

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mevlyq 0,44 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține mesilat de eribulin 0,5 mg, echivalent cu eribulin 0,44 mg.

Fiecare flacon a 2 ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,88 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție injectabilă conține alcool etilic (etanol) 40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție apoasă limpede, incoloră, cu un pH cuprins între 6,0 și 9,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mevlyq este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat (vezi pct. 5.1). Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente.

Mevlyq este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu liposarcom nerezecabil cărora li s-a administrat anterior terapie pe bază de antraciclină (cu excepția cazului în care aceasta este inadecvată) pentru boală avansată sau metastatică (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Mevlyq trebuie prescris numai de către un medic oncolog cu experiență în utilizarea adecvată a tratamentului pentru cancer. Acesta trebuie administrat numai de un profesionist din domeniul sănătății care deține specializarea adecvată.

Doze

Doza recomandată de eribulin sub formă de soluție gata pentru utilizare este de 1,23 mg/m²; aceasta trebuie administrată intravenos, în decurs de 2 până la 5 minute, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Observație:

Doza recomandată se referă la forma de bază a substanței active (eribulin). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată unui pacient trebuie efectuată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare, care conține eribulin 0,44 mg/ml, și de doza recomandată, de 1,23 mg/m². Recomandările de mai jos privind scăderea dozei sunt prezentate de asemenea ca doza de eribulin care trebuie administrată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare.

În studiile pivot, în publicațiile privind acest studiu și în alte regiuni, de exemplu Statele Unite și

Elveția, doza recomandată se bazează pe forma de sare a medicamentului (mesilat de eribulin).

Pacienții pot prezenta greață sau vărsături. Trebuie avută în vedere profilaxia antiemetică, incluzând corticosteroizi.

Temporizarea administrării dozei în timpul tratamentului

Administrarea Mevlyq trebuie temporizată în ziua 1 sau în ziua 8 în oricare dintre următoarele situații:

- Număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9/l$
- Număr de trombocite $< 75 \times 10^9/l$
- Efecte toxice nehematologice de gradul 3 sau 4.

Reducerea dozei în timpul tratamentului

În tabelul următor sunt prezentate recomandările privind reducerea dozei în cazul repetării tratamentului.

Recomandări privind reducerea dozei

Reacții adverse după administrarea precedentă a Mevlyq	Doza recomandată de eribulin
Hematologice	
NAN $< 0,5 \times 10^9/l$, care durează mai mult de 7 zile	0,97 mg/m ²
NAN $< 1 \times 10^9/l$, neutropenie complicată cu febră sau infecție	
Număr de trombocite $< 25 \times 10^9/l$, trombocitopenie	
Număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$, trombocitopenie cu complicații hemoragice sau care necesită transfuzii de sânge sau de masă trombocitară	
Nehematologice	
Orice reacție adversă de gradul 3 sau 4 în ciclul precedent	
Reaparitia oricărei reacții adverse hematologice sau nehematologice, după cum se specifică mai sus	
În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m ²	Se ia în considerare întreruperea administrării

După ce a fost redusă, doza de eribulin nu trebuie mărită din nou.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Afectarea funcției hepatice ca urmare a metastazelor

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) este de 0,97 mg/m², administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile. Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) este de 0,62 mg/m², administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Nu s-a studiat administrarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), dar se anticipează că este necesară o reducere mai marcată a dozei dacă se administrează eribulin la acești pacienți.

Afectarea funcției hepatice ca urmare a cirozei hepatice

Acest grup de pacienți nu a fost studiat. Dozele de mai sus pot fi utilizate la pacienți cu insuficiență ușoară și moderată, dar se recomandă monitorizarea atentă, deoarece poate fi necesară reajustarea dozei.

Pacienți cu insuficiență renală

Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă prudență și monitorizarea atentă privind siguranța la toți pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcție de vârsta pacientului (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Mevlyq nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm mamar.

Siguranța și eficacitatea Mevlyq la copii cu vârsta începând de la naștere și până la 18 ani nu au fost încă stabilite în indicația de sarcom de țesuturi moi. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Mevlyq este indicat pentru administrare intravenoasă.

Doza poate fi diluată cu până la 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Doza nu trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Înaintea administrării trebuie să se asigure un bun acces venos periferic sau o linie centrală accesibilă. Nu există dovezi care să indice faptul că mesilatul de eribulin determină efect vezicant sau iritativ. În cazul în care se produce extravazare, tratamentul trebuie să fie simptomatic. Pentru informații privind manipularea medicamentelor citotoxice, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Alăptare

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hematologie

Mielosupresia este dependentă de doză și se manifestă în principal sub formă de neutropenie (vezi pct. 4.8). Înaintea administrării fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toți pacienții. Tratamentul cu eribulin trebuie inițiat numai la pacienți cu valori ale NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $> 100 \times 10^9/l$.

Neutropenia febrilă a apărut la mai puțin de 5% din pacienții tratați cu eribulin. Tratamentul pacienților care prezintă neutropenie febrilă, neutropenie severă sau trombocitopenie trebuie efectuat în conformitate cu recomandările de la pct. 4.2.

Pacienții cu valori ale alaninaminotransferazei (ALAT) sau aspartataminotransferazei (ASAT) $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) au prezentat o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 sau a neutropeniei febrile. Cu toate că există date limitate, pacienții cu valori ale bilirubinei $> 1,5 \times$ LSVN prezintă, de asemenea, o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 și a neutropeniei febrile.

Au fost raportate cazuri letale de neutropenie febrilă, sepsis neutropenic, sepsis și șoc septic.

