

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mevlyq 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre yra 0,5 mg eribulino mesilato kiekis, atitinkantis 0,44 mg eribulino.

Kiekviename 2 ml flakone yra eribulino mesilato kiekis, atitinkantis 0,88 mg eribulino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 40 mg etanolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas, kurio pH 6,0-9,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Mevlyq skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kuris progresavo po ne mažiau kaip vieno išplitusios ligos chemoterapijos kurso (žr. 5.1 skyrių). Prieš tai turėjo būti taikytas gydymas antraciklinu ir taksanu pagal adjuvantinio arba metastazinių vėžio formų gydymo schemą, išskyrus atvejus, kai pacientui toks gydymas nėra tinkamas.

Mevlyq skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems nerezekuotina liposarkoma, kuriems anksčiau buvo taikytas gydymas antraciklinu (išskyrus atvejus, kai toks gydymas nėra tinkamas), progresavusiai (išplitusiai) ar metastazavusiai ligai gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Mevlyq turi paskirti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis tinkamo gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties. Preparatą turi leisti tik tinkamos kvalifikacijos sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas

Rekomenduojama paruošto vartoti eribulino tirpalo dozė yra 1,23 mg/m², kuri turi būti suleidžiama į veną per 2-5 minutes kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis.

Prašome atkreipti dėmesį

Rekomenduojama dozė nustatyta skaičiuojant pagal veikliosios medžiagos (eribulino) kiekį. Skaičiuojant individualią dozę pacientui, reikia remtis paruošto vartoti tirpalo, kuriame yra 0,44 mg/ml eribulino, ir rekomenduojama 1,23 mg/m² doze. Toliau pateiktose dozės mažinimo rekomendacijose nurodoma eribulino dozė, kurią reikia skirti, remiantis paruošto vartoti tirpalo stiprumu.

Pagrindiniuose tyrimuose, atitinkamuose leidiniuose ir kai kuriuose kituose regionuose, pvz., Jungtinėse Valstijose ir Šveicarijoje, rekomenduojama dozė paremta skaičiavimu pagal druskos (eribulino mesilato) formą.

Pacientams gali pasireikšti pykinimas arba vėmimas. Reikia apsvarstyti antiemetinės profilaktikos, įskaitant kortikosteroidus, galimybę.

Dozės leidimo atidėjimas gydymo laikotarpiu

Mevlyq leidimą 1-ąją arba 8-ąją dienomis reikia atidėti dėl bet kurios iš šių priežasčių:

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $< 1 \times 10^9/l$;
- trombocitų kiekis $< 75 \times 10^9/l$;
- 3-iojo arba 4-ojo laipsnio hematologinis toksinis poveikis.

Dozės mažinimas gydymo laikotarpiu

Dozės mažinimo rekomendacijos pakartotiniam gydymui pateiktos lentelėje toliau.

Dozės mažinimo rekomendacijos

Nepageidaujamos reakcijos po ankstesnio Mevlyq vartojimo	Rekomenduojama eribulino dozė
Hematologinės	
ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ ilgiau kaip 7 dienas	0,97 mg/m ²
ANS $< 1 \times 10^9/l$ neutropenija, komplikauta karščiavimo ar infekcijos	
Trombocitopenija, kai trombocitų skaičius $< 25 \times 10^9/l$	
Trombocitopenija, kai trombocitų skaičius $< 50 \times 10^9/l$, komplikauta hemoragijos ar reikalaujanti kraujo arba trombocitų transfuzijos	
Nehematologinės	
Bet kokios 3-iojo arba 4-ojo laipsnio reakcijos ankstesnio ciklo metu	
Bet kokių pirmiau nurodytų hematologinių arba nehematologinių nepageidaujamų reakcijų pasikartojimas	
Nepaisant dozės sumažinimo iki 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Nepaisant dozės sumažinimo iki 0,62 mg/m ²	Apsvarstyti vartojimo nutraukimo galimybę

Sumažinus eribulino dozę, vėl jos didinti negalima.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Metastazių sukeltas kepenų funkcijos sutrikimas

Rekomenduojama eribulino dozė pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai (*Child-Pugh A*), yra 0,97 mg/m², suleidžiama į veną per 2-5 minutes 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis.

Rekomenduojama eribulino dozė pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai (*Child-Pugh B*), yra 0,62 mg/m², suleidžiama į veną per 2-5 minutes 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*) netirtas, bet manoma, kad šiems pacientams vartojant eribulino, reikalingas dar didesnis dozės sumažinimas.

Cirozės sukeltas kepenų funkcijos sutrikimas

Ši pacientų grupė netirta. Pirmiau nurodytas dozes galima vartoti esant lengvam arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui, bet patartina atidžiai stebėti, nes dozes gali reikėti dar kartą koreguoti.

Pacientai, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

Kai kuriems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas $< 50 \text{ ml/min.}$), gali padidėti eribulino ekspozicija ir gali reikėti mažinti dozę.

Visus pacientus, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, patartina gydyti atsargiai ir atidžiai stebėti saugumą (žr. 5.2 skyrių.)

Senyvi pacientai

Specialiai koreguoti dozės, atsižvelgiant į paciento amžių, nerekomenduojama (žr. 4.8 skyrių).

Vaikų populiacija

Mevlyq nėra skirtas vaikams ir paaugliams krūties vėžio indikacijai.

Mevlyq saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki 18 metų minkštųjų audinių sarkomos indikacijai dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Mevlyq skirtas leisti į veną.

Dozę iki 100 ml galima skiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Dozės negalima skiesti 5 % gliukozės infuziniu tirpalu. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Prieš vartojant reikia užtikrinti gerą prieigą prie periferinių venų arba centrinio kateterio praeinamumą. Nėra duomenų, kad eribulino mesilatas sukeltų pūsles arba dirgintų. Ekstravazacijos atveju reikia taikyti simptominį gydymą. Informacija, aktuali dirbant su citotoksinais vaistinais preparatais, pateikta 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Žindymas

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hematologija

Kaulų čiulpų slopinimas priklauso nuo dozės ir visų pirma pasireiškia kaip neutropenija (žr. 4.8 skyrių). Prieš kiekvieną eribulino dozę visiems pacientams reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą. Gydymą eribuliniu reikia pradėti tik pacientams, kurių ANS vertės yra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų $> 100 \times 10^9/l$.

Febrili neutropenija pasireiškė $< 5 \%$ eribuliniu gydytų pacientų. Pacientai, kuriems pasireiškia febrili neutropenija, sunki neutropenija arba trombocitopenija, turi būti gydomi pagal 4.2 skyriuje pateiktas rekomendacijas.

Pacientams, kurių alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) vertės buvo > 3 kartus didesnės nei viršutinė normos riba (VNR), dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir febrili neutropenija. Nors duomenų nepakanka, pacientams, kurių bilirubino vertė $> 1,5 \times VNR$, taip pat dažniau pasireiškia 4-ojo laipsnio neutropenija ir febrili neutropenija.

Nustatyti mirtini febrilios neutropenijos, neutropeninio sepsio, sepsio ir sepsinio šoko atvejai.

Sunkią neutropeniją galima gydyti gydytojo nuožiūra vartojant granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G KSF) arba ekvivalentą, vadovaujantis atitinkamomis rekomendacijomis (žr. 5.1 skyrių).

