

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mevlyq 0,44 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 0,5 mg eribuline-mesilaat, equivalent aan 0,44 mg eribuline.

Elke injectieflacon van 2 ml bevat eribuline-mesilaat, equivalent aan 0,88 mg eribuline.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing voor injectie bevat 40 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Transparante, kleurloze, waterige oplossing met een pH van 6,0 – 9,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mevlyq is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, van wie de ziekte progressief is na ten minste één chemotherapeutisch regime voor de ziekte in een gevorderd stadium (zie rubriek 5.1). Eerdere behandeling dient een antracycline en een taxaan te hebben omvat, hetzij in de adjuvante hetzij in de gemetastaseerde setting, tenzij de patiënten niet in aanmerking kwamen voor deze behandeling.

Mevlyq is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbaar liposaroom die een eerdere behandeling met antracycline hebben ontvangen (tenzij ze daarvoor niet geschikt waren) voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Mevlyq dient alleen te worden voorgeschreven door een gekwalificeerd arts met ervaring in het juiste gebruik van therapie tegen kanker. Het mag alleen worden toegediend door een bevoegde zorgprofessional.

Dosering

De aanbevolen dosering eribuline als kant-en-klare oplossing is 1,23 mg/m², dat op Dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen gedurende 2-5 minuten intraveneus dient te worden toegediend.

Opmerking:

De aanbevolen dosis verwijst naar de base van de werkzame stof (eribuline). Berekening van de individuele aan een patiënt toe te dienen dosis moet worden gebaseerd op de sterkte van de kant-en-klare oplossing die 0,44 mg/ml eribuline bevat en de aanbevolen dosering van 1,23 mg/m². De hieronder getoonde aanbevelingen voor dosisverlaging worden ook getoond als de toe te dienen dosis eribuline op basis van de sterkte van de kant-en-klare oplossing.

In de centrale trials, de bijbehorende publicaties en in sommige andere regio's zoals bijv. de Verenigde Staten en Zwitserland, is de aanbevolen dosis gebaseerd op de zoutvorm (eribuline-mesilaat).

Patiënten kunnen misselijk zijn of braken. Men dient anti-emetische profylaxe inclusief corticosteroïden te overwegen.

Dosisuitleg tijdens de behandeling

De toediening van Mevlyq dient op Dag 1 of Dag 8 om elk van de volgende redenen te worden uitgesteld:

- Absolute neutrofielentelling (ANC) < $1 \times 10^9/l$
- Bloedplaatjes < $75 \times 10^9/l$
- Graad 3 of 4 niet-hematologische toxiciteiten.

Dosisverlaging tijdens de behandeling

Aanbevelingen voor dosisverlaging voor herbehandeling worden in de volgende tabel getoond.

Aanbevelingen voor dosisverlaging

Bijwerking na eerdere toediening van Mevlyq	Aanbevolen dosering eribuline
Hematologisch	
ANC < $0,5 \times 10^9/l$ die langer dan 7 dagen aanhoudt	0,97 mg/m ²
ANC < $1 \times 10^9/l$, gecompliceerd door koorts of infectie	
Bloedplaatjes < $25 \times 10^9/l$	
Bloedplaatjes < $50 \times 10^9/l$ gecompliceerd door hemorragie of waarvoor bloed- of bloedplaatjestransfusie nodig is	
Niet-hematologisch	
Elke graad 3 of 4 in de voorgaande cyclus	
Recidief van ongeacht welke hematologische of niet-hematologische bijwerkingen zoals hierboven gespecificeerd	
Ondanks verlaging tot 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Ondanks verlaging tot 0,62 mg/m ²	Overweeg te stoppen

De dosis van eribuline mag niet opnieuw worden verhoogd nadat hij is verlaagd.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Leverfunctiestoornis als gevolg van metastasen

De aanbevolen dosering eribuline bij patiënten met een milde leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) is 0,97 mg/m², intraveneus toegediend gedurende 2 tot 5 minuten op Dag 1 en 8 van een cyclus van 21 dagen. De aanbevolen dosering eribuline bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) is 0,62 mg/m², intraveneus toegediend gedurende 2 tot 5 minuten op Dag 1 en 8 van een cyclus van 21 dagen.

Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) is niet bestudeerd, maar men verwacht dat een sterkere dosisverlaging nodig zal zijn bij gebruik van eribuline bij deze patiënten.

Leverfunctiestoornis als gevolg van cirrose

Deze patiëntengroep is niet bestudeerd. De bovengenoemde doses kunnen worden gebruikt bij een milde en matige functiestoornis, maar zorgvuldige controle is raadzaam daar de doses mogelijk moeten worden aangepast.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Sommige patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min) kunnen een verhoogde blootstelling aan eribuline hebben en hebben mogelijk een dosisverlaging nodig. Voorzichtigheid en nauwlettende veiligheidscontrole worden geadviseerd voor alle patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Er worden geen specifieke dosisaanpassingen aanbevolen op basis van de leeftijd van de patiënt (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Mevlyq bij kinderen en adolescenten voor de indicatie borstkanker.

De veiligheid en werkzaamheid van Mevlyq bij kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar oud zijn nog niet vastgesteld bij wekedelensarcoom. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Mevlyq is voor intraveneus gebruik.

De dosis kan worden verdund in maximaal 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Het mag niet worden verdund in 5% glucose-infusieoplossing. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Goede perifere veneuze toegang, of een open centrale lijn, dient voorafgaand aan toediening zeker te worden gesteld. Er zijn geen aanwijzingen dat eribuline-mesilaat een blaarvormende of irriterende werking heeft. In het geval van extravasatie dient de behandeling symptomatisch te zijn. Zie rubriek 6.6 voor informatie die relevant is voor het hanteren van cytotoxische geneesmiddelen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologie

Myelosuppressie is dosisafhankelijk en manifesteert zich primair als neutropenie (zie rubriek 4.8). Controle van het bloedbeeld (volledige tellingen) dient voorafgaand aan elke dosis eribuline bij alle patiënten te worden uitgevoerd. Behandeling met eribuline dient alleen te worden gestart bij patiënten met ANC-waarden $\geq 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $> 100 \times 10^9/l$.

Febriele neutropenie trad op bij $< 5\%$ van de patiënten die werden behandeld met eribuline. Patiënten met febrile neutropenie, ernstige neutropenie of trombocytopenie dienen te worden behandeld in overeenstemming met de aanbevelingen in rubriek 4.2.

Patiënten met alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $> 3 \times$ de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) hebben een hogere incidentie van graad 4 neutropenie en febrile neutropenie ondervonden. Hoewel de gegevens beperkt zijn, hebben patiënten met bilirubine $> 1,5 \times$ ULN ook een hogere incidentie van graad 4 neutropenie en febrile neutropenie.

Er zijn fatale gevallen van febrile neutropenie, neutropene sepsis, sepsis en septische shock gemeld.

Ernstige neutropenie kan worden behandeld door gebruik van 'granulocyte-colony-stimulating'-factor (G-CSF) of equivalent, naar inzicht van de arts in overeenstemming met relevante richtlijnen (zie rubriek 5.1).

Perifere neuropathie

Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord op tekenen van perifere motorische en sensorische neuropathie. De ontwikkeling van ernstige perifere neurotoxiciteit vereist een dosisuitstel of dosisverlaging (zie rubriek 4.2).