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu

ghidurile terapeutice curente (vezi pct. 5.1).

Neuropatie periferică

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie și senzorială. Apariția neurotoxicității periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariției unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienții cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă în comparație cu pacienții incluși în studiu fără această afecțiune.

Prelungirea intervalului QT

Într-un studiu ECG deschis, necontrolat, la 26 de pacienți, s-a observat prelungirea intervalului QT în ziua 8, independent de concentrația de eribulin și nu s-a observat nicio prelungire a intervalului QT în ziua 1. Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este inițiat la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia și III, și pacienți cu tulburări electrolitice. Hipokaliemia, hipocalcemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu Mevlyq și acești electroliți trebuie monitorizați periodic în timpul tratamentului. Eribulin trebuie evitat la pacienții cu sindrom congenital de interval QT lung.

Excipienți

Acest medicament conține 80 mg de alcool (etanol) în fiecare flacon de 2 ml. Cantitatea per doză (5 ml) din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 5 ml bere sau 2 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare flacon de 2 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Eribulinul este eliminat în principal (până la 70%) prin excreție biliară. Nu se cunoaște proteina transportoare implicată în acest proces. Eribulinul nu este un substrat al proteinei transportoare de rezistență în cancerul mamar (PRCM), al proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO1, PTAO3, PTAOP1B1, PTAOP1B3), al proteinelor transportoare asociate cu rezistența multiplă la medicamente (PRMM2, PRMM4) și al transportorilor pompei de eflux a sărurilor biliare (PESB).

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase în cazul administrării inhibitorilor și inductorilor izoenzimei CYP3A4. Expunerea la eribulin (ASC și C_{max}) nu a fost influențată de administrarea ketoconazolului, un inhibitor al izoenzimei CYP3A4 și al glicoproteinei P (gpP), și a rifampicinei, un inductor al izoenzimei CYP3A4.

Efectele eribulinului asupra farmacocineticii altor medicamente

Datele *in vitro* indică faptul că eribulinul este un inhibitor ușor al enzimei cu rol important în metabolizarea medicamentelor, CYP3A4. Nu sunt disponibile date *in vivo*. Se recomandă prudență și monitorizarea în vederea depistării evenimentelor adverse atunci când se utilizează concomitent medicamente care au un interval terapeutic limitat și sunt eliminate în principal prin intermediul metabolismului mediat de izoenzima CYP3A4 (de exemplu, alfentanil, ciclosporină, ergotamină, fentanil, pimizidă, chinidină, sirolimus, tacrolimus).

În concentrații relevante din punct de vedere clinic, eribulinul nu inhibă izoenzimele CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1.

În concentrații relevante din punct de vedere clinic, eribulinul nu a inhibat activitatea mediată de transportorii PRCM, PTCO1, PTCO2, PTAO1, PTAO3, PTAOP1B1 și PTAOP1B3.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea eribulin la femeile gravide sunt inexistente. Eribulin este embriotoxic, fetotoxic și teratogen la șobolani. Mevlyq nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a nevoilor materne și a riscului pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timp ce se află sub tratament cu Mevlyq și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu Mevlyq și timp de 7 luni după tratament.

Bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să nu procrezeze în timp ce se află sub tratament cu Mevlyq și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Mevlyq și timp de 4 luni după tratament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eribulin/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman sau în laptele animalelor. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari și, prin urmare, Mevlyq nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

La șobolani și câini, s-a observat toxicitate testiculară (vezi pct. 5.3). Pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande conservarea spermei înaintea tratamentului, deoarece există posibilitatea infertilității permanente ca urmare a tratamentului cu Mevlyq.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mevlyq poate provoca reacții adverse cum sunt fatigabilitate și amețeli, care pot avea influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă prezintă simptome de fatigabilitate sau amețeli.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în legătură cu eribulinul sunt supresia măduvei osoase, manifestată prin neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie cu infecțiile asociate. S-a raportat, de asemenea, declanșarea neuropatiei periferice sau agravarea neuropatiei periferice preexistente. Reacțiile toxice gastro-intestinale, manifestate prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație și stomatită, s-au numărat printre reacțiile adverse raportate. Alte reacții adverse includ fatigabilitate, alopecie, creștere a enzimelor hepatice, sepsis și sindromul durerii musculo-scheletice.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Dacă nu se specifică altfel, tabelul prezintă frecvențele reacțiilor adverse observate la pacienți diagnosticați cu neoplasm mamar și sarcom al țesuturilor moi, cărora li s-a administrat doza recomandată în cadrul studiilor de fază 2 și de fază 3.