Periferinė neuropatija

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia periferinės motorinės ir sensorinės neuropatijos požymių. Pasireiškus sunkiam periferiniam neurotoksiniam poveikiui reikia atidėti dozės vartojimą

arba sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Klinikiniuose tyimuose nedalyvavo pacientai, sergančios didesnio kaip 2-ojo laipsnio neuropatija. Tačiau pacientams, sergantiems 1-ojo arba 2-ojo laipsnio neuropatija, naujų simptomų pasireiškimo arba esamų pasunkėjimo tikimybė nebuvo didesnė nei pacientams, kuriems tyrimo pradžioje minėto sutrikimo nebuvo.

Pailgėjęs QT intervalas

Atliekant nekontroliuojamąjį atvirąjį EKG tyrimą, kuriame dalyvavo 26 pacientai, pailgėjęs QT intervalas nustatytas 8-ąją dieną, nepriklausomai nuo eribulino koncentracijos; 1-ąją dieną QT intervalas nebuvo pailgėjęs. EKG stebėjimas rekomenduojamas, jeigu gydymas pradedamas pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, bradiaritmijos arba kurie tuo pat metu vartoja QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų (įskaitant Ia ir III klasės preparatus nuo aritmijos) bei kuriems yra elektrolitų nenormalumų. Prieš pradedant gydymą Mevlyq turi būti koreguota hipokalemija, hipokalcemija ar hipomagnezemija ir gydymo metu šie elektrolitai turi būti periodiškai tikrinami. Eribulino reikia vengti pacientams, kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas.

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename šio vaistinio preparato 2 ml flakone yra 80 mg alkoholio (etanolio). Toks dozėje (5 ml) esantis alkoholio kiekis atitinka mažiau kaip 5 ml alaus ar 2 ml vyno.

Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio.

Šio vaistinio preparato viename 2 ml flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Eribulinas daugiausia (iki 70 %) pašalinamas per tulžį. Šiame procese dalyvaujantis pernašos baltymas nėra žinomas. Eribulinas nėra atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), organinių anijonų (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), su dauginiu atsparumu vaistams susijusio baltymo (MRP2, MRP4) ir tulžies druskų pernašos siurblio (angl. *bile salt export pump*, BSEP) nešiklių substratas.

Tarpusavio sąveika su CYP3A4 inhibitoriais ir induktoriais nėra tikėtina. CYP3A4 ir P glikoproteino (Pgp) inhibitorius ketokonazolas ir CYP3A4 induktorius rifampicinas poveikio eribulino ekspozicijai (AUC ir C_{max}) neturėjo.

Eribulino poveikis kitų vaistų farmakokinetikai

In vitro duomenys rodo, kad eribulinas yra nestiprus svarbaus vaistus metabolizuojančio fermento CYP3A4 inhibitorius. *In vivo* duomenų nėra. Rekomenduojama vartoti preparatą atsargiai ir stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai, jei kartu vartojami preparatai, kurių siauras terapinis langas ir kurių pagrindinis eliminacijos būdas yra CYP3A4 medijuojamas metabolizmas (pvz., alfentanilis, ciklosporinas, ergotaminas, fentanilis, pimozidas, chinidinas, sirolimuzas, takrolimuzas).

Eribulinas neslopina CYP fermentų CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 arba 2E1 vartojant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms.

Vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis eribulinas neslopino BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ir OATP1B3 nešiklių medijuojamo aktyvumo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie eribulino vartojimą nėštumo metu nėra. Žiurkėms eribulinas sukelia toksinį poveikį embrionui ir vaisiui bei teratogeninį poveikį. Mevlyq nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus ir gerai apsvarsčius motinos poreikius ir riziką vaisiui.

Vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastoti, kol jos vartoja Mevlyq; ir jos turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Mevlyq metu ir 7 mėnesius po gydymo.

Vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, patariama partnerės neapvaisinti, kol jie vartoja Mevlyq, ir jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Mevlyq metu ir 4 mėnesius po gydymo.#

Žindymas

Nežinoma, ar eribulinas/metaboliai išsiskiria į motinos ar patelės pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti, todėl Mevlyq negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Pastebėtas toksinis poveikis žiurkių ir šunų sėklidėms (žr. 5.3 skyrių). Pacientai vyrai turi pasitarti dėl spermos konservavimo prieš gydymą, nes dėl gydymo Mevlyq gali atsirasti negrįžtamas nevaisingumas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Mevlyq gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, pvz., nuovargį ir svaigulį, kuris gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei jie jaučia nuovargį arba svaigulį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su eribulinu, yra kaulų čiulpų slopinimas, pasireiškiantis neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija su susijusiomis infekcijomis. Taip pat nustatyta naujai atsiradusi arba pasunkėjusi anksčiau buvusi periferinė neuropatija. Nustatytas toks nepageidaujamas poveikis kaip toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, vidurių užkietėjimu, stomatitu ir kt. Kitas nepageidaujamas poveikis buvo nuovargis, alopecija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, sepsis ir skeleto bei raumenų skausmo sindromas ir kt.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jei nenurodyta kitaip, toliau lentelėje nurodytas krūties vėžiu ir minkštųjų audinių sarkoma sergantiems pacientams, vartojusiems rekomenduojamą dozę 2 fazės ir 3 fazės tyrimų metu, pastebėtų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis.

Dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir labai retas ($< 1/10\,000$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Faktinis bendras dažnis ir 3-iojo arba 4-ojo laipsnio reakcijų dažnis nurodytas, kai pasireiškė 3-iojo arba 4-ojo laipsnio reakcijos.

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių)			
	Labai dažnas (dažnio %)	Dažnas (dažnio %)	Nedažnas (dažnio %)	Retas arba dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Šlapimo takų infekcija (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Plaučių uždegimas (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Burnos kandidamikozė Burnos pūslelinė Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Nosiaryklės uždegimas Rinitas Juostinė pūslelinė	Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) ^a Neutropeninis sepsis (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Sepsinis šokas (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopenija (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemija (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Limfopenija (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Febrili neutropenija (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocitopenija (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Diseminuota intravaskulinė koaguliacija ^b
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hipokalemija (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnezėmija (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehidratacija (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hiperglikemija Hipofosfatėmija Hipokalcėmija		
Psichikos sutrikimai		Nemiga Depresija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė neuropatija ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Galvos skausmas (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Disgeuzija Svaigulys (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hipėstėzija Letargija Neurotoksinis poveikis		
Akių sutrikimai		Padidėjęs ašarojimas (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Konjunktyvitas		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Svaigimas Ūžesys (tinitas)		
Širdies sutrikimai		Tachikardija		
Kraujagyslių sutrikimai		Karščio pylimas Plaučių embolija (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Giliųjų venų trombozė	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispnėja (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a Kosulys (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Burnos ir ryklės skausmas Epistaksė Rinorėja	Intersticinė plaučių liga (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Virškinimo trakto	Pykinimas (35,7 %)	Pilvo skausmas	Burnos	