In klinische trials werden patiënten met reeds bestaande neuropathie ernstiger dan graad 2 geëxcludeerd. Echter, de kans dat patiënten met reeds bestaande neuropathie van graad 1 of 2 nieuwe of verergerende symptomen ontwikkelden was even groot als bij patiënten zonder deze aandoening die deelnamen aan het onderzoek.

Verlenging QT-interval

In een niet-gecontroleerde open-label ECG-studie met 26 patiënten werd een verlenging van het QT-interval waargenomen op Dag 8, onafhankelijk van de concentratie eribuline, terwijl op Dag 1 geen verlenging van het QT-interval werd waargenomen. Controle van de hartfunctie middels ECG wordt aanbevolen wanneer de behandeling wordt gestart bij patiënten met congestieve hartinsufficiëntie, brady-aritmie of gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, waaronder klasse Ia en III-antiarritmica en afwijkingen in elektrolyten. Hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie dient te worden hersteld alvorens gestart wordt met Mevlyq en deze elektrolyten dienen gedurende de therapie regelmatig gemonitord te worden. Gebruik van eribuline dient vermeden te worden bij patiënten met congenitaal verlengd QT-syndroom.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 80 mg alcohol (ethanol) per injectieflacon van 2 ml. De hoeveelheid per dosis (5 ml) in dit geneesmiddel komt overeen met minder dan 5 ml bier of 2 ml wijn. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen merkbare effecten.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 2 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Eribuline wordt voornamelijk (tot 70%) geëlimineerd via galuitscheiding. Het bij dit proces betrokken transporteiwit is niet bekend. Eribuline is geen substraat voor 'breast cancer resistant protein' (BCRP), organische anionentransporterende proteïnen (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), multidrug-resistentie-geassocieerde proteïnen (MRP2, MRP4) en galzoutexportpomp (BSEP)-transporteiwitten.

Er worden geen geneesmiddelinteracties verwacht met CYP3A4-remmers en -inductoren. Eribulineblootstelling (AUC en C_{max}) werd niet beïnvloed door ketoconazol, een CYP3A4- en P-glycoproteïne (Pgp)-remmer, en rifampicine, een CYP3A4-inductor.

Effecten van eribuline op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In-vitro-gegevens tonen aan dat eribuline een lichte remmer is van het belangrijke geneesmiddelmetaboliserende enzym CYP3A4. Er zijn geen *in-vivo*-gegevens beschikbaar. Voorzichtigheid en controle op bijwerkingen zijn raadzaam bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die een smal therapeutisch bereik hebben en die voornamelijk worden geëlimineerd via CYP3A4-gemedieerd metabolisme (bijv. alfentanil, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus, tacrolimus).

Eribuline remt de CYP-enzymen CYP1A2, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6 of -2E1 niet bij relevante klinische concentraties.

Bij relevante klinische concentraties veroorzaakte eribuline geen remming van de door BCRP-,

OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, OATP1B1- en OATP1B3-transporteiwitten gemedieerde activiteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van eribuline bij zwangere vrouwen. Eribuline is embryotoxisch, foetotoxisch en teratogeen bij ratten. Mevlyq mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is en alleen na zorgvuldige afweging van de noodzaak voor de moeder en het risico voor de foetus.

Men dient vrouwen die zwanger kunnen worden te adviseren te voorkomen dat zij zwanger raken gedurende de periode dat zij Mevlyq krijgen en zij moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 7 maanden na de behandeling met Mevlyq.

Mannen met partners die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd geen kind te verwekken tijdens de behandeling met Mevlyq en moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Mevlyq en gedurende 4 maanden na de behandeling.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eribuline/metabolieten in de moedermelk of in dierlijke melk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Mevlyq mag daarom niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Bij ratten en honden is testiculaire toxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Mannelijke patiënten dienen advies in te winnen over het opslaan van sperma voorafgaand aan behandeling in verband met de mogelijkheid van irreversibele infertiliteit als gevolg van behandeling met Mevlyq.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mevlyq kan bijwerkingen veroorzaken, zoals vermoeidheid en duizeligheid, die kunnen leiden tot geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men dient patiënten te adviseren geen voertuig te besturen of machines te bedienen wanneer zij moe of duizelig zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen in verband met eribuline die het vaakst werden gemeld, zijn myelosuppressie die zich manifesteert in de vorm van neutropenie, leukopenie, anemie en trombocytopenie gepaard gaand met infecties. Er waren ook meldingen van nieuw ontstane of verergering van bestaande perifere neuropathie. Ook gastro-intestinale toxiciteit die zich uit in de vorm van anorexie, nausea, braken, diarree, constipatie en stomatitis, is als bijwerking gemeld. Andere bijwerkingen zijn onder andere vermoeidheid, alopecia, verhoogde leverenzymen, sepsis en skeletspierpijn.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tenzij anders aangegeven, toont de tabel de incidentiepercentages van bijwerkingen die zijn waargenomen bij patiënten met borstkanker en wekedelensarcoom die de aanbevolen dosis in fase 2- en fase 3-onderzoeken hebben ontvangen.

Frequentiecategorieën worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Waar graad 3- of 4-reacties optraden, worden de werkelijke totale frequentie en de frequentie van graad 3- of 4-reacties gegeven.

Systeem/orgaan- klasse	Bijwerkingen – alle graden			
	Zeer vaak (frequentie %)	Vaak (frequentie %)	Soms (frequentie %)	Zelden of niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Urineweginfectie (8,5%) (G3/4: 0,7%) Pneumonie (1,6%) (G3/4: 1,0%) Orale candidiasis Orale herpes Infectie van de bovenste luchtwegen Nasofaryngitis Rinitis Herpes zoster	Sepsis (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Neutropene sepsis (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Septische shock (0,2%) (G3/4:0,2%) ^a	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie (53,6%) (G3/4: 46,0%) Leukopenie (27,9%) (G3/4: 17,0,%) Anemie (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Lymfopenie (5,7%) (G3/4: 2,1%) Febriële neutropenie (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Trombocytopenie (4,2%) (G3/4: 0,7%)		*Verspreide intravasculaire coagulatie ^b
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Verminderde eetlust (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^d	Hypokaliëmie (6,8%) (G3/4: 2,0%) Hypomagnesiëmie (2,8%) (G3/4: 0,3%) Dehydratie (2,8%) (G3/4: 0,5%) ^d Hyperglykemie Hypofosfatemie Hypocalciëmie		
Psychische stoornissen		Slapeloosheid Depressie		
Zenuwstelsel- aandoeningen	Perifere neuropathie ^c (35,9%) (G3/4: 7,3%) Hoofdpijn (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Dysgeusie Duizeligheid (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^d Hypo-esthesie Lethargie Neurotoxiciteit		
Oogaandoeningen		Verhoogde traanproductie (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^d Conjunctivitis		
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen		Vertigo Tinnitus		
Hartaandoeningen		Tachycardie		
Bloedvat- aandoeningen		Opvliegers Longembolie (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Diep-veneuze trombose	
Ademhalings- stelsel-, borstkas-	Dyspneu (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a	Orofaryngeale pijn Epistaxis	Interstitiële longziekte (0,2%)	