Categoriile de frecvențe sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) și foarte rare ($< 1/10\ 000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În cazurile în care au apărut reacții de gradul 3 sau 4, sunt prezentate frecvența totală efectivă și frecvența reacțiilor de gradul 3 sau 4.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse – toate gradele			
	Foarte frecvente (Frecvență %)	Frecvente (Frecvență %)	Mai puțin frecvente (Frecvență %)	Rare sau cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecții ale tractului urinar (8,5%) (G3/4: 0,7%) Pneumonie (1,6%) (G3/4: 1,0%) Candidoză orală Herpes oral Infecții ale tractului respirator superior Rinofaringită Rinită Herpes zoster	Sepsis (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Sepsis neutropenic (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Șoc septic (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (53,6%) (G3/4: 46,0%) Leucopenie (27,9%) (G3/4: 17,0%) Anemie (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Limfopenie (5,7%) (G3/4: 2,1%) Neutropenie febrilă (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Trombocitopenie (4,2%) (G3/4: 0,7%)		*Coagulare intravasculară diseminată ^b
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^d	Hipopotasemie (6,8%) (G3/4: 2,0%) Hipomagneziemie (2,8%) (G3/4: 0,3%) Deshidratare (2,8%) (G3/4: 0,5%) ^d Hiperglicemie Hipofosfatemie Hipocalcemie		
Tulburări psihice		Insomnie Depresie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică ^c (35,9%) (G3/4: 7,3%) Cefalee (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Disgeuzie Amețeli (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^d Hipoestezie Letargie Neurotoxicitate		
Tulburări oculare		Creștere a secreției lacrimale (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^d Conjunctivită		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij Tinitus		
Tulburări cardiace		Tahicardie		
Tulburări vasculare		Bufeuri Embolie pulmonară	Tromboză venoasă	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse – toate gradele			
	Foarte frecvente (Frecvență %)	Frecvente (Frecvență %)	Mai puțin frecvente (Frecvență %)	Rare sau cu frecvență necunoscută
		(1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	profundă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a Tuse (15,0%) (G3/4: 0,5%) ^d	Durere orofaringiană Epistaxis Rinoree	Pneumopatie interstițială (0,2%) (G3/4: 0,1%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^d Constipație (22,3%) (G3/4: 0,7%) ^d Diaree (18,7%) (G3/4: 0,8%) Vărsături (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Durere abdominală Stomatită (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^d Xerostomie Dispepsie (6,5%) (G3/4: 0,3%) ^d Boală de reflux gastroesofagian Distensie abdominală	Ulcerații bucale Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare		Creștere a aspartataminotransferazei (7,7%) (G3/4: 1,4%) ^d Creștere a alaninaminotransferazei (7,6%) (G3/4: 1,9%) ^d Creștere a gamaglutamiltransferazei (1,7%) (G3/4: 0,9%) ^d Hiperbilirubinemie (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Hepatotoxicitate (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Erupții cutanate tranzitorii (4,9%) (G3/4: 0,1%) Prurit (3,9%) (G3/4: 0,1%) ^d Tulburări la nivelul unghiilor Transpirații nocturne Xerodermie Eritem Hiperhidroză Eritrodisestezie palmo-plantară (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^d	Angioedem	**Sindrom Stevens-Johnson/necroliză toxică epidermică^b
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie și mialgie (20,4%) (G3/4: 1,0%) Lombalgie (12,8%) (G3/4: 1,5%) Durere la nivelul extremităților (10,0%) (G3/4: 0,7%) ^d	Durere osoasă (6,7%) (G3/4: 1,2%) Spasme musculare (5,3%) (G3/4: 0,1%) ^d Durere musculo-scheletică Durere toracică musculo-scheletică Slăbiciune musculară		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse – toate gradele			
	Foarte frecvente (Frecvență %)	Frecvente (Frecvență %)	Mai puțin frecvente (Frecvență %)	Rare sau cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie	Hematurie Proteinurie Insuficiență renală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate/astenie (53,2%) (G3/4: 7,7%) Febră (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Inflamație a mucoasei (6,4%) (G3/4: 0,9%) ^d Edeme periferice Durere Frisoane Durere toracică Simptome pseudogripale		
Investigații diagnostice	Scădere ponderală (11,4%) (G3/4: 0,4%) ^d			

^a Include evenimente de gradul 5

^b Din raportări spontane

^c Include termenii preferați de neuropatie periferică, neuropatie motorie periferică, polineuropatie, parestizie, neuropatie periferică senzitivă, neuropatie periferică motorie-senzitivă și polineuropatie demielinizantă

^d Niciun eveniment de gradul 4

* Rare

** Frecvență necunoscută

În general, profilurile de siguranță la populațiile de pacienți cu neoplasm mamar și sarcom al țesuturilor moi au fost similare.

Descrierea anumitor reacții adverse

Neutropenie

Neutropenia observată a fost reversibilă și necumulativă; timpul mediu până la apariția valorii limită inferioare a fost de 13 zile și timpul mediu până la remiterea neutropeniei severe ($< 0,5 \times 10^9/l$) a fost de 8 zile.

Menținerea numărului de neutrofile sub $0,5 \times 10^9/l$ timp de mai mult de 7 zile a apărut la 13% dintre pacienții cu neoplasm mamar cărora li s-a administrat eribulin în studiul EMBRACE.

Neutropenia a fost raportată ca eveniment advers apărut ca urmare a tratamentului (EAAT) cu o frecvență de 151/404 (37,4% pentru toate gradele) la populația cu sarcom, comparativ cu 902/1 559 (57,9% pentru toate gradele) la populația cu neoplasm mamar. Frecvențele grupate combinate ale EAAT și ale anomaliilor în valorile de laborator ale neutrofilelor au fost de 307/404 (76,0%) și, respectiv, 1 314/1 559 (84,3%). Durata mediană a tratamentului a fost de 12,0 săptămâni pentru pacienții cu sarcom și de 15,9 săptămâni pentru pacientele cu neoplasm mamar.

Au fost raportate cazuri letale de neutropenie febrilă, sepsis neutropenic, sepsis și șoc septic. Dintre cei 1 963 pacienți cu neoplasm mamar și sarcom al țesuturilor moi, cărora li s-a administrat eribulin în doza recomandată în cadrul studiilor clinice, a existat câte un eveniment letal de sepsis neutropenic (0,1%) și neutropenie febrilă (0,1%). În plus, au existat 3 evenimente letale de sepsis (0,2%) și unul de șoc septic (0,1%).