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių)			
	Labai dažnas (dažnio %)	Dažnas (dažnio %)	Nedažnas (dažnio %)	Retas arba dažnis nežinomas
sutrikimai	(G3/4: 1,1 %) ^d Vidurių užkietėjimas (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d Viduriavimas (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) ^d Vėmimas (18,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d	Stomatitas (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Burnos sausumas Dispepsija (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Gastroezofaginio reflukso liga Pilvo pūtimas	išopėjimas Kasos uždegimas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d Padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hiperbilirubinemija (1,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d	Toksinis poveikis kepenims (0,8 %) (G3/4: 0,6 %) ^d	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	Išbėrimas (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Niežėjimas (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Nagų sutrikimai Naktinis prakaitavimas Odos sausumas Eritema Hiperhidrozė Delnų ir padų eritrodizesteziya (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioneurozinė edema	** Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas / toksinė epidermio nekrolizė ^b
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija ir mialgija (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Nugaros skausmas (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) ^d Galūnių skausmas (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Kaulų skausmas (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) ^d Raumenų spazmai (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Skeleto ir raumenų skausmas Krūtinės skeleto ir raumenų skausmas Raumenų silpnumas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija	Hematurija Proteinurija Inkstų nepakankamumas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos	Nuovargis / astenija (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) ^d	Gleivinės uždegimas (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Periferinė edema		

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių)			
	Labai dažnas (dažnio %)	Dažnas (dažnio %)	Nedažnas (dažnio %)	Retas arba dažnis nežinomas
pažeidimai	Pireksija (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Skausmas Šaltkrėtis Krūtinės skausmas Į gripą panašus susirgimas		
Tyrimai	Sumažėjęs svoris (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Įskaitant 5-ojo laipsnio reiškinius

^b Remiantis savanoriškais pranešimais

^c Įskaitant teiktinuosius terminus periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, polineuropatija, parestzija, periferinė sensorinė neuropatija, periferinė sensomotorinė neuropatija ir demielinizuojanti polineuropatija

^d 4-ojo laipsnio reiškinių nebuvo

* Retas

** Dažnis nežinomas

Apskritai saugumo duomenys krūties vėžiu ir minkštųjų audinių sarkoma sergančių pacientų populiacijose buvo panašūs.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Neutropenija

Pastebėta neutropenija buvo grįžtama ir ne kumuliacinė; žemiausia riba buvo pasiekta vidutiniškai po 13 dienų, vidutinis išgijimo nuo sunkios neutropenijos ($< 0,5 \times 10^9/l$) laikas buvo 8 dienos.

Neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$, trukęs ilgiau kaip 7 dienas, tyrimo EMBRACE metu nustatytas 13 % eribulinu gydytų pacientų, sergančių krūties vėžiu.

Neutropenija kaip dėl gydymo atsiradęs nepageidaujamas reiškinys (angl. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) nustatyta 151 iš 404 (37,4 %, visų laipsnių) sergančių sarkoma populiacijoje, palyginti su 902 iš 1 559 (57,9 %, visų laipsnių) sergančių krūties vėžiu populiacijoje. Bendras grupinių TEAE ir neutrofilų nenormalių laboratorinių tyrimų rezultatų dažnis buvo atitinkamai 307 iš 404 (76,0 %) ir 1 314 iš 1 559 (84,3 %). Gydymo trukmės mediana buvo 12,0 savaitės sarkoma sergantiems pacientams ir 15,9 savaitės krūties vėžiu sergantiems pacientams.

Nustatyti mirtini febrilios neutropenijos, neutropeninio sepsio, sepsio ir sepsinio šoko atvejai. Tarp 1 963 krūties vėžiu ir minkštųjų audinių sarkoma sergančių pacientų, klinikinių tyrimų metu vartojusių rekomenduojamą eribulino dozę, buvo po vieną mirtiną neutropeninio sepsio (0,1 %) ir febrilios neutropenijos (0,1 %) atvejį. Taip pat nustatyti 3 mirtini sepsio atvejai (0,2 %) ir vienas sepsinio šoko atvejis (0,1 %).

Sunkią neutropeniją galima gydyti gydytojo nuožiūra vartojant G KSF arba ekvivalentą, vadovaujantis atitinkamomis rekomendacijomis. Dviejų 3 fazės krūties vėžio tyrimų (atitinkamai tyrimų 305 ir 301) metu 18 % ir 13 % eribulinu gydytų pacientų buvo skiriamas G KSF. 3 fazės sarkomos tyrime (tyrime 309) 26 % eribulinu gydytų pacientų vartojo G KSF.

Dėl neutropenijos vartojimas buvo nutrauktas < 1 % eribuliną vartojusių pacientų.

Diseminuota intravaskulinė koaguliacija

Nustatyti diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos atvejai, dažniausiai susiję su neutropenija ir (arba) sepsiu.

Periferinė neuropatija

1 559 krūties vėžiu sergantiems pacientams dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo nutraukti gydymą eribulinu, buvo periferinė neuropatija (3,4 %). Laiko iki 2-ojo laipsnio periferinės

neuropatijos mediana buvo 12,6 savaitės (po 4 ciklų). 2 iš 404 sarkoma sergančių pacientų nutraukė gydymą eribulinu dėl periferinės neuropatijos. Laiko iki 2 laipsnio periferinės neuropatijos atsiradimo mediana buvo 18,4 savaitės.

3-ojo arba 4-ojo laipsnio periferinė neuropatija pasireiškė 7,4 % krūties vėžiu sergančių pacientų ir 3,5 % sarkoma sergančių pacientų. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems anksčiau buvo neuropatija, naujų simptomų pasireiškimo arba esamų pasunkėjimo tikimybė buvo panaši kaip ir pacientams, kuriems tyrimo pradžioje šio sutrikimo nebuvo.

Krūties vėžiu sergantiems pacientams, kuriems gydymo pradžioje buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio periferinė neuropatija, dėl gydymo atsiradusios 3-iojo laipsnio periferinės neuropatijos pasireiškimo dažnis buvo 14 %.

Toksinis poveikis kepenims

Kai kuriems pacientams, kuriems prieš pradėdant gydymą eribulinu kepenų fermentų aktyvumas buvo normalus / nenormalus, pradėjus gydymą eribulinu nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. Toks padidėjęs aktyvumas daugumai pacientų pasireiškė gydymo pradžioje, 1-2 ciklo metu, ir nors manoma, kad daugumai pacientų tai gali būti kepenų prisitaikymo prie gydymo eribulinu reiškinys, o ne reikšmingo toksinio poveikio požymis, taip pat nustatytas toksinis poveikis kepenims.

Tam tikros pacientų grupės

Senyvi pacientai

Iš 1 559 krūties vėžiu sergančių rekomenduojama eribulino doze gydytų pacientų, 283 pacientai (18,2 %) buvo ≥ 65 metų amžiaus. 404 sarkoma sergančių pacientų populiacijoje 90 eribulinu gydomų pacientų (22,3 %) buvo ≥ 65 metų. Senyvų pacientų (≥ 65 metų amžiaus) eribulino saugumo profilis buvo panašus į < 65 metų amžiaus pacientų, išskyrus asteniją / nuovargį, kurie su amžiumi turėjo tendenciją didėti. Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių ALT arba AST vertės buvo $> 3 \times \text{ULN}$, dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir febrili neutropenija. Nors duomenų nepakanka, pacientams, kurių bilirubino vertė buvo $> 1,5 \times \text{VNR}$, taip pat dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir febrili neutropenija (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienu perdozavimo atveju pacientui netyčia buvo suleista 7,6 mg eribulino (maždaug 4 kartus daugiau už numatytą dozę), todėl 3-iąją dieną pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija (3-iojo laipsnio), o 7-ąją dieną – neutropenija (3-iojo laipsnio). Abi nepageidaujamos reakcijos praėjo taikant palaikomąjį gydymą.

Priešnuodžio eribulino perdozavimui gydyti nėra žinoma. Perdozavus pacientą reikia atidžiai stebėti. Perdozavimo gydymas turi apimti palaikomąsias medicinines intervencijas esamoms klinikinėms apraiškoms šalinti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai preparatai, kiti antineoplaziniai preparatai, ATC kodas – L01XX41.