Systeem/orgaan- klasse	Bijwerkingen – alle graden			
	Zeer vaak (frequentie %)	Vaak (frequentie %)	Soms (frequentie %)	Zelden of niet bekend
en mediastinum- aandoeningen	Hoesten (15,0%) (G3/4: 0,5%) ^d	Rinorroe	(G3/4: 0,1%)	
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Nausea (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^d Constipatie (22,3%) (G3/4: 0,7%) ^d Diarree (18,7%) (G3/4: 0,8%) Braken (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Abdominale pijn Stomatitis (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^d Droge mond Dyspepsie (6,5%) (G3/4: 0,3%) ^d Gastro-oesofageale refluxziekte Abdominale distensie	Mondulceratie Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen		Aspartaatamino- transferase verhoogd (7,7%) (G3/4: 1,4%) ^d Alanineamino- transferase verhoogd (7,6%) (G3/4: 1,9%) ^d Gammaglutamyl- transferase verhoogd (1,7%) (G3/4: 0,9%) ^d Hyperbilirubinemie (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Levertoxiciteit (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Alopecia	Rash (4,9%) (G3/4: 0,1%) Pruritus (3,9%) (G3/4: 0,1%) ^d Nagelaandoening Nachtszweeten Droge huid Erythema Hyperhidrose Hand-voetsyndroom (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^d	Angio-oedeem	**Stevens- Johnson- syndroom/ Toxische epidermale necrolyse ^b
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Artralgie en myalgie (20,4%) (G3/4: 1,0%) Rugpijn (12,8%) (G3/4: 1,5%) Pijn in extremiteit (10,0%) (G3/4: 0,7%) ^d	Botpijn (6,7%) (G3/4: 1,2%) Spierspasmen (5,3%) (G3/4: 0,1%) ^d Skeletspierpijn Skeletspierpijn op de borst Spierzwakte		
Nier- en urine- aandoeningen		Dysurie	Hematurie Proteïnurie Nierfalen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-	Vermoeidheid/ Asthenie (53,2%) (G3/4: 7,7%)	Slijmvliesontsteking (6,4%) (G3/4: 0,9%) ^d		

Systeem/orgaan-klasse	Bijwerkingen – alle graden			
	Zeer vaak (frequentie %)	Vaak (frequentie %)	Soms (frequentie %)	Zelden of niet bekend
stoornissen	Pyrexie (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Perifeer oedeem Pijn Koude rillingen Pijn op de borst Influenza-achtige ziekte		
Onderzoeken	Gewichtsverlies (11,4%) (G3/4: 0,4%) ^d			

^a Omvat graad 5-voorvallen

^b Afkomstig van spontane meldingen

^c Omvat de voorkeurstermen perifere neuropathie, perifere motorische neuropathie, polyneuropathie, paresthesie, perifere sensorische neuropathie, perifere sensorimotorische neuropathie en demyeliniserende polyneuropathie

^d Geen Graad 4-voorvallen

* Zelden

** Frequentie niet bekend

De veiligheidsprofielen voor de patiëntenpopulatie met borstkanker en die met wekedelensarcoom waren over het algemeen vergelijkbaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie

De waargenomen neutropenie was reversibel en niet-cumulatief; de gemiddelde tijd tot dalwaarde was 13 dagen en de gemiddelde tijd tot herstel van ernstige neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) was 8 dagen. Neutrofielentellingen van $< 0,5 \times 10^9/l$ die langer aanhielden dan 7 dagen deden zich voor bij 13% van de patiënten met borstkanker die in het EMBRACE-onderzoek werden behandeld met eribuline. Neutropenie werd als bijwerking die tijdens de behandeling optreedt (treatment-emergent adverse event, TEAE) gemeld bij 151/404 (37,4% voor alle graden) patiënten in de sarcoompopulatie, vergeleken met 902/1.559 (57,9% voor alle graden) patiënten in de borstkankerpopulatie. De gecombineerde frequentie van TEAE en neutrofielenafwijkingen in laboratoriumonderzoeken bedroeg per groep respectievelijk 307/404 (76,0%) en 1.314/1.559 (84,3%). De mediane duur van de behandeling bedroeg 12,0 weken voor de patiënten met sarcoom en 15,9 weken voor de patiënten met borstkanker.

Er zijn fatale gevallen van febriele neutropenie, neutropene sepsis, sepsis en septische shock gemeld. Van de 1.963 patiënten met borstkanker en wekedelensarcoom die tijdens klinische trials eribuline in de aanbevolen dosis hebben ontvangen, was er één fataal voorval van zowel neutropene sepsis (0,1%) als febriele neutropenie (0,1%). Bovendien waren er 3 fatale voorvallen van sepsis (0,2%) en één van septische shock (0,1%).

Ernstige neutropenie kan worden behandeld door het gebruik van G-CSF of equivalent, naar inzicht van de arts en in overeenstemming met relevante richtlijnen. 18% en 13% van de patiënten die met eribuline werden behandeld ontving G-CSF in de twee fase 3-borstkankeronderzoeken (respectievelijk Onderzoek 305 en 301). In het fase 3-sarcoomonderzoek (Onderzoek 309) ontving 26% van de patiënten die met eribuline werden behandeld G-CSF.

Neutropenie resulteerde in stoppen bij $< 1\%$ van de patiënten die eribuline kregen.

Verspreide intravasculaire coagulatie

Gevalen van verspreide intravasculaire coagulatie zijn specifiek in verband met neutropenie en/of sepsis gemeld.

Perifere neuropathie

Bij de 1.559 patiënten met borstkanker was de vaakst voorkomende bijwerking die resulteerde in stoppen met de behandeling met eribuline perifere neuropathie (3,4%). De mediane tijd tot graad 2 perifere neuropathie was 12,6 weken (na 4 cycli). Van de 404 patiënten met sarcoom stopten 2 patiënten met de behandeling met eribuline wegens perifere neuropathie. De mediane tijd tot graad 2 perifere neuropathie was 18,4 weken.

Ontwikkeling van graad 3 of 4 perifere neuropathie trad op bij 7,4% van de patiënten met borstkanker en bij 3,5% van de patiënten met sarcoom. In klinische trials was de kans dat patiënten met reeds bestaande neuropathie nieuwe of verergerende symptomen ontwikkelden, even groot als bij patiënten zonder reeds bestaande neuropathie.

Bij borstkankerpatiënten met reeds bestaande graad 1 of 2 perifere neuropathie was de frequentie van uit behandeling voortkomende graad 3 perifere neuropathie 14%.

Levertoxiciteit

Bij sommige patiënten met normale/abnormale leverenzymen voorafgaand aan de behandeling met eribuline zijn verhogingen van de leverenzymen gemeld bij aanvang van de behandeling met eribuline. Zulke verhogingen bleken bij de meeste patiënten in een vroeg stadium van de eribulinebehandeling op te treden tijdens cyclus 1 – 2. Hoewel dit bij de meeste patiënten als een vermoedelijk fenomeen van aanpassing van de lever aan de eribulinebehandeling en niet als teken van significante levertoxiciteit werd beschouwd, zijn er ook gevallen van levertoxiciteit gemeld.