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea G-CSF sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu ghidurile curente. La 18% și 13% dintre pacienții tratați cu eribulin în cadrul a două studii de fază 3 privind neoplasmul mamar (Studiile 305 și respectiv 301) s-a administrat G-CSF. În studiul de fază 3 privind sarcomul (Studiul 309), la 26% dintre pacienții tratați cu eribulin s-a administrat G-CSF.

Neutropenia a determinat întreruperea tratamentului la mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat eribulin.

Coagulare intravasculară diseminată

Au fost raportate cazuri de coagulare intravasculară diseminată, de obicei în asociere cu neutropenie și/sau sepsis.

Neuropatie periferică

La cei 1 559 pacienți cu neoplasm mamar, cea mai frecventă reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului cu eribulin a fost neuropatia periferică (3,4%). Timpul median până la apariția neuropatiei periferice de gradul 2 a fost de 12,6 săptămâni (după 4 cicluri). Dintre cei 404 pacienți cu sarcom, 2 pacienți au întrerupt tratamentul cu eribulin din cauza apariției neuropatiei periferice. Durata mediană până la apariția neuropatiei periferice de gradul 2 a fost de 18,4 săptămâni.

Neuropatia periferică de gradul 3 sau 4 a apărut la 7,4% dintre pacienții cu neoplasm mamar și la 3,5% dintre pacienții cu sarcom. În studiile clinice, probabilitatea de apariție a unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente a fost similară la pacienții cu neuropatie preexistentă și la pacienții incluși în studiu fără această afecțiune.

La pacienții cu neoplasm mamar și neuropatie periferică preexistentă, de gradul 1 sau 2, frecvența neuropatiei periferice de gradul 3, apărută ca urmare a tratamentului, a fost de 14%.

Hepatotoxicitate

La unii pacienți cu valori normale/anormale ale enzimelor hepatice înainte de tratamentul cu eribulin, s-a raportat creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice odată cu începerea tratamentului cu eribulin. La majoritatea acestor pacienți, respectivele creșteri au apărut la începutul tratamentului cu eribulin în ciclul 1-2 și, deși se consideră că la mare parte dintre pacienți acesta este probabil un fenomen de adaptare a ficatului la tratamentul cu eribulin și nu un semn de toxicitate hepatică semnificativă, s-a raportat și hepatotoxicitatea.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Dintre cei 1 559 pacienți cu neoplasm mamar cărora li s-a administrat doza recomandată de eribulin, 283 pacienți (18,2%) au avut vârsta ≥ 65 ani. În cadrul populației de 404 pacienți cu sarcom, 90 pacienți (22,3%) tratați cu eribulin au avut vârsta ≥ 65 ani. Profilul de siguranță al eribulinului la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) a fost similar cu cel observat la pacienții cu vârsta < 65 ani, cu excepția asteniei/fatigabilității, care a manifestat o tendință ascendentă în raport cu vârsta. Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții vârstnici.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Pacienții cu valori ale ALAT sau ASAT $> 3 \times$ LSVN prezintă o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 și a neutropeniei febrile. Cu toate că există date limitate, pacienții cu valori ale bilirubinei $> 1,5 \times$ LSVN prezintă, de asemenea, o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 și a neutropeniei febrile (vezi, de asemenea, pct. 4.2 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Într-un caz de supradozaj, pacientului i s-a administrat, în mod accidental, 7,6 mg eribulin (de aproximativ de 4 ori doza planificată) și a dezvoltat, consecutiv, o reacție de hipersensibilitate (de gradul 3) în ziua 3 și neutropenie (de gradul 3) în ziua 7. Ambele reacții adverse s-au remis în urma tratamentului suportiv.

Nu se cunoaște antidotul pentru supradozajul cu eribulin. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat atent. Tratamentul supradozajului trebuie să includă intervenții medicale suportive pentru tratamentul manifestărilor clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, alte antineoplazice, codul ATC: L01XX41

Mesilatul de eribulin este un inhibitor al dinamicii microtubulilor, aparținând medicamentelor antineoplazice din clasa halicondrinelor. Din punct de vedere structural, acesta este un analog simplificat al halicondrinei B, un produs natural izolat din buretele de mare *Halichondria okadai*.

Eribulinul inhibă faza de creștere a microtubulilor fără să influențeze faza de scurtare și sechestrează tubulina în agregate neproductive. Eribulinul își exercită efectele prin intermediul unui mecanism antimitotic pe bază de tubulină, ducând la blocarea ciclului celular G₂/M, ruperea fusurilor mitotice și, în cele din urmă, la apoptoză celulară, după blocajul mitotic prelungit și ireversibil.

