jabón. Si entra en contacto con las mucosas, estas deben aclararse bien con agua. Únicamente debe

preparar y administrar Mevlyq el personal adecuadamente formado en la manipulación de citotóxicos. Las mujeres embarazadas no deben manipular Mevlyq.

Utilizando una técnica aséptica, se puede diluir Mevlyq hasta 100 ml con solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. Tras la administración, se recomienda irrigar la vía intravenosa con solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio a fin de asegurar que se administra la dosis completa. No debe mezclarse con otros medicamentos y no debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %.

Si se utiliza un punzón para administrar el producto, consulte las instrucciones proporcionadas por el fabricante del dispositivo. Los viales de Mevlyq tienen un tapón de 13 mm. El dispositivo seleccionado debe ser compatible con los tapones de vial pequeños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1789/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de febrero de 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Mevlyq 0,44 mg/ml solución inyectable
eribulina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 2 ml contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Etanol anhidro, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial de 2 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

CITOTÓXICO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1789/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE VIDRIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Mevlyq 0,44 mg/ml solución inyectable
eribulina
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,88 mg de eribulina en 2 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Mevlyq 0,44 mg/ml solución inyectable eribulina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Mevlyq y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Mevlyq
3. Cómo usar Mevlyq
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mevlyq
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Mevlyq y para qué se utiliza

Mevlyq contiene el principio activo eribulina y es un medicamento contra el cáncer que funciona frenando el crecimiento y la extensión de las células cancerosas.

Se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (cáncer de mama que se ha extendido más allá del tumor original) cuando se ha utilizado al menos otro tratamiento que ha dejado de tener efecto.

Se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma avanzado o metastásico (un tipo de cáncer que aparece en el tejido adiposo) cuando se ha utilizado previamente otro tratamiento que ha dejado de tener efecto.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Mevlyq

No use Mevlyq

- si es alérgico a eribulina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Mevlyq:

- si tiene problemas de hígado
- si tiene fiebre o una infección
- si presenta entumecimiento, hormigueo, pinchazos, sensibilidad al tacto o debilidad muscular
- si tiene problemas de corazón

Si se ve afectado por alguno de los puntos anteriores, informe a su médico, ya que tal vez quiera suspenderle el tratamiento o reducirle la dosis.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Mevlyq en niños y adolescentes menores de 18 años con sarcomas pediátricos, ya que aún no se sabe cuál será su eficacia en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Mevlyq

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Mevlyq puede producir malformaciones congénitas graves y no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se considere claramente necesario después de considerar detenidamente todos los riesgos tanto para usted como para el bebé. Puede también producir problemas de fertilidad permanentes en el futuro en los hombres si lo toman, y deben consultarlo con el médico antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con Mevlyq y hasta 7 meses después de finalizar el tratamiento.

No debe utilizarse Mevlyq durante la lactancia debido al posible riesgo para el niño.

Los hombres con parejas en edad fértil no deben dejarlas embarazadas mientras reciben Mevlyq. Deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Mevlyq y hasta 4 meses tras finalizar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Mevlyq puede producir efectos adversos tales como cansancio (muy frecuente) y mareos (frecuente). No conduzca ni utilice máquinas si se encuentra cansado o mareado.

Mevlyq contiene alcohol (etanol) y sodio

Este medicamento contiene 80 mg de alcohol (etanol) en cada vial de 2 ml. La cantidad por dosis (5 ml) de este medicamento es equivalente a menos de 5 ml de cerveza o 2 ml de vino.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) en cada vial de 2 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Mevlyq

Un profesional sanitario cualificado le administrará Mevlyq como una inyección en una vena durante un periodo de 2 a 5 minutos. La dosis que reciba se basa en su área de superficie corporal (expresada en metros cuadrados, o m²) calculada a partir de su peso y altura. La dosis habitual de Mevlyq es 1,23 mg/m², aunque su médico podrá ajustarla en función de los resultados de los análisis de sangre o de otros factores. Tras la administración de Mevlyq, se recomienda irrigar la vena con una solución salina a fin de asegurar que se administra la dosis completa de Mevlyq.