Eribulino mesilatas yra mikrovamzdelių dinamikos inhibitorius, priklausantis antineoplazinių medžiagų halichondrinų klasei. Tai yra supaprastintos struktūros sintetinis halichondrino B – natūralaus produkto, išskirto iš jūrų pnties *Halichondria okada*, – analogas.

Eribulinas slopina mikrovamzdelių augimo fazę, neveikdamas trumpėjimo fazės ir izoliuoja tubuliną į neproduktyvius agregatus. Eribulinas veikia per tubulinu pagrįstą antimitotinį mechanizmą, sukeliantį G₂/M ląstelių ciklo blokavimą, mitozės verpsčių pažeidimą ir, galiausiai, apoptozinę ląstelių žūtį po ilgalaikio ir negrįžtamo mitozės blokavimo.

Klinikinis veiksmingumas

Krūties vėžys

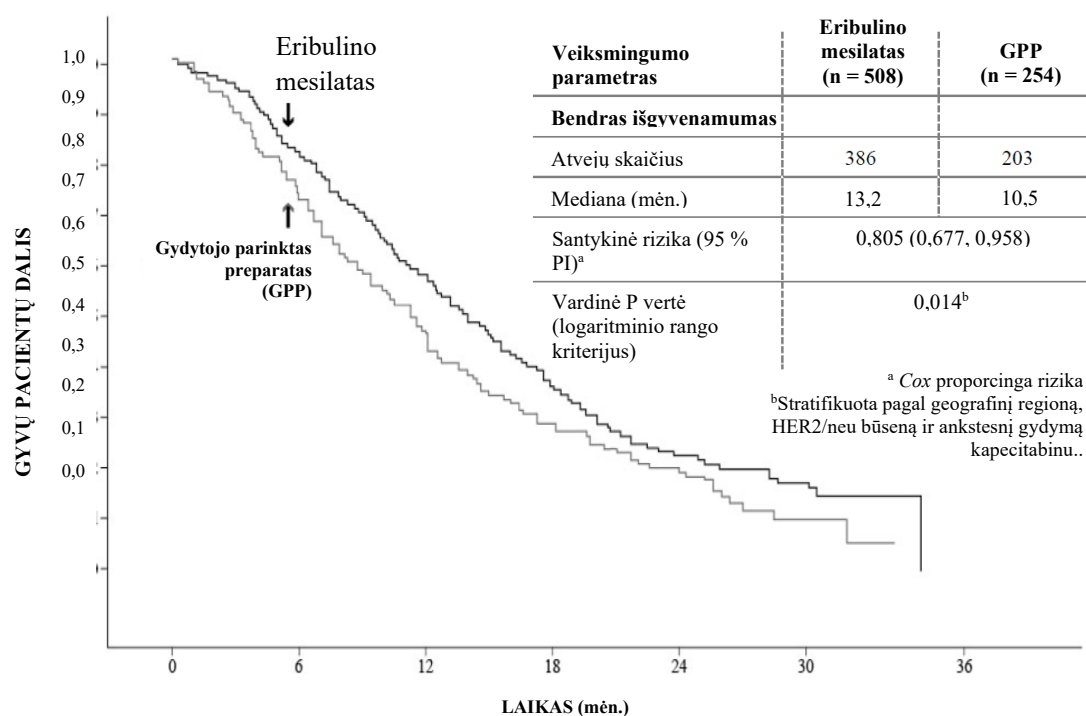
Eribulino mesilato veiksmingumą gydant krūties vėžį visų pirma patvirtina du atsitiktinių imčių 3 fazės lyginamieji tyrimai.

Pagrindiniame 3 fazės tyrime EMBRACE (tyrime 305) dalyvavo 762 pacientai, kuriems pasireiškė vietoje pasikartojantis arba metastazinis krūties vėžys ir kuriems anksčiau buvo skirti ne mažiau kaip du ir ne daugiau kaip penki chemoterapijos kursai, įskaitant antracikliną ir taksaną (jei jie nekontraindikuojami). Per 6 mėnesius nuo paskutinio chemoterapijos kurso pacientų liga turėjo būti progresavusi. Pacientų HER2 būseną buvo: 16,1 % teigiama, 74,2 % neigiama ir 9,7 % nežinoma, o 18,9 % pacientų – trigubai neigiama. Atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 pacientai buvo atrinktos vartoti eribulino mesilatą arba gydytojo parinktą preparatą (GPP), kurį sudarė 97 % chemoterapija (26 % – vinorelbino, 18 % – gemcitabino, 18 % – kapecitabino, 16 % taksano, 9 % antraciklino, 10 % – kita chemoterapija) arba 3 % – hormoninis gydymas.

Tyrimas atitiko pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus – bendro išgyvenamumo (BI) rezultatas buvo statistiškai geresnis eribulino nei GPP grupėje 55 % atvejų.

Šį rezultatą patvirtino atnaujinta bendro išgyvenamumo analizė, atlikta 77 % atvejų.

Tyrimas 305: atnaujinti bendro išgyvenamumo duomenys (planuojama gydyti [angl. ITT] populiacija)



PACIENTŲ, KURIOMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS							
Eribulino mesilatas	508	406	274	142	54	11	0
GPP	254	178	106	61	26	5	0

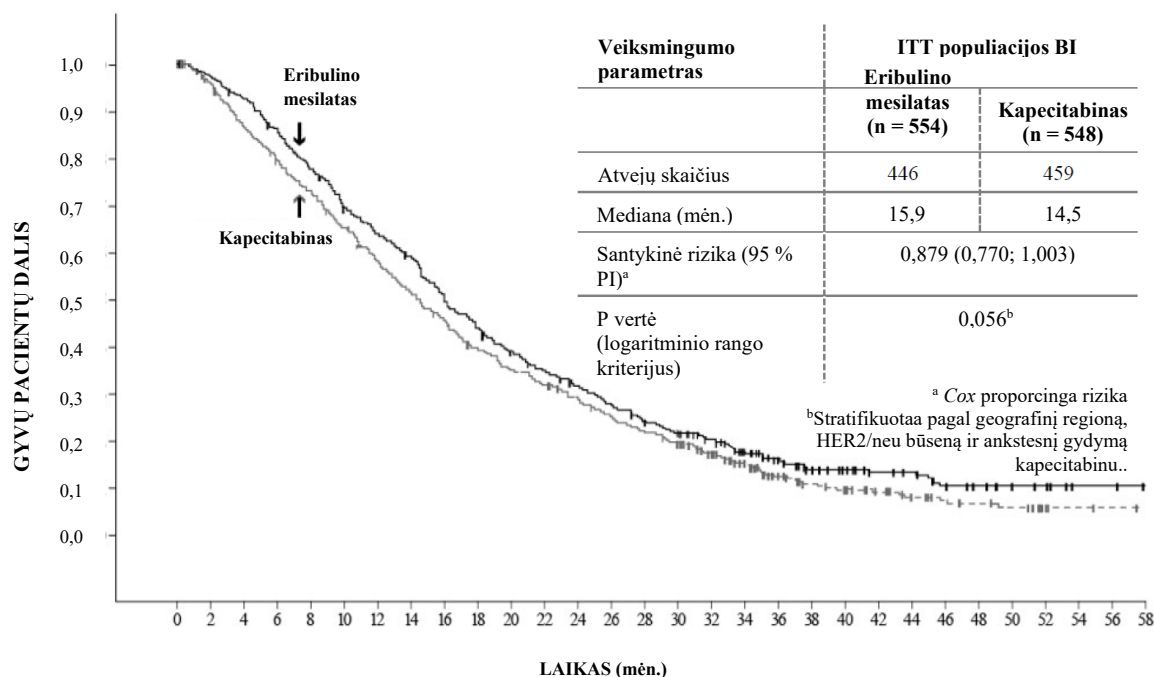
Pagal nepriklausomą vertinimą išgyvenamumo ligai neprogresuojant (ILN) mediana vartojant eribuliną buvo 3,7 mėnesio, palyginti su 2,2 mėnesio GPP atšakoje (SR 0,865; 95 % PI: 0,714; 1,048; $p = 0,137$). Tarp pacientų, kurių atsakas galėjo būti vertinamas, objektyvus atsako rodiklis pagal RECIST kriterijus buvo 12,2 % (95 % PI: 9,4 %, 15,5 %) eribulino atšakoje pagal nepriklausomą vertinimą, palyginti su 4,7 % (95 % PI: 2,3 %, 8,4 %) GPP atšakoje.