Eficacitate clinică

Neoplasm mamar

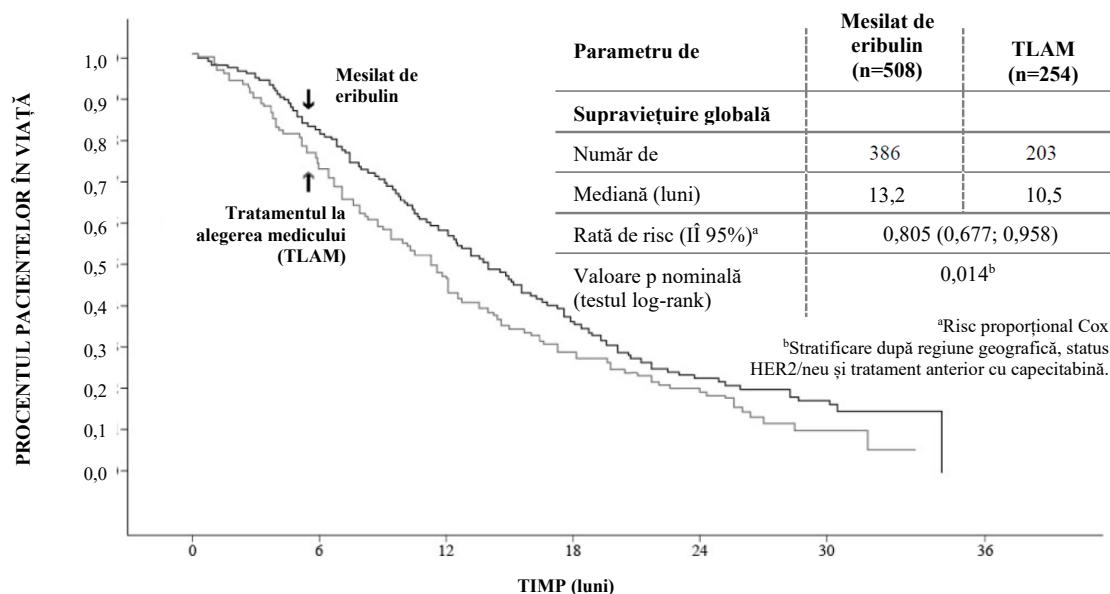
Eficacitatea mesilatului de eribulin în neoplasmul mamar este susținută în primul rând prin două studii comparative randomizate, de fază 3.

Cei 762 de pacienți incluși în studiul pivot de fază 3 EMBRACE (Studiul 305) au avut neoplasm mamar local, recurent sau metastatic și li s-au administrat anterior cel puțin două până la maximum cinci regimuri chimioterapice, incluzând o antraciclina și un taxan (cu excepția cazului în care acestea erau contraindicate). Pacienții trebuiau să prezinte progresia bolii în decurs de 6 luni de la ultimul regim chimioterapic. Statusul HER2 al pacienților a fost: 16,1% pozitiv, 74,2% negativ și 9,7% necunoscut, în timp ce 18,9% dintre pacienți aveau un status triplu negativ. Aceștia au fost repartizați randomizat în raport de 2:1 pentru a li se administra fie mesilat de eribulin, fie un tratament la alegerea medicului (TLAM), prin care la 97% dintre pacienții incluși în brațul de tratament TLAM s-a administrat chimioterapie (26% vinorelbina, 18% gemcitabină, 18% capecitabină, 16% taxan, 9% antraciclina, 10% alte chimioterapice) și la 3% dintre aceștia s-a administrat tratament hormonal.

Studiul a întrunit criteriul de evaluare final principal, cu un rezultat de supraviețuire globală (SG) superior, semnificativ din punct de vedere statistic, în grupul de tratament cu eribulin, comparativ cu TLAM, la 55% dintre evenimente.

Acest rezultat a fost confirmat printr-o analiză actualizată privind supraviețuirea globală, efectuată pentru 77% dintre evenimente.

Studiul 305 - Supraviețuirea globală actualizată (populația cu intenție de tratament)



NUMĂRUL PACIENȚILOR LA RISC							
Mesilat de eribulin	508	406	274	142	54	11	0
TLAM	254	178	106	61	26	5	0

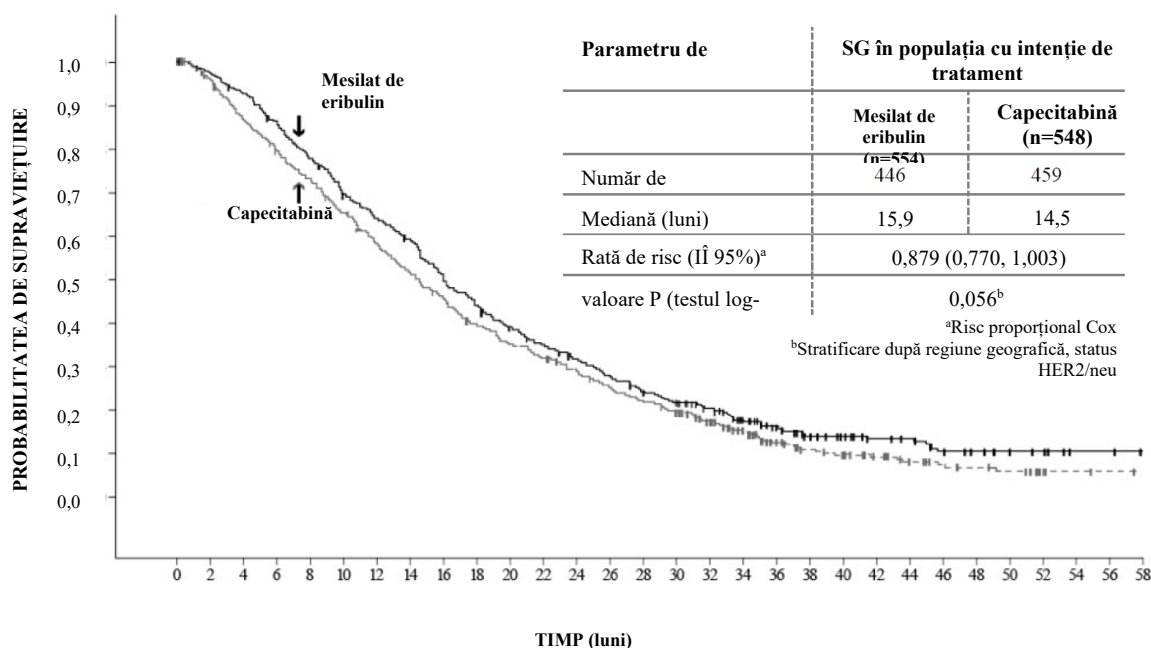
În cazul examinării independente, supraviețuirea mediană în absența progresiei bolii (SIAPB) a fost de 3,7 luni pentru eribulin, comparativ cu 2,2 luni pentru grupul cu TLAM (RR 0,865, Î 95%: 0,714, 1,048, p=0,137). În ceea ce privește răspunsul, la evaluarea pacienților, rata de răspuns obiectiv conform criteriilor RECIST a fost de 12,2% (Î 95%: 9,4%, 15,5%) în cazul examinării independente pentru grupul cu eribulin, comparativ cu 4,7% (Î 95%: 2,3%, 8,4%) pentru grupul cu TLAM.