Speciale populaties

Ouderen

Van de 1.559 patiënten met borstkanker die werden behandeld met de aanbevolen dosis eribuline, waren 283 patiënten (18,2%) ≥ 65 jaar oud. Van de 404 patiënten met sarcoom waren 90 patiënten (22,3%) die met eribuline werden behandeld, ≥ 65 jaar oud. Het veiligheidsprofiel van eribuline bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) kwam overeen met dat van patiënten < 65 jaar oud, behalve voor asthenie/vermoeidheid, waarbij een stijgende tendens met de leeftijd werd vastgesteld. Dosisaanpassingen voor ouderen worden niet aanbevolen.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Patiënten met ALAT of ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ hadden een hogere incidentie van graad 4 neutropenie en febriele neutropenie. Hoewel de gegevens beperkt zijn, hebben patiënten met bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ ook een hogere incidentie van graad 4 neutropenie en febriele neutropenie (zie ook rubriek 4.2 en 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In één geval van overdosering ontving de patiënt onbedoeld 7,6 mg eribuline (ongeveer 4 keer de geplande dosis) en ontwikkelde vervolgens een overgevoeligheidsreactie (graad 3) op Dag 3 en neutropenie (graad 3) op Dag 7. Beide bijwerkingen verdwenen met ondersteunende zorg.

Er is geen bekend antidotum voor overdosering met eribuline. In het geval van een overdosering dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd. Behandeling van overdosering dient ondersteunende medische interventies te omvatten voor het behandelen van de optredende klinische manifestaties.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX41

Eribuline-mesilaat is een remmer van de dynamiek van microtubuli die behoort tot de halichondrineklasse van antineoplastische middelen. Het is een structureel vereenvoudigd synthetisch analoog van halichondrine B, een natuurlijk product dat is geïsoleerd uit de zeespons *Halichondria okadai*.

Eribuline remt de groeifase van microtubuli zonder de verkortingsfase te beïnvloeden, waarbij niet-productieve tubuline-aggregaten worden gevormd. Eribuline oefent zijn effecten uit via een op tubuline gericht antimitotisch mechanisme dat leidt tot G₂/M-celcyclusblokkering, verstoring van mitotische spoelfiguur en, uiteindelijk, apoptotische celdood na langdurige en irreversibele mitotische blokkering.

Klinische werkzaamheid

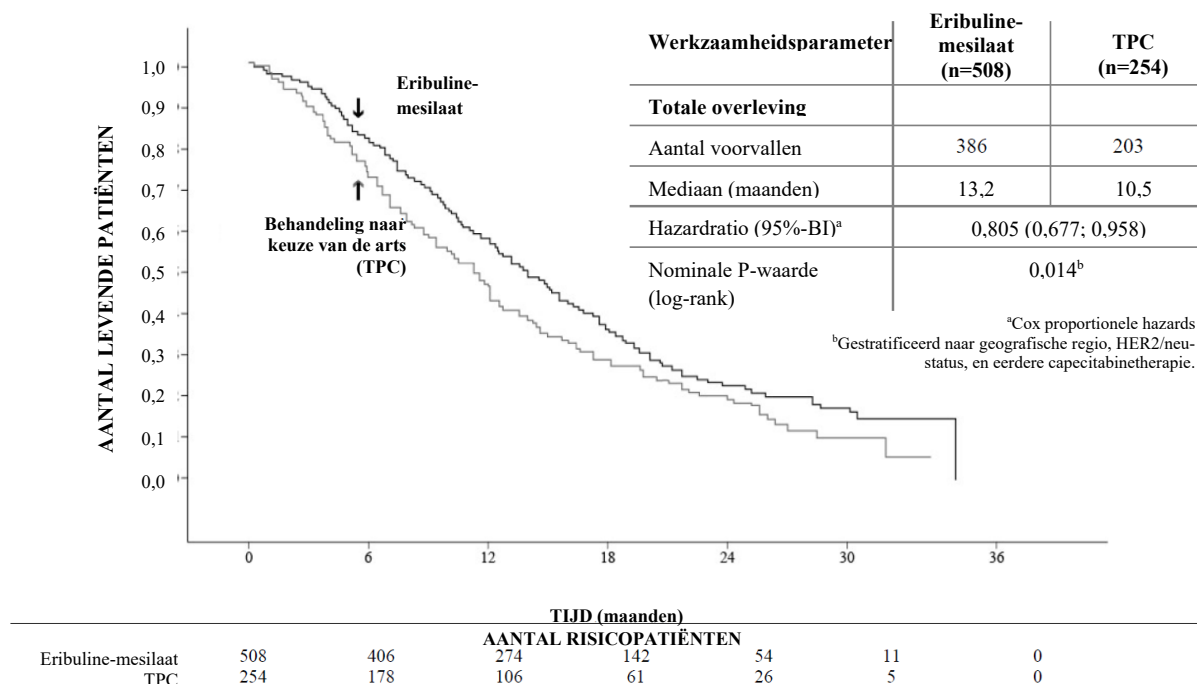
Borstkanker

De werkzaamheid van eribuline-mesilaat bij borstkanker wordt voornamelijk ondersteund door twee gerandomiseerde, vergelijkende fase 3-onderzoeken.

De 762 patiënten in het centrale EMBRACE fase 3-onderzoek (Onderzoek 305) hadden lokaal recidiverende of gemetastaseerde borstkanker en hadden voorheen ten minste twee en ten hoogste vijf chemotherapieregimes ontvangen, inclusief een antracycline en een taxaan (tenzij gecontra-indiceerd). De ziekte van patiënten moest tijdens of binnen 6 maanden na hun laatste chemotherapeutische regime progressief zijn geworden. De HER2-status van de patiënten was: 16,1% positief, 74,2% negatief en 9,7% onbekend, terwijl 18,9% van de patiënten triple negatief was. Patiënten werden in een verhouding 2:1 gerandomiseerd voor het ontvangen van hetzij eribuline-mesilaat hetzij voor behandeling naar keuze van de arts (TPC), die bestond uit 97% chemotherapie (26% vinorelbine, 18% gemcitabine, 18% capecitabine, 16% taxaan, 9% antracycline, 10% overige chemotherapie) en 3% hormoontherapie.

Het onderzoek bereikte zijn primaire eindpunt met een totaal overlevingsresultaat (OS) dat statistisch significant beter was in de eribulinegroep dan in de TPC-groep bij 55% van de voorvallen. Dit resultaat werd bevestigd met een bijgewerkte totale overlevingsanalyse uitgevoerd bij 77% van de voorvallen.

Onderzoek 305 – Bijgewerkte totale overleving (ITT-populatie)