Teigiamas poveikis BI pastebėtas taksanams atsparių ir neatsparių pacientų grupėse. Atnaujintais BI duomenimis, eribulino SR, palyginti su GPP, buvo 0,90 (95 % PI: 0,71; 1,14) eribulino naudai taksanams atsparių pacientų grupėje ir 0,73 (95 % PI: 0,56; 0,96) taksanams neatsparių pacientų grupėje.

Teigiamas poveikis BI pastebėtas kapecitabinu anksčiau negydytų ir kapecitabinu anksčiau gydytų pacientų grupėse. Atnaujintais BI analizės duomenimis, eribulino grupės išgyvenamumas buvo didesnis, palyginti su GPP, kapecitabinu anksčiau gydytų pacientų grupėje, kurioje SR buvo 0,787 (95 % PI: 0,645; 0,961), ir kapecitabinu anksčiau negydytų pacientų grupėje, kurioje SR buvo 0,865 (95 % PI: 0,606; 1,233).

Antrasis ankstesnės linijos metastazavusio krūties vėžio 3 fazės tyrimas 301 buvo atvirasis, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai ($n = 1\,102$), sergantys lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, siekiant ištirti eribulino mesilato monoterapijos veiksmingumą, palyginti su kapecitabino monoterapija, vertinant pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus BI ir ILN. Pacientams anksčiau taikyti ne daugiau kaip trys ankstesnės chemoterapijos kursai, įskaitant gydymą antraciklinu ir taksanu, bei ne daugiau kaip du kursai išplitusiam ligai gydyti, iš kurių atitinkamai 20,0 %, 52,0 % arba 27,2 % anksčiau taikyti 0, 1 arba 2 chemoterapijos kursai metastazavusiam krūties vėžiui gydyti. Pacientų HER2 būseną buvo: 15,3 % teigiama, 68,5 % neigiama ir 16,2 % nežinoma, o 25,8 % pacientų – trigubai neigiama.

Tyrimas 301: bendras išgyvenamumas (ITT populiacija)



PACIENTŲ, KURIOMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS	
Eribulino mesilatas	554 530 505 464 423 378 349 320 268 243 214 193 173 151 133 119 99 77 52 38 32 26 22 15 13 9 7 2 2 0
Kapecitabinas	548 513 466 426 391 352 308 277 242 214 191 175 155 135 122 108 81 62 42 33 27 23 17 13 12 10 2 2 1 0

Pagal nepriklausomą vertinimą išgyvenamumas ligai neprogresuojant vartojant eribuliną ir kapecitabiną buvo panašus, mediana buvo atitinkamai 4,1 mėnesio, palyginti su 4,2 mėnesio (SR 1,08; 95 % PI: 0,932; 1,250)]. Pagal nepriklausomą vertinimą objektyvus atsako rodiklis vartojant eribuliną ir kapecitabiną taip pat buvo panašus: 11,0 % (95 % PI: 8,5; 13,9) eribulino grupėje ir 11,5 % (95 % PI: 8,9; 14,5) kapecitabino grupėje.

Tyrimo 305 ir tyrimo 301 metu bendras išgyvenamumas pacientams, kurių HER2 būseną yra neigiama ir HER2 būseną yra teigiama, eribulino ir kontrolinėje grupėse parodytas toliau.

Veiksmingumo parametras	Tyrimas 305: atnaujinti bendro išgyvenamumo duomenys (ITT populiacija)			
	HER2 būseną neigiama		HER2 būseną teigiama	
	Eribulino mesilatas (n = 373)	GPP (n = 192)	Eribulino mesilatas (n = 83)	GPP (n = 40)
Atvejų skaičius	285	151	66	37
Mediana (mėn.)	13,4	10,5	11,8	8,9
Santykinė rizika (95 % PI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
P vertė (logaritminio rango kriterijus)	0,106		0,015	

Veiksmingumo parametras	Tyrimas 301: bendras išgyvenamumas (ITT populiacija)			
	HER2 būseną neigiama		HER2 būseną teigiama	
	Eribulino mesilatas (n = 375)	Kapecitabinas (n = 380)	Eribulino mesilatas (n = 86)	Kapecitabinas (n = 83)
Atvejų skaičius	296	316	73	73
Mediana (mėn.)	15,9	13,5	14,3	17,1
Santykinė rizika (95 % PI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	

P vertė (logaritminio rango kriterijus)	0,030	0,837
---	-------	-------

Pastaba: tuo pat metu taikomas anti-HER2 gydymas į tyrimą 305 ir tyrimą 301 nebuvo įtraukti.

Liposarkoma

Eribulino veiksmingumą gydant liposarkomą patvirtina pagrindinis 3 fazės sarkomos tyrimas (tyrimas 309). Šiame tyrime dalyvavo pacientai (n = 452), kuriems pasireiškė vietoje pasikartojanti, neoperuotina ir (arba) metastazavusi dviejų potipių minkštųjų audinių sarkoma – lejomiosarkoma arba liposarkoma. Pacientams anksčiau buvo skirti ne mažiau kaip du chemoterapijos kursai, vienas iš kurių turėjo būti antraciklino (jei jis nekontraindikuojamas) kursas.