Efectul pozitiv asupra supraviețuirii globale (SG) a fost observat atât la grupele de pacienți cu boală refractară, cât și la cele cu boală nerefractară la tratamentul cu taxani. În actualizarea privind supraviețuirea globală (SG), riscul relativ (RR) pentru eribulin în comparație cu TLAM a fost de 0,90 (Î 95% 0,71, 1,14) în favoarea eribulinului, pentru pacienții cu boală refractară la tratamentul cu taxani și de 0,73 (Î 95% 0,56, 0,96) pentru pacienții cu boală nerefractară la tratamentul cu taxani.

Efectul pozitiv asupra SG a fost observat atât la grupa de pacienți cărora nu li s-a administrat anterior capecitabină, cât și la cea la care s-a administrat tratament anterior cu capecitabină. Analiza datelor actualizate privind SG a evidențiat un beneficiu asupra supraviețuirii pentru grupul de tratament cu eribulin în comparație cu grupul cu TLAM, atât la pacienții cărora li s-a administrat tratament anterior cu capecitabină, cu RR de 0,787 (Î 95%, 0,645, 0,961), cât și pentru pacienții cărora nu li s-a administrat tratament anterior cu capecitabină, cu un RR corespunzător de 0,865 (Î 95%, 0,606, 1,233).

Al doilea studiu de fază 3, realizat la pacienți cu neoplasm mamar metastatic aflați într-un stadiu mai incipient al tratamentului, Studiul 301, a fost un studiu deschis, randomizat, la pacienți (n=1 102) cu neoplasm mamar avansat local sau metastatic, pentru a investiga eficacitatea monoterapiei cu mesilat de eribulin comparativ cu monoterapia cu capecitabină în ceea ce privește SG și SIAPB drept criteriu final de evaluare co-primar. Pacienților li se administraseră anterior până la trei regimuri chimioterapice, inclusiv o antraciclină și un taxan și maxim două pentru boală în stadiu avansat, procentajul de pacienți cărora li s-au administrat 0, 1 sau 2 tratamente chimioterapice anterioare pentru neoplasm mamar metastatic fiind de 20,0%, 52,0% sau, respectiv, 27,2%. Statusul HER2 al pacienților a fost: 15,3% pozitiv, 68,5% negativ și 16,2% necunoscut, în timp ce 25,8% dintre pacienți aveau un status triplu negativ.

Studiul 301 - Supraviețuirea globală (populația cu intenție de tratament)



NUMĂRUL PACIENȚILOR LA RISC	
Mesilat de eribulin	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
Capecitabina	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

Supraviețuirea în absența progresiei bolii evaluată printr-o examinare independentă a fost similară între eribulin și capecitabină, cu valori mediane de 4,1 luni, comparativ cu 4,2 luni, respectiv (RR 1,08; [ÎI 95%: 0,932, 1,250]). Rata de răspuns obiectiv, conform evaluării printr-o examinare independentă, a fost de asemenea similară între eribulin și capecitabină; 11,0% (ÎI 95%: 8,5, 13,9) în grupul cu eribulin și 11,5% (ÎI 95%: 8,9, 14,5) în grupul cu capecitabină.

Supraviețuirea globală la pacienții cu status HER2 negativ și cu status HER2 pozitiv în grupul cu eribulin și în grupul de control din Studiul 305 și Studiul 301 este prezentată mai jos:

Parametru de eficacitate	Studiul 305 - Supraviețuirea globală actualizată la populația cu intenție de tratament			
	HER2 negativ		HER2 pozitiv	
	Mesilat de eribulin (n=373)	TLAM (n=192)	Mesilat de eribulin (n=83)	TLAM (n=40)
Număr de evenimente	285	151	66	37
Luni, valoare mediană	13,4	10,5	11,8	8,9
Rată de risc (ÎI 95%)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
Valoarea p (testul log-rank)	0,106		0,015	

Parametru de eficacitate	Studiul 301 - Supraviețuirea globală la populația cu intenție de tratament			
	HER2 negativ		HER2 pozitiv	
	Mesilat de eribulin (n=375)	Capecitabina (n=380)	Mesilat de eribulin (n=86)	Capecitabina (n=83)
Număr de evenimente	296	316	73	73
Luni, valoare mediană	15,9	13,5	14,3	17,1
Rată de risc (ÎI 95%)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	

Valoarea p (testul log-rank)	0,030	0,837
------------------------------	-------	-------

Notă: Tratamentul anti HER2 concomitent nu a fost inclus în Studiul 305 și în Studiul 301.

Liposarcom

În liposarcom, eficacitatea eribulinului este susținută de studiul pivot de fază 3 privind sarcomul (Studiul 309). Pacienții din cadrul acestui studiu (n=452) au avut sarcom al țesuturilor moi local recurent, inoperabil și/sau metastatic de unul sau două subtipuri – leiomiosarcom sau liposarcom. Pacienților li se administraseră cel puțin două scheme anterioare de chimioterapie, una dintre acestea fiind în mod obligatoriu o antraciclină (cu excepția cazurilor în care aceasta a fost contraindicată).