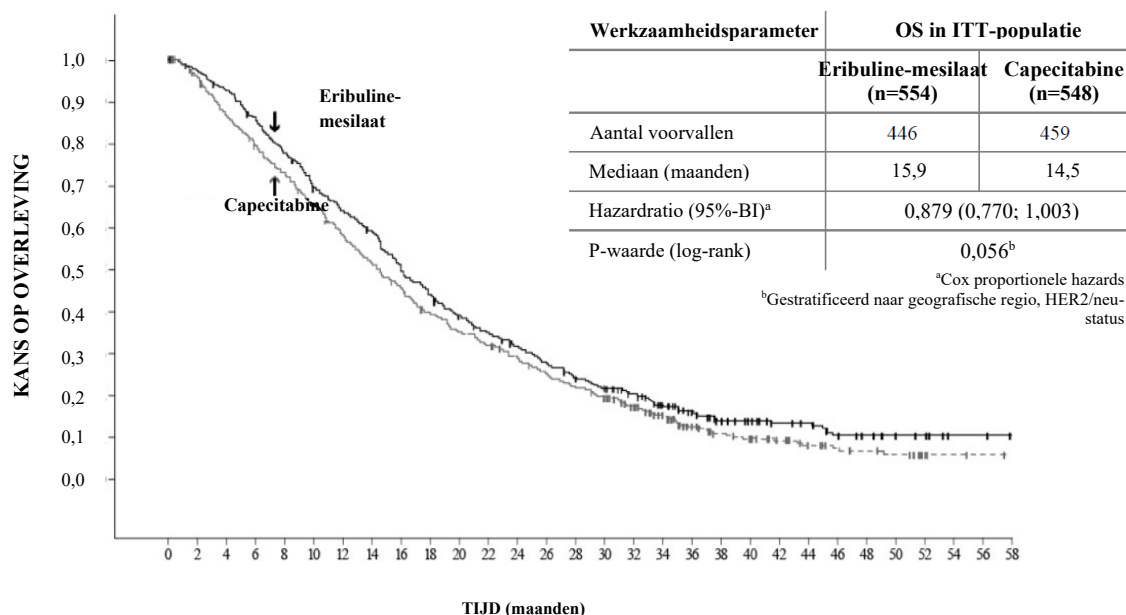
Volgens onafhankelijke beoordeling was de mediane progressievrije overleving (PFS) 3,7 maanden voor eribuline ten opzichte van 2,2 maanden voor de TPC-groep (HR 0,865; 95%-BI: 0,714; 1,048; $p=0,137$). Bij patiënten bij wie de respons evalueerbaar was, was het objectieve responspercentage volgens de RECIST-criteria 12,2% (95%-BI: 9,4%; 15,5%) volgens onafhankelijke beoordeling voor de eribulinegroep ten opzichte van 4,7% (95%-BI: 2,3%; 8,4%) voor de TPC-groep.

Het positieve effect op OS (totale overleving) werd gezien in zowel voor taxaan-ongevoelige als voor taxaan-gevoelige groepen patiënten. In de OS-update was de HR voor eribuline versus TPC 0,90 (95%-BI: 0,71; 1,14) ten gunste van eribuline voor patiënten die ongevoelig zijn voor taxaan en 0,73 (95%-BI: 0,56; 0,96) voor patiënten die gevoelig zijn voor taxaan.

Het positieve effect op OS werd gezien bij zowel capecitabine-naïeve als bij met capecitabine voorbehandelde patiëntengroepen. De bijgewerkte OS-analyse toonde een overlevingsvoordeel voor de eribulinegroep in vergelijking met TPC zowel bij met capecitabine voorbehandelde patiënten met een HR van 0,787 (95%-BI: 0,645; 0,961) als voor de capecitabine-naïeve patiënten met bijbehorende HR van 0,865 (95%-BI: 0,606; 1,233).

Het tweede fase 3-onderzoek in een vroeger stadium van gemetastaseerde borstkanker, Onderzoek 301, was een open-label, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten ($n=1.102$) met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker waarin de werkzaamheid van eribuline-mesilaat monotherapie vergeleken werd met capecitabine monotherapie in termen van totale overleving en progressievrije overleving als coprimaire eindpunten. De patiënten hadden vóór het onderzoek maximaal drie eerdere chemotherapiebehandelingen gekregen, met onder meer zowel een antracycline als een taxaan en maximaal twee behandelingen voor gevorderde ziekte. Van deze patiënten had 20,0% geen eerdere chemotherapiebehandeling voor gemetastaseerde borstkanker gekregen; 52,0% had 1 eerdere chemotherapiebehandeling voor gemetastaseerde borstkanker gekregen en 27,2% had 2 eerdere chemotherapiebehandelingen voor gemetastaseerde borstkanker gekregen. De HER2-status van de patiënten was: 15,3% positief, 68,5% negatief en 16,2% onbekend, terwijl 25,8% van de patiënten triple negatief was.

Onderzoek 301 – Totale overleving (ITT-populatie)



TIJD (maanden)																															
AANTAL RISICOPATIËNTEN																															
Eribuline-mesilaat	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	
Capecitabine	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	

Volgens onafhankelijke beoordeling was de progressievrije overleving voor eribuline en capecitabine vergelijkbaar, met respectievelijke medianen van 4,1 maanden en 4,2 maanden (HR 1,08; [95%-BI: 0,932; 1,250]). Volgens onafhankelijke beoordeling was het objectieve responspercentage voor eribuline en capecitabine vergelijkbaar; 11,0% (95%-BI: 8,5; 13,9) in de eribulinegroep en 11,5% (95%-BI: 8,9; 14,5) in de capecitabinegroep.

Hieronder wordt de totale overleving weergegeven bij HER2-negatieve en HER2-positieve patiënten in de eribulinegroep en in de controlegroepen voor Onderzoek 305 en Onderzoek 301:

Werkzaamheids-parameter	Onderzoek 305 - Bijgewerkte, totale overleving (ITT-populatie)			
	HER2-negatief		HER2-positief	
	Eribuline-mesilaat (n=373)	TPC (n=192)	Eribuline-mesilaat (n=83)	TPC (n=40)
Aantal voorvallen	285	151	66	37
Mediaan (maanden)	13,4	10,5	11,8	8,9
Hazardratio (95%-BI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-waarde (log-rank)	0,106		0,015	

Werkzaamheids-parameter	Onderzoek 301 - Totale overleving (ITT-populatie)			
	HER2-negatief		HER2-positief	
	Eribuline-mesilaat (n=375)	Capecitabine (n=380)	Eribuline-mesilaat (n=86)	Capecitabine (n=83)
Aantal voorvallen	296	316	73	73
Mediaan (maanden)	15,9	13,5	14,3	17,1
Hazardratio (95%-BI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-waarde (log-rank)	0,030		0,837	

Opmerking: Gelijktijdige anti-HER2-therapie werd niet opgenomen in Onderzoek 305 en Onderzoek 301.

Liposarcoom

De werkzaamheid van eribuline bij liposarcoom wordt ondersteund door het centrale fase 3-sarcoomonderzoek (Onderzoek 309). De patiënten in dit onderzoek (n=452) hadden lokaal recidiverend, inoperabel en/of gemetastaseerd wekedelensarcoom met een van twee subtypes – leiomyosarcoom of liposarcoom. De patiënten hadden voorheen ten minste twee chemotherapieregimes ontvangen, waarvan een met antracycline (tenzij gecontra-indiceerd).