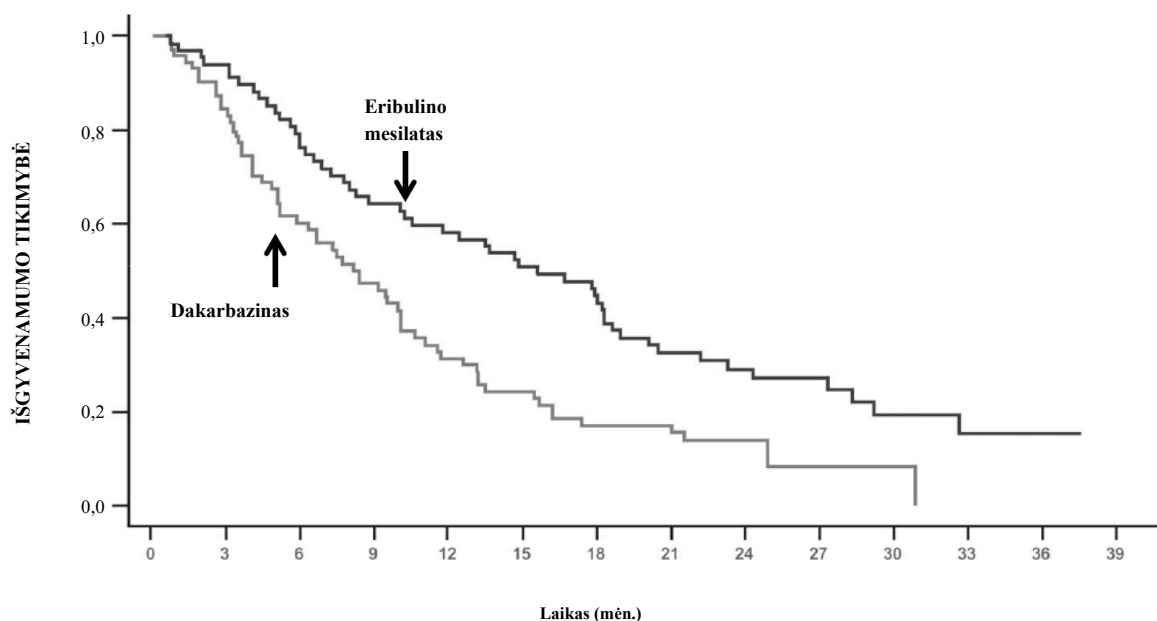
Per 6 mėnesius nuo paskutinio chemoterapijos kurso pacientų liga turėjo būti progresavusi. Atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 pacientai buvo atrinkti vartoti 1,23 mg/m² eribulino kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis arba 850 mg/m², 1 000 mg/m² ar 1 200 mg/m² dakarbazino (dozę nustatydavo tyrėjas prieš atranką atsitiktinių imčių būdu) kas 21 dieną.

Tyrimo 309 metu pacientams, atsitiktinių imčių būdu priskirtiems eribulino grupei, nustatytas statistiškai reikšmingas BI pagerėjimas, palyginti su kontroline grupe. Tai reiškė BI medianos padidėjimą 2 mėnesiais (13,5 mėnesio eribulino gydomiems pacientams, palyginti su 11,5 mėnesio dakarbazino gydomiems pacientams). Reikšmingo išgyvenamumo ligai neprogresuojant arba bendro atsako dažnio skirtumo tarp bendros populiacijos gydymo grupių nenustatyta.

Remiantis iš anksto planuotomis pogrupių BI ir ILN analizėmis, gydymo eribulino poveikis nustatytas tik liposarkoma (tyrimo 309 metu 45 % dediferencijuota, 37 % miksoidine / apvaliųjų ląstelių ir 18 % pleomorfinė liposarkoma) sergantiems pacientams. Eribulino ir dakarbazino veiksmingumo skirtumo išplitusia ar metastazavusia lejomiosarkoma sergantiems pacientams nenustatyta.

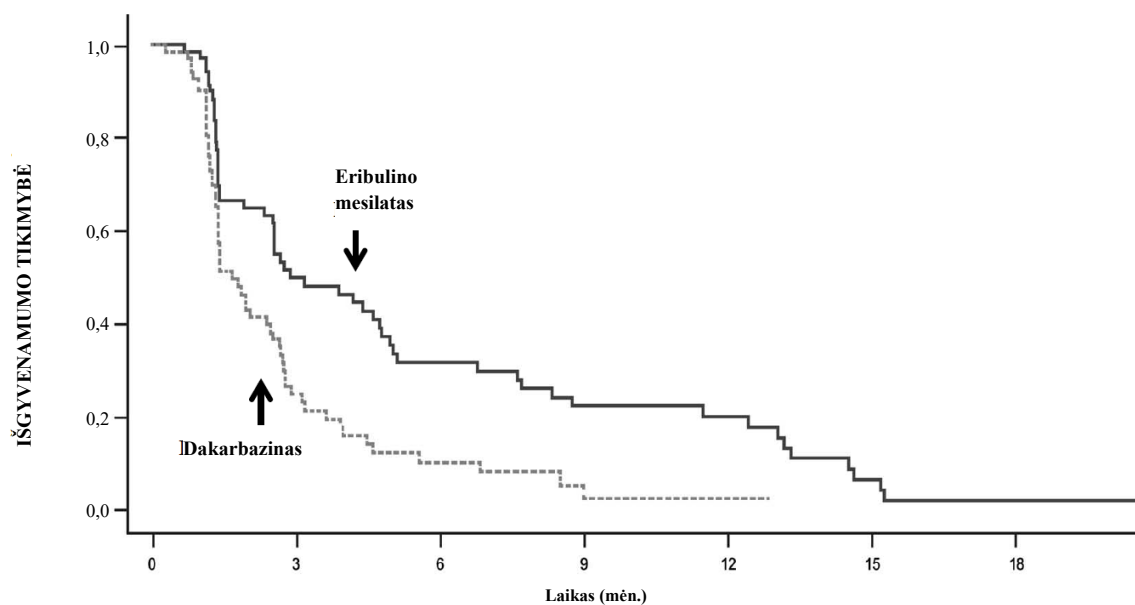
	Tyrimas 309 Liposarkomos pogrupis		Tyrimas 309 Lejomiosarkomos pogrupis		Tyrimas 309 ITT populiacija	
	Eribulino mesilatas (n = 71)	Dakarbazi nas (n = 72)	Eribulino mesilatas (n = 157)	Dakarbazi nas (n = 152)	Eribulino mesilatas (n = 228)	Dakarbazi nas (n = 224)
Bendras išgyvenamumas						
Atvejų skaičius	52	63	124	118	176	181
Mediana (mėn.)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Santykinė rizika (95 % PI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Vardinė p vertė	0,0006		0,5730		0,0169	
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant						
Atvejų skaičius	57	59	140	129	197	188
Mediana (mėn.)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Santykinė rizika (95 % PI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Vardinė p vertė	0,0015		0,5848		0,2287	

Tyrimas 309 – bendras išgyvenamumas liposarkomos pogrupyje



PACIENTŲ, KURIEMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS:														
Eribulino mesilatas	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazinas	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Tyrimas 309 – išgyvenamumas ligai neprogresuojant liposarkomos pogrupyje



PACIENTŲ, KURIEMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS:								
Eribulino mesilatas	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazinas	72	15	5	2	1	0	0	0

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra eribulino, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrūpiais duomenis krūties vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje

yra eribulino, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis rabdomiosarkomos ir ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkomos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Eribulino farmakokinetikai būdinga greito pasiskirstymo fazė, po kurios seka lėto pašalinimo iš organizmo fazė; vidutinė galutinės pusinės eliminacijos trukmė yra apie 40 valandų. Preparatui būdingas didelis pasiskirstymo tūris (vidutiniškai nuo 43 iki 114 l/m²).

Eribulinas silpnai jungiasi su plazmos baltymais. Eribulino jungimasis su plazmos baltymais (100-1 000 ng/ml) žmogaus plazmoje sudarė 49-65 %.

Biotransformacija

Suleidus pacientams ¹⁴C-eribulino, nepakitęs eribulinas buvo pagrindinė plazmoje cirkuliuojanti medžiaga. Metabolitų koncentracija sudarė < 0,6 % pirminio junginio; tai patvirtina, kad didžiųjų eribulino metabolitų žmogaus organizme nėra.

Eliminacija

Eribulinui būdingas mažas klirensas (vidutiniškai nuo 1,16 iki 2,42 l/h/m²). Leidus preparatą kas savaitę, reikšmingo eribulino kaupimosi nenustatyta. Farmakokinetinės savybės nepriklauso nuo dozės arba laiko, vartojant eribulino 0,22-3,53 mg/m² dozių intervale.