Frecuencia de administración de Mevlyq

Mevlyq habitualmente se administra los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Su médico determinará cuántos ciclos de tratamiento debe recibir. Dependiendo de los resultados de los análisis de sangre, puede ser necesario que el médico retrase la administración del medicamento hasta que los resultados de los análisis de sangre vuelvan a los valores normales. En ese momento, el médico puede asimismo decidir reducir la dosis que se le administra.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas graves, debe dejar de tomar Mevlyq y acudir al médico inmediatamente:

- Fiebre, con latido cardiaco muy rápido, respiración rápida y superficial, piel fría, pálida, húmeda o moteada y/o confusión. Pueden ser signos de una afección llamada septicemia, una reacción intensa y grave a una infección. La septicemia es poco frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas) y puede poner la vida en peligro y dar lugar a la muerte.
- Dificultad para respirar o hinchazón de cara, boca, lengua o garganta. Pueden ser signos de una reacción alérgica poco frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas).
- Erupciones cutáneas graves con ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales. Pueden ser signos de una afección llamada síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. No se conoce la frecuencia de esta afección, pero puede ser potencialmente mortal.

Otros efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Disminución del número de glóbulos blancos o glóbulos rojos
- Cansancio o debilidad
- Náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea
- Entumecimiento, hormigueo o pinchazos
- Fiebre
- Pérdida de apetito, pérdida de peso
- Dificultad para respirar, tos
- Dolor en las articulaciones, en los músculos y de espalda
- Dolor de cabeza
- Pérdida de cabello

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Disminución del número de plaquetas (que puede dar lugar a moratones o a que se tarde más en detener una hemorragia)
- Infección con fiebre, neumonía, escalofríos
- Frecuencia cardíaca rápida, sofocos
- Vértigo, mareos
- Aumento de la producción de lágrimas, conjuntivitis (enrojecimiento y escozor de la superficie del ojo), hemorragia nasal
- Deshidratación, sequedad de boca, herpes labial, hongos en la boca, indigestión, ardores de estómago, dolor abdominal o hinchazón
- Hinchazón de las partes blandas, dolores (en concreto dolor de pecho, espalda y huesos), espasmo o debilidad muscular
- Infecciones en la boca, en las vías respiratorias y en las vías urinarias, dolor al orinar
- Dolor de garganta, dolor de nariz, aumento de secreción nasal, síntomas parecidos a los de la gripe, faringitis
- Anomalías en las pruebas de la función hepática, nivel alterado de azúcar, bilirrubina, fosfatos, potasio, magnesio o calcio en sangre
- Incapacidad para dormir, depresión, alteración del sentido del gusto
- Exantema, picor, problemas en las uñas, sequedad o enrojecimiento de la piel
- Sudoración excesiva (incluida sudoración nocturna)
- Pitidos en los oídos
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Herpes zóster
- Hinchazón de la piel y entumecimiento en manos y pies

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Coágulos en la sangre
- Anomalías en las pruebas de la función hepática (hepatotoxicidad)
- Fallo de los riñones, sangre o proteínas en la orina
- Inflamación pulmonar extensa que puede dar lugar a fibrosis
- Inflamación del páncreas
- Úlceras en la boca

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas)

- Un trastorno grave de la coagulación de la sangre que puede dar lugar a la formación extensa de coágulos sanguíneos y hemorragia interna

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Mevlyq

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Si Mevlyq está diluido para perfusión, debe conservarse entre 2 °C y 8 °C durante no más de 72 horas.

Si Mevlyq como solución sin diluir se ha transferido a una jeringa, se debe conservar a 25 °C durante no más de 4 horas, o entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debería conservarse durante más de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Mevlyq

- El principio activo es eribulina. Cada vial contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina en 2 ml de solución.
- Los demás componentes son etanol anhidro y agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico (para ajustar el pH) e hidróxido de sodio (para ajustar el pH). Ver sección 2 “Mevlyq contiene alcohol (etanol) y sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Mevlyq es una solución acuosa, transparente e incolora que viene en viales de vidrio que contienen 2 ml de solución inyectable. Cada caja contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.