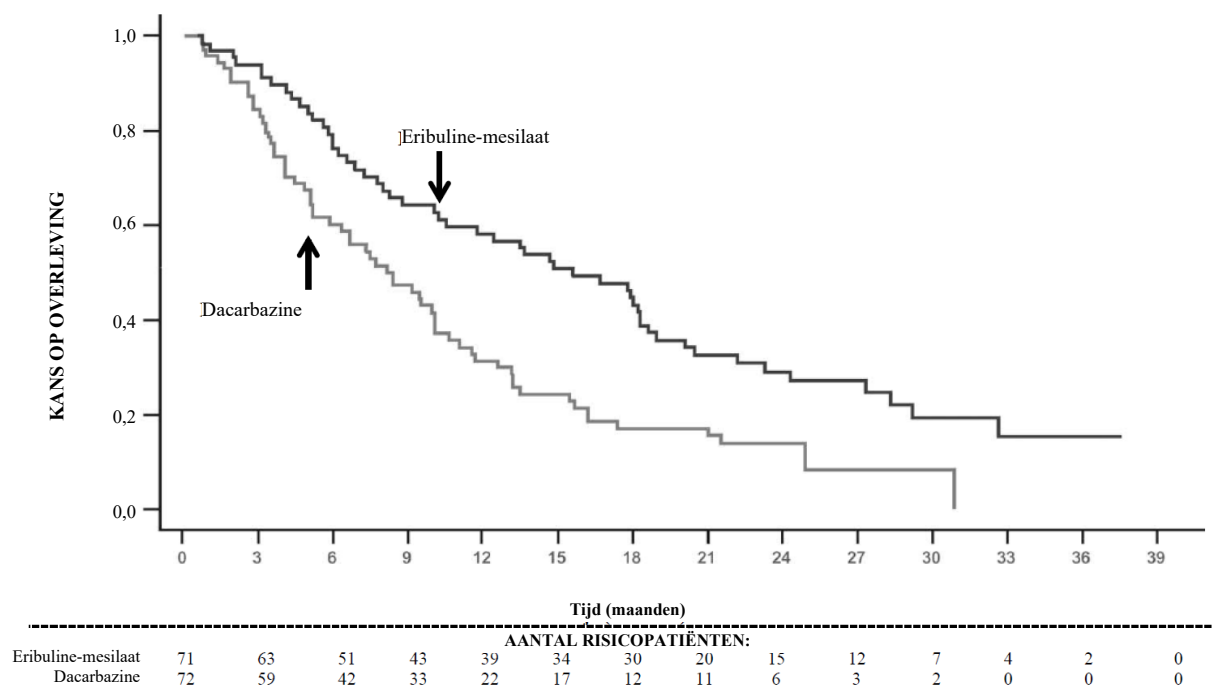
De ziekte van de patiënten moest binnen 6 maanden na hun laatste chemotherapeutische regime progressief zijn geweest. Ze werden in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar het ontvangen van hetzij eribuline 1,23 mg/m² op Dag 1 en 8 van een cyclus van 21 dagen hetzij dacarbazine 850 mg/m², 1.000 mg/m² of 1.200 mg/m² (dosis bepaald door de onderzoeker voorafgaand aan randomisatie) om de 21 dagen.

In Onderzoek 309 werd een statistisch significante verbetering in OS waargenomen bij patiënten die naar de eribulinegroep waren gerandomiseerd, vergeleken met de controlegroep. Dit vertaalde zich in een verbetering van de mediane OS van 2 maanden (13,5 maanden voor patiënten die met eribuline werden behandeld t.o.v. 11,5 maanden voor patiënten die met dacarbazine werden behandeld). Er was geen significant verschil in progressievrije overleving of totaal overlevingspercentage tussen de behandelingsgroepen bij de totale populatie.

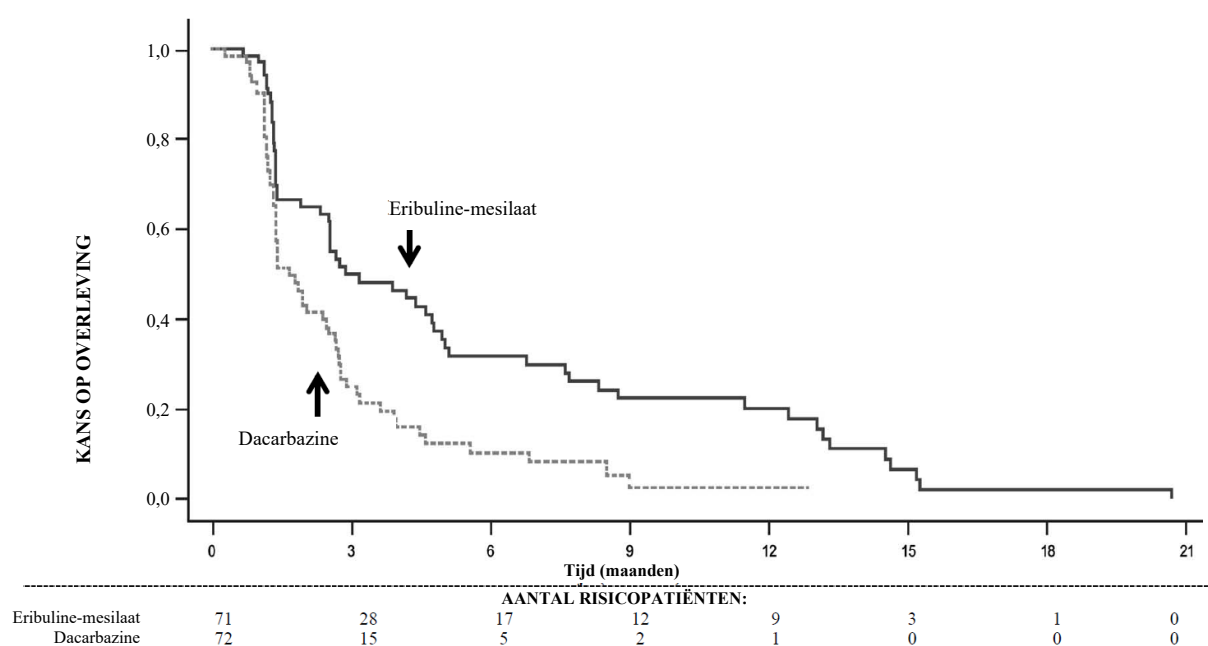
Op basis van vooraf bepaalde analyses van de OS en PFS bij subgroepen waren de effecten van de behandeling met eribuline beperkt tot patiënten met liposarcoom (45% gededifferentieerd, 37% myxoïd/rondcellig en 18% pleomorf in Onderzoek 309). Er was geen verschil in werkzaamheid tussen eribuline en dacarbazine bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd leiomyosarcoom.

	Onderzoek 309 Subgroep met liposarcoom		Onderzoek 309 Subgroep met leiomyosarcoom		Onderzoek 309 ITT-populatie	
	Eribuline- mesilaat (n=71)	Dacarbazine (n=72)	Eribuline- mesilaat (n=157)	Dacarbazine (n=152)	Eribuline- mesilaat (n=228)	Dacarbazine (n=224)
Totale overleving						
Aantal voorvallen	52	63	124	118	176	181
Mediaan (maanden)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Hazardratio (95%-BI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominale p-waarde	0,0006		0,5730		0,0169	
Progressievrije overleving						
Aantal voorvallen	57	59	140	129	197	188
Mediaan (maanden)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Hazardratio (95%-BI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominale p-waarde	0,0015		0,5848		0,2287	

Onderzoek 309 – Totale overleving in de liposarcoom-subgroep



Onderzoek 309 – Progressievrije overleving in de liposarcoom-subgroep



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat eribuline bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat eribuline bevat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van rabdomyosarcoom en niet-rabdomyosarcoom wekedelensarcoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De farmacokinetiek van eribuline wordt gekarakteriseerd door een snelle distributiefase gevolgd door een langdurige eliminatiefase, met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 40 uur. Het heeft een groot distributievolume (range van gemiddelden 43 tot 114 l/m²).

Eribuline wordt zwak gebonden aan plasma-eiwitten. De binding van eribuline aan plasma-eiwitten (100 – 1.000 ng/ml) varieerde van 49% tot 65% in humaan plasma.