Didžioji dalis eribulino pašalinama per tulžį. Šalinime dalyvaujantis pernašos baltymas kol kas nėra žinomas. Iki klinikiniai *in vitro* tyrimai rodo, kad eribuliną perneša Pgp. Tačiau nustatyta, kad vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis, eribulinas nėra Pgp inhibitorius *in vitro*. Taip pat *in vivo* kartu duodamas Pgp inhibitorius ketokonazolas neveikia eribulino ekspozicijos (AUC ir C_{max}). *In vitro* tyrimai taip pat parodė, kad eribulinas nėra OCT1 substratas.

Suleidus pacientams ¹⁴C-eribulino, maždaug 82 % dozės buvo pašalinta su išmatomis ir 9 % su šlapimu; tai rodo, kad šalinimas per inkstus nėra reikšmingas eribulino šalinimo kelias.

Nepakitęs eribulinas sudarė didžiąją dalį bendrojo radioaktyvumo išmatose ir šlapime.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimo metu vertinta eribulino farmakokinetika pacientų, kurioms buvo kepenų metastazių sukeltas lengvas (*Child-Pugh A*; n = 7) ar vidutinio sunkumo (*Child-Pugh B*; n = 4) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme. Palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija buvo normali (n = 6), pacientams, kurioms buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, eribulino ekspozicija padidėjo atitinkamai 1,8 karto ir 3 kartus. Leidžiant 0,97 mg/m² eribulino dozę pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, ir 0,62 mg/m² pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ekspozicija buvo šiek tiek didesnė nei suleidus 1,23 mg/m² dozę pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali. Eribulino tyrimų pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*), neatlikta. Tyrimų pacientams, kuriems nustatytas cirozės sukeltas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kai kuriems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatyta padidėjusi eribulino ekspozicija, kuriai būdingas didelis kintamumas tiriamųjų grupėje. Eribulino farmakokinetika vertinta atliekant 1 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, kurių inkstų funkcija buvo normali (kreatinino klirensas: ≥ 80 ml/min.; n = 6), kuriems buvo vidutinio sunkumo

(30-50 ml/min.; n = 7) arba sunkus (15-< 30 ml/min.; n = 6) inkstų funkcijos sutrikimas. Kreatinino klirensas vertintas naudojant *Cockcroft-Gault* formulę. 1,5 karto (90 % PI: 0,9-2,5) didesnis pagal dozę normalizuotas AUC_(0-inf) nustatytas pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus grįžtamųjų mutacijų bakterijose tyrimą (Eimeso [*Ames*] tyrimą) *in vitro*, mutageninio eribulino poveikio nenustatyta. Eribulino pelių limfomos mutagenezės tyrimo rezultatas buvo teigiamas ir atlikus žiurkių mikrobranduolių tyrimą *in vivo* nustatyta, kad preparatas yra klastogeninis.

Eribulino kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Eribulino poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta, tačiau remiantis ikiklinikiniais kartotinių dozių tyrimais, kurių metu nustatytas toksinis poveikis žiurkių ir šunų sėklidėms (nepakankamas sėklinio epitelio ląstelių kiekis su hipospermija ir (arba) aspermija), gydymas eribulinu gali turėti neigiamos įtakos vyrų vaisingumui. Su žiurkėmis atliktas poveikio embrionui ir vaisiui tyrimas patvirtino eribulino toksių poveikį vystymuisi ir galimą teratogeninį poveikį. Vaikingoms žiurkėms buvo duodamos eribulino mesilato dozės, atitinkančios 0,009; 0,027; 0,088 ir 0,133 mg/kg eribulino, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją vaikingumo dienomis. Su doze susijęs padidėjęs rezorbcijų skaičius ir sumažėjęs vaisiaus svoris nustatytas duodant $\geq 0,088$ mg/kg dozes, padidėjęs formavimosi ydų dažnis (apatinio žandikaulio, liežuvio, skrandžio ir blužnies nebuvimas) nustatytas duodant 0,133 mg/kg.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis etanolis
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

2 metai.

Paruošto vartoti vaistinio preparato tinkamumo laikas

Įrodyta, kad nepraskiestas tirpalas švirkšte išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 4 valandas, laikant 15-25 °C temperatūroje ir ne ilgiau kaip 24 valandas, laikant 2 °C-8 °C temperatūroje.

Įrodyta, kad praskiestas tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 72 valandas, laikant 2 °C-8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nevartojamas nedelsiant, už paruošto vartoti vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą trukmę ir sąlygas atsako vartotojas; paprastai vaistinis preparatas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje, nebent skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pirmą kartą atidaryto arba praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

4 ml I tipo bespalvio stiklo flakonas su teflonu padengtu butilo gumos kamščiu ir nuplėšiama aliuminio plomba; flakone yra 2 ml tirpalo.

Pakuotės dydis yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Mevlyq yra citotoksinis vaistinis preparatas nuo vėžio ir, kaip ir visus toksiškus junginius, jį reikia ruošti atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines, naudoti apsauginius akinius ir dėvėti apsauginius drabužius. Patekus tirpalo ant odos, tą vietą reikia nedelsiant gerai nuplauti vandeniu su muilu. Patekus vaistiniam preparatui ant gleivinių, jas reikia gerai praplauti vandeniu. Mevlyq ruošti ir skirti turi tik personalas, tinkamai išmokytas ruošti citotoksinius vaistinius preparatus. Nėščioms darbuotojoms Mevlyq tvarkyti negalima.

Laikantis aseptikos reikalavimų, Mevlyq galima skiesti iki 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Suleidus, rekomenduojama praplauti intraveninę sistemą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, taip užtikrinant, kad būtų suleista visa dozė. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais ir negalima skiesti 5 % gliukozės infuziniu tirpalu.

Jei vaistiniam preparatui duoti naudojate „spike“ jungtį, žr. prietaiso gamintojo instrukcijas. Mevlyq flakonai yra su 13 mm kamščiu. Pasirinktas prietaisas turi būti suderinamas su mažais flakono kamščiais.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1789/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO data

Registravimo data: 2024 m. vasario 9 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Mevlyq 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas
eribulinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 2 ml flakone yra eribulino mesilato kiekis, atitinkantis 0,88 mg eribulino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Bevandenis etanolis, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Vienas 2 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINIS

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1789/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**STIKLINIS FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Mevlyq 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas
eribulinas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml yra 0,88 mg eribulino

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Mevlyq 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas eribulinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Mevlyq ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Mevlyq
3. Kaip vartoti Mevlyq
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Mevlyq
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Mevlyq ir kam jis vartojamas

Mevlyq sudėtyje yra veikliosios medžiagos eribulino, tai yra vaistas nuo vėžio, kuris stabdo vėžio ląstelių augimą ir plitimą.

Vaistas vartojamas suaugusiems vietoje išplitusiam arba metastaziniam krūties vėžiui (krūties vėžiui, kuris išplito už pirminio auglio ribų) gydyti, kai buvo išbandytas bent vienas kitoks gydymo būdas, bet jo poveikis išnyko.

Jis taip pat vartojamas suaugusiems išplitusiai arba metastazavusiai liposarkomai (vėžiui, kuris kyla iš riebalinių audinių) gydyti, kai ankstesnis gydymas buvo išbandytas, bet jo poveikis išnyko.