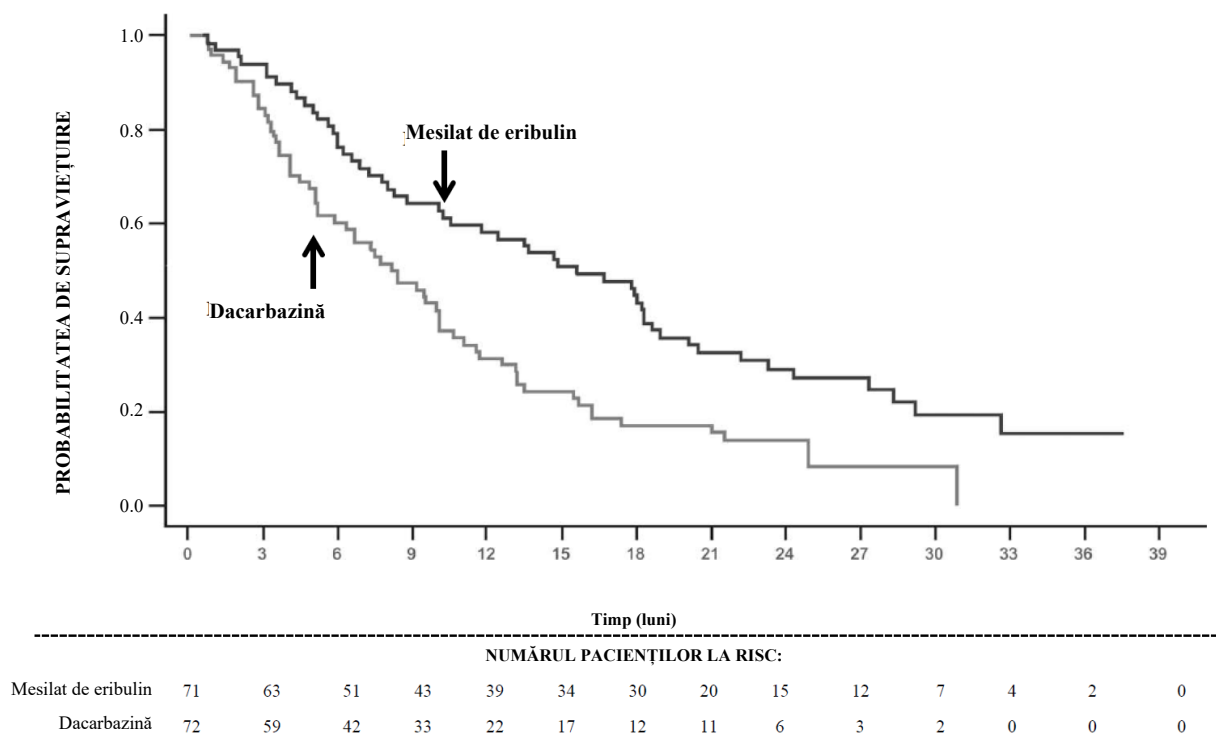
A fost obligatoriu ca pacienții să fi progresat în decurs de 6 luni de la administrarea ultimei scheme chimioterapice. Aceștia au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie eribulin 1,23 mg/m² în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de 21 zile, fie dacarbazină 850 mg/m², 1 000 mg/m² sau 1 200 mg/m² (doza fiind determinată de investigator anterior randomizării), o dată la 21 zile.

În Studiul 309, o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG a fost observată la pacienții randomizați în brațul cu eribulin comparativ cu brațul de control. Aceasta s-a tradus într-o îmbunătățire de 2 luni a SG mediană (13,5 luni pentru pacienții tratați cu eribulin comparativ cu 11,5 luni pentru pacienții tratați cu dacarbazină). Nu au existat diferențe semnificative în supraviețuirea fără progresia bolii sau rata de răspuns generală între brațele de tratament în cadrul populației generale.