Biotransformatie

Onveranderde eribuline was de belangrijkste circulerende vorm in plasma na toediening van ¹⁴C-eribuline aan patiënten. De metabolietenconcentraties vertegenwoordigden < 0,6% van de oorspronkelijke verbinding en bevestigden dat er geen belangrijke humane metabolieten van eribuline zijn.

Eliminatie

Eribuline heeft een lage klaring (range van gemiddelden 1,16 tot 2,42 l/uur/m²). Er wordt geen significante accumulatie van eribuline waargenomen bij wekelijkse toediening. Binnen een eribuline doseringsrange van 0,22 tot 3,53 mg/m² zijn de farmacokinetische eigenschappen niet afhankelijk van dosis of tijd.

Eribuline wordt voornamelijk geëlimineerd via galuitscheiding. Het bij de uitscheiding betrokken transporteiwit is op dit moment niet bekend. Preklinische *in-vitro*-onderzoeken geven aan dat eribuline wordt getransporteerd door Pgp. Er is echter aangetoond dat eribuline in klinisch relevante concentraties *in vitro* geen Pgp-remmer is. Bovendien heeft gelijktijdige toediening van ketoconazol, een Pgp-remmer, *in vivo* geen invloed op de blootstelling aan eribuline (AUC en C_{max}). *In-vitro*-onderzoeken hebben ook aangegeven dat eribuline geen substraat is voor OCT1.

Na toediening van ¹⁴C-eribuline aan patiënten werd ongeveer 82% van de dosis geëlimineerd via feces en 9% via urine, hetgeen erop wijst dat nierklaring geen significante eliminatieroute van eribuline is.

Onveranderde eribuline vertegenwoordigde het grootste deel van de totale radioactiviteit in feces en urine.

Leverfunctiestoornis

Een onderzoek evalueerde de farmacokinetiek van eribuline bij patiënten met een milde (Child-Pugh A; n=7) en matige (Child-Pugh B; n=4) leverfunctiestoornis als gevolg van levermetastasen. In vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie (n=6) nam de blootstelling aan eribuline 1,8 keer en 3 keer toe bij patiënten met respectievelijk een milde en een matige leverfunctiestoornis. Toediening van eribuline in een dosis van 0,97 mg/m² aan patiënten met een milde leverfunctiestoornis en 0,62 mg/m² aan patiënten met een matige leverfunctiestoornis resulteerde in een iets hogere blootstelling dan na een dosis van 1,23 mg/m² aan patiënten met een normale leverfunctie. Eribuline is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met een leverfunctiestoornis als gevolg van cirrose (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Bij sommige patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis werd een verhoogde blootstelling aan eribuline gezien met een hoge variabiliteit tussen de patiënten. De farmacokinetiek van eribuline werd beoordeeld in een fase 1-onderzoek bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring: ≥ 80 ml/min; n=6), een matige nierfunctiestoornis (30-50 ml/min; n=7) of een

ernstige nierfunctiestoornis ($15 < 30$ ml/min; $n=6$). De creatinineklaring werd berekend op basis van de Cockcroft-Gault-formule. Bij patiënten met een matige en ernstige nierfunctiestoornis was de dosisgeïndividualiseerde $AUC_{(0-inf)}$ die werd waargenomen 1,5 maal (90%-BI: 0,9-2,5) hoger (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Eribuline was niet mutageen *in vitro* in de bacteriële omgekeerde-mutatie-analyse (Ames-test). Eribuline was positief in de mutagenese-assay in muizenlymfoom en was clastogeen in de *in-vivo*-micronucleus-assay bij ratten.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken gedaan met eribuline.

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek gedaan met eribuline, maar op basis van niet-klinische bevindingen bij onderzoeken met herhaalde doses, waarbij testiculaire toxiciteit werd waargenomen in zowel ratten (hypocellulariteit van seminifeus epitheel met hypospermie/aspermie) als honden, blijkt dat de mannelijke vruchtbaarheid kan worden aangetast door behandeling met eribuline. Een embryofoetaal ontwikkelingsonderzoek met ratten bevestigde de ontwikkelingstoxiciteit en het teratogene potentieel van eribuline. Drachtige ratten werden behandeld met eribuline-mesilaat, equivalent aan 0,009, 0,027, 0,088 en 0,133 mg/kg eribuline op drachtdagen 8, 10 en 12. Een dosisgerelateerd verhoogd aantal resorpties en een verlaagd foetaal gewicht werden waargenomen bij doses $\geq 0,088$ mg/kg en een verhoogde incidentie van misvormingen (ontbreken van onderkaak, tong, maag en milt) werd gerapporteerd bij 0,133 mg/kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol, watervrij
Water voor injecties
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

2 jaar.

Houdbaarheid tijdens gebruik

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de onverdunde oplossing in een injectiespuit is aangetoond gedurende 4 uur bij 25 °C en gedurende 24 uur bij 2 °C - 8 °C.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de verdunde oplossing is aangetoond gedurende 72 uur bij 2 °C - 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen bewaartijden bij gebruik en condities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaal niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze 4 ml type I-glazen injectieflacon, met teflon-gecoate, butylrubberen stop en flip-off aluminium overdop, met 2 ml oplossing.

De verpakkingsgrootte is 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Mevlyq is een cytotoxisch geneesmiddel tegen kanker en men dient, net als met andere toxische verbindingen, voorzichtig te zijn bij het hanteren ervan. Het gebruik van handschoenen, veiligheidsbril en beschermende kleding wordt aanbevolen. Wanneer de huid in contact komt met de oplossing dient deze onmiddellijk en grondig te worden gewassen met water en zeep. Bij contact met slijmvliezen dienen de slijmvliezen grondig te worden gespoeld met water. Mevlyq mag alleen worden bereid en toegediend door personeel dat op de juiste manier is getraind in het hanteren van cytotoxische middelen. Zwanger personeel mag niet met Mevlyq werken.

Met behulp van aseptische techniek kan Mevlyq tot maximaal 100 ml worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Na toediening wordt aanbevolen de intraveneuze lijn door te spoelen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om zeker te zijn dat de volledige dosis wordt toegediend. Het mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen en het mag niet worden verdund in 5% glucose-oplossing voor infusie.

Raadpleeg de instructies van de fabrikant van de spike als dit hulpmiddel wordt gebruikt voor de toediening van het geneesmiddel. De injectieflacons met Mevlyq hebben een stop van 13 mm. Het gekozen hulpmiddel moet geschikt zijn voor injectieflacons met kleine stoppen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1789/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 februari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mevlyq 0,44 mg/ml oplossing voor injectie
eribuline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 2 ml injectieflacon bevat eribuline-mesilaat, equivalent aan 0,88 mg eribuline.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Ethanol watervrij, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon van 2 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

CYTOTOXISCH

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1789/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

GLAZEN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Mevlyq 0,44 mg/ml oplossing voor injectie
eribuline
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,88 mg eribuline in 2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Mevlyq 0,44 mg/ml oplossing voor injectie eribuline

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Mevlyq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Mevlyq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Mevlyq bevat de werkzame stof eribuline en is een geneesmiddel tegen kanker dat werkt door de groei en uitzaaiing van kankercellen te stoppen.

Het wordt gebruikt bij volwassenen voor behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker (d.w.z. borstkanker die verder is uitgezaaid dan de oorspronkelijke tumor) wanneer ten minste één andere behandeling is geprobeerd, maar niet langer werkzaam is.