2. Kas žinotina prieš vartojant Mevlyq

Mevlyq vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija eribulinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Mevlyq:

- jeigu yra kepenų sutrikimų;
- jeigu yra karščiavimas arba infekcija;
- jeigu pasireiškia tirpulis, dilgčiojimo, peršėjimo pojūčiai, jautrumas lietimui arba raumenų silpnumas;
- jeigu yra širdies sutrikimų.

Jeigu Jums pasireiškia bent vienas iš šių, pasakykite gydytojui, kuris gali nuspręsti nutraukti gydymą arba sumažinti dozę.

Vaikams ir paaugliams

Mevlyq nerekomenduojamas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, turintiems pediatriinių sarkomų, nes nežinoma, kaip šis vaistas veikia šios amžiaus grupės pacientus.

Kiti vaistai ir Mevlyq

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Mevlyq gali sukelti sunkių apsigimimų; preparato negalima vartoti, jei esate nėščia, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus, gerai apsvarsčius visą riziką Jums ir kūdikiui. Taip pat preparatas ji vartojantiems vyrams gali sukelti nuolatinį vaisingumo sutrikimą; prieš pradedant gydymą, jie turėtų tai aptarti su gydytoju. Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Mevlyq metu ir 7 mėnesius po gydymo.

Mevlyq negalima vartoti žindymo metu dėl galimo pavojaus vaikui.

Vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, patariama partnerės neapvaisinti, kol jie vartoja Mevlyq, ir jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Mevlyq metu ir 4 mėnesius po gydymo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mevlyq gali sukelti šalutinį poveikį, pvz., nuovargį (labai dažnai) ir svaigulį (dažnai). Jei jaučiate nuovargį arba svaigulį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Mevlyq sudėtyje yra etanolio (alkoholio) ir natrio

Kiekviename šio vaisto 2 ml flakone yra 80 mg alkoholio (etanolio). Toks dozėje (5 ml) esantis alkoholio kiekis atitinka mažiau kaip 5 ml alaus arba 2 ml vyno.

Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio.

Šio vaisto 2 ml flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Mevlyq

Mevlyq Jums į veną per 2-5 minutes suleis kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas. Jums bus suleista dozė, parinkta pagal Jūsų kūno paviršiaus plotą (išreikštą kvadratiniais metrais, arba m²), kuris apskaičiuojamas pagal Jūsų svorį ir ūgį. Įprasta Mevlyq dozė yra 1,23 mg/m², tačiau gydytojas gali ją koreguoti, remdamasis Jūsų kraujo tyrimų rezultatais arba kitais veiksniais. Siekiant užtikrinti, kad būtų suleista visa Mevlyq dozė, rekomenduojama suleidus Mevlyq suleisti į veną fiziologinio tirpalo.

Kaip dažnai Jums bus leidžiamas Mevlyq?

Mevlyq paprastai leidžiamas kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis. Gydytojas nustatys, kiek gydymo ciklą Jums reikia skirti. Atsižvelgiant į Jūsų kraujo tyrimų rezultatus, gydytojui gali reikėti atidėti vaisto vartojimą, kol kraujo tyrimų rezultatai normalizuosis. Paskui gydytojas taip pat gali nuspręsti sumažinti Jums skiriamą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė kuris nors iš toliau nurodytų sunkių simptomų, turite nutraukti Mevlyq vartojimą ir nedelsdami kreiptis medicininės pagalbos:

- karščiavimas, su padažnėjusiu širdies plakimu, greitas, paviršutiniškas kvėpavimas, šalta, išblyškusi, drėgna arba dėmėta oda ir (arba) sumišimas. Tai gali būti būklės, vadinamos sepsiu, t. y. sunkios ir rimtos reakcijos į infekciją, požymiai. Sepsis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), jis gali būti pavojingas gyvybei ir gali sukelti mirtį;
- pasunkėjęs kvėpavimas arba veido, burnos, liežuvio ar ryklės (gerklės) patinimas. Tai gali būti nedažnos alerginės reakcijos požymiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);

- sunkūs odos išbėrimai su odos, burnos, akių ir lyties organų pūslelėmis. Tai gali būti būklės, vadinamos Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromu / toksine epidermio nekrolize, požymiai. Šios būklės dažnis nežinomas, bet ji gali būti pavojinga gyvybei.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- baltųjų arba raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas;
- nuovargis arba silpnumas;
- pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- tirpulis, dilgčiojimo arba peršėjimo pojūčiai;
- karščiavimas;
- apetito praradimas, sumažėjęs svoris;
- pasunkėjęs kvėpavimas, kosulys;
- sąnarių, raumenų bei nugaros skausmas;
- galvos skausmas;
- plaukų slinkimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje (dėl to gali atsirasti kraujosruvų arba prireikti daugiau laiko kraujavimui sustabdyti);
- infekcija su karščiavimu, plaučių uždegimas, šaltkrėtis;
- greitas širdies plakimas, paraudimas;
- svaigimas, galvos sukimasis (svaigulys);
- padidėjęs ašarų susidarymas, konjunktyvitas (akies paviršiaus paraudimas ir peršėjimas), kraujavimas iš nosies;
- dehidratacija, burnos sausumas, pūslelinė, burnos pienligė, nevirškinimas, rėmuo, pilvo skausmas arba patinimas;
- minkštųjų audinių patinimas, skausmai (ypač krūtinės, nugaros ir kaulų skausmas), raumenų spazmai arba silpnumas;
- burnos, kvėpavimo ir šlapimo takų infekcijos, skausmingas šlapinimasis;
- skaudama gerklė, paraudusi, skaudama nosis arba sloga, į gripą panašūs simptomai, gerklės skausmas;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, pakitęs gliukozės, bilirubino, fosfatų, kalio, magnio arba kalcio kiekis kraujyje;
- nesugebėjimas miegoti, depresija, pakitęs skonio pojūtis;
- išbėrimas, niežulys, nagų sutrikimai, sausa arba paraudusi oda;
- padidėjęs prakaitavimas (įskaitant naktinį prakaitavimą);
- spengimas ausyse;
- kraujo krešuliai plaučiuose;
- juostinė pūslelinė;
- odos patinimas bei plaštakų ir pėdų tirpulis.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kraujo krešuliai;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai (toksinis poveikis kepenims);
- inkstų nepakankamumas, kraujas arba baltymas šlapime;
- plačiai išplitęs plaučių uždegimas, galintis sukelti randėjimą;
- kasos uždegimas;
- burnos opos.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunkus kraujo krešėjimo sutrikimas, sukeliantis plačiai išplitusį kraujo krešulių susidarymą ir vidinį kraujavimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Mevlyq

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jei Mevlyq praskiestas infuzijai, jį reikia laikyti 2 °C-8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas.

Jei neskiestas Mevlyq tirpalas perkeliamas į švirkštą, jį reikia laikyti 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 4 valandas arba 2 °C-8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistas turi būti vartojamas nedelsiant. Jei vaistas nevartojamas nedelsiant, už paruošto vartoti vaisto laikymo prieš vartojimą trukmę ir sąlygas atsako vartotojas; paprastai vaistas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje, nebent skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Mevlyq sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eribulinas. Kiekviename flakone yra eribulino mesilato kiekis, atitinkantis 0,88 mg eribulino 2 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenis etanolis, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas (pH koreguoti). Žr. „Mevlyq sudėtyje yra etanolio (alkoholio) ir natrio“ 2 skyriuje.

Mevlyq išvaizda ir kiekis pakuotėje

Mevlyq yra skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas, tiekiamas stikliniuose flakonuose, kuriuose yra 2 ml injekcinio tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.