Het wordt ook gebruikt bij volwassenen voor behandeling van gevorderd of gemetastaseerd liposaroom (een soort kanker die in vetweefsel ontstaat) wanneer eerdere behandeling is geprobeerd, maar geen effect meer heeft.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u leverproblemen heeft
- wanneer u koorts of een infectie heeft
- als u gevoelloosheid, tinteling, prikkende gevoelens, gevoeligheid voor aanraking of spierzwakte opmerkt
- wanneer u hartklachten heeft.

Vertel het uw arts wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt. Hij/zij zal mogelijk de behandeling willen stoppen of de dosis willen verlagen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met kindersaroom,

omdat het nog niet bekend is hoe goed het in deze leeftijdsgroep werkt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Mevlyq nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Mevlyq kan ernstige geboortefwijkingen veroorzaken en mag niet worden gebruikt als u zwanger bent, tenzij men na zorgvuldige afweging van alle risico's voor u en de baby van mening is dat het duidelijk noodzakelijk is. Het kan ook toekomstige, blijvende vruchtbaarheidsproblemen veroorzaken bij mannen wanneer zij het middel innemen. Zij dienen dit te bespreken met hun arts voordat zij beginnen met de behandeling. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten tijdens de behandeling met Mevlyq en gedurende 7 maanden na de behandeling een effectief zeer voorbehoedsmiddel gebruiken.

In verband met mogelijk risico voor het kind mag Mevlyq niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Mannen met partners die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd geen kind te verwekken tijdens de behandeling met Mevlyq en moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Mevlyq en gedurende 4 maanden na de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Mevlyq kan bijwerkingen, zoals vermoeidheid (zeer vaak) en duizeligheid (vaak), veroorzaken. Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u moe of duizelig bent.

Mevlyq bevat alcohol (ethanol) en natrium

Dit middel bevat 80 mg alcohol (ethanol) per injectieflacon van 2 ml. De hoeveelheid per dosis (5 ml) in dit middel komt overeen met minder dan 5 ml bier of 2 ml wijn.

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 2 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Mevlyq zal u gedurende een periode van 2 tot 5 minuten als een injectie in een ader worden gegeven door een bevoegde zorgprofessional. De dosis die u krijgt, is gebaseerd op uw lichaamsoppervlakte (uitgedrukt in vierkante meter, of m^2) die wordt berekend op basis van uw gewicht en lengte. De gebruikelijke dosis Mevlyq is $1,23 \text{ mg}/m^2$, maar dit kan door uw arts worden aangepast op basis van de resultaten van uw bloedonderzoek of andere factoren. Om zeker te zijn dat de volledige dosis Mevlyq wordt gegeven, wordt aanbevolen een zoutoplossing in de ader te spoelen nadat Mevlyq is gegeven.

Hoe vaak krijgt u dit middel?

Mevlyq wordt gewoonlijk gegeven op Dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen. Uw arts zal bepalen hoeveel behandelingscycli u moet krijgen. Afhankelijk van de uitslagen van uw bloedonderzoeken zal de arts de toediening van het geneesmiddel mogelijk moeten uitstellen tot de uitslagen van het bloedonderzoek weer normaal zijn. De arts kan dan ook beslissen om de dosis die u krijgt te verlagen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een van de volgende ernstige symptomen krijgt, moet u meteen stoppen met het gebruik van Mevlyq en medische hulp zoeken:

- koorts met een snelle hartslag, snelle oppervlakkige ademhaling, koude, bleke, klamme of vlekkerige huid en/of verwardheid. Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening die sepsis wordt genoemd – een zware en ernstige reactie op een infectie. Sepsis komt soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen), kan levensbedreigend zijn en kan de dood tot gevolg hebben.
- ademhalingsproblemen of zwelling van uw gezicht, mond, tong of keel. Dit zouden tekenen kunnen zijn van een soms voorkomende allergische reactie (bij maximaal 1 op de 100 personen).
- ernstige huiduitslag met blaarvorming van huid, mond, ogen en geslachtsdelen. Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening die Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse wordt genoemd. Hoe vaak deze aandoening voorkomt is niet bekend, maar ze kan levensbedreigend zijn.

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen)

- daling van het aantal witte bloedcellen of rode bloedcellen
- vermoeidheid of zwakte
- misselijkheid, braken, verstopping (obstipatie), diarree
- gevoelloosheid, tintelende of prikkelende gevoelens
- koorts
- verlies van eetlust, gewichtsverlies
- ademhalingsproblemen, hoesten
- pijn in de gewrichten, spieren en rug
- hoofdpijn
- haaruitval

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- daling van het aantal bloedplaatjes (wat kan resulteren in bloeduitstortingen of er kan meer tijd nodig zijn om een bloeding te stoppen)
- infectie met koorts, longontsteking, koude rillingen
- snelle hartslag, rood aanlopen
- draaierigheid, duizeligheid
- verhoogde traanproductie, bindvliesontsteking (roodheid en pijn op het oppervlak van het oog), bloedneus
- uitdroging, droge mond, koortsblaasjes, slijmvliesontsteking in de mond (spruw), spijsverteringsklachten (indigestie), brandend maagzuur, pijn of zwelling in de buik
- zwelling van zachte weefsels, pijn (met name aan de borstkas, in de rug en botpijn), spierspasme of spierzwakte
- mond-, luchtweg- en urineweginfecties, pijn bij het plassen
- pijnlijke keel, pijnlijke neus of loopneus, griepachtige verschijnselen, keelpijn
- afwijkingen in de uitslagen van leverfunctietests, veranderde hoeveelheid van suiker, bilirubine, fosfaten, kalium, magnesium of calcium in het bloed
- niet kunnen slapen, depressie, veranderde smaakervaring
- huiduitslag, jeuk, nagelproblemen, droge of rode huid
- overmatig zweten (inclusief nachtzweeten)
- oorsuizen
- bloedstolsels in de longen
- gordelroos
- zwelling van de huid en gevoelloosheid in handen en voeten

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)

- bloedstolsels
- abnormale leverfunctietest (levertoxiciteit)

- verslechterde nierfunctie, bloed of eiwit in de urine
- uitgebreide ontsteking van de longen, wat tot littekenvorming kan leiden
- ontsteking van de alvleesklier
- mondzweren

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen)

- een ernstige bloedstollingsstoornis die resulteert in de uitgebreide ontwikkeling van bloedstolsels en inwendige bloedingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Als Mevlyq wordt verdund voor infusie, moet het worden opgeslagen bij 2 - 8 °C gedurende maximaal 72 uur.

Als Mevlyq als onverdunde oplossing wordt overgebracht naar een injectiespuit, moet het worden opgeslagen bij 25 °C gedurende maximaal 4 uur of bij 2 - 8 °C gedurende maximaal 24 uur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen bewaartijden bij gebruik en condities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaal niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eribuline. Elke injectieflacon bevat eribuline-mesilaat, equivalent aan 0,88 mg eribuline in 2 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrij ethanol, water voor injecties, zoutzuur (voor pH-aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing). Zie rubriek 2 “Mevlyq bevat alcohol (ethanol) en natrium”.

Hoe ziet Mevlyq eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Mevlyq is een transparante, kleurloze, waterige oplossing, geleverd in glazen injectieflacons met 2 ml oplossing voor injectie. Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.