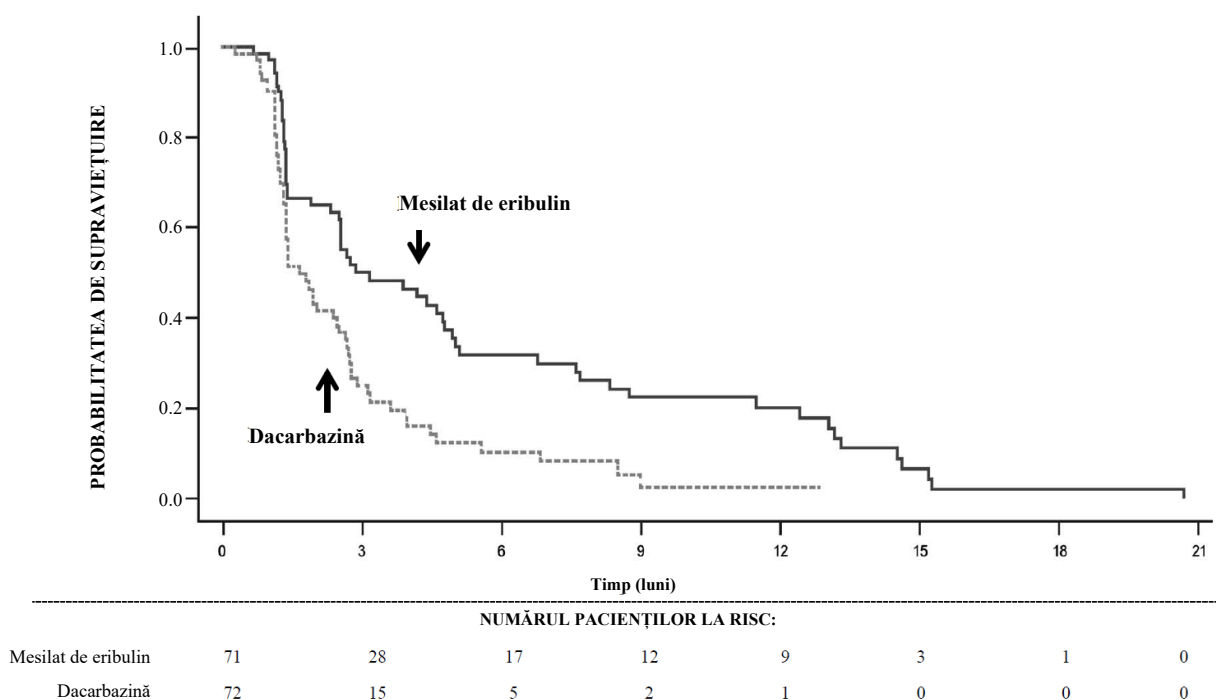
Efectele tratamentului cu eribulin au fost limitate la pacienții cu liposarcom (45% dediferențiat, 37% mixoid/cu celule rotunde și 18% pleomorfic în Studiul 309) pe baza analizelor preplanificate pe subgrupuri privind SG și SFP. Nu au existat diferențe de eficacitate între eribulin și dacarbazină la pacienții cu leiomiosarcom avansat sau metastatic.

	Studiul 309 Subgrupul cu liposarcom		Studiul 309 Subgrupul cu leiomiosarcom		Studiul 309 Populația IdT	
	Mesilat de eribulin (n=71)	Dacarbazină (n=72)	Mesilat de eribulin (n=157)	Dacarbazină (n=152)	Mesilat de eribulin (n=228)	Dacarbazină (n=224)
Supraviețuire generală						
Număr de evenimente	52	63	124	118	176	181
Luni, valoare mediană	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Rată de risc (ÎÎ 95%)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Valoarea p nominală	0,0006		0,5730		0,0169	
Supraviețuire fără progresia bolii						
Număr de evenimente	57	59	140	129	197	188
Luni, valoare mediană	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Rată de risc (ÎÎ 95%)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Valoarea p nominală	0,0015		0,5848		0,2287	

Studiul 309 – Supraviețuirea generală în subgrupul cu liposarcom



Studiul 309 – Supraviețuirea fără progresia bolii în subgrupul cu liposarcom



Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține eribulin la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația de neoplasm mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor

studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține eribulin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru tratamentul rhabdomyosarcomului și sarcomului de țesuturi moi non-rhabdomyosarcom (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Farmacocinetica eribulinului se caracterizează printr-o fază de distribuție rapidă, urmată de o fază de eliminare prelungită, cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 40 ore. Medicamentul prezintă un volum de distribuție mare (cu valori medii cuprinse între 43 și 114 l/m²).

Eribulinul este slab legat de proteinele plasmatice. La om, legarea eribulinului de proteinele plasmatice (100 - 1 000 ng/ml) este cuprinsă între 49% și 65%.

Metabolizare

În urma administrării ¹⁴C-eribulin la pacienți, eribulinul sub formă nemetabolizată a fost forma circulantă principală în plasmă. Concentrațiile metabolizatorilor au reprezentat mai puțin de 0,6% din compusul inițial, confirmând faptul că nu există metaboliți principali ai eribulinului la om.

Eliminare

Eribulinul are un clearance scăzut (valori medii cuprinse între 1,16 și 2,42 l/oră și m²). Nu s-a observat o acumulare semnificativă a eribulinului în urma administrării săptămânale. Proprietățile farmacocinetice nu sunt dependente de doză sau timp pentru doze de eribulin cuprinse între 0,22 și 3,53 mg/m².

Eribulinul se elimină în principal prin excreție biliară. În prezent, nu se cunoaște proteina de transport implicată în excreție. Studiile preclinice *in vitro* indică faptul că eribulinul este transportat prin intermediul glicoproteinei P (gpP). Cu toate acestea, s-a demonstrat că, la concentrații relevante din punct de vedere clinic, eribulinul nu se comportă ca inhibitor al gpP *in vitro*. De asemenea, *in vivo*, administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor al gpP, nu are niciun efect asupra expunerii la eribulin (ASC și C_{max}). Studiile *in vitro* au indicat, de asemenea, că eribulinul nu este un substrat al transportorului TCO1.

După administrarea ¹⁴C-eribulin la pacienți, aproximativ 82% din doză a fost eliminată în materiile fecale și 9% în urină, ceea ce indică faptul că clearance-ul renal nu constituie o cale semnificativă de eliminare a eribulinului.

Eribulinul sub formă nemetabolizată a prezentat cea mai mare parte din radioactivitatea totală în materiile fecale și urină.

Insuficiență hepatică

Un studiu a evaluat farmacocinetica eribulinului la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A; n=7) și moderată (Child-Pugh B; n=4) din cauza metastazelor hepatice. În comparație cu pacienții cu funcție hepatică normală (n=6), expunerea la eribulin a crescut de 1,8 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, de 3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Administrarea eribulinului în doză de 0,97 mg/m² la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și de 0,62 mg/m² la pacienții cu insuficiență hepatică moderată a determinat o expunere mai mare la eribulin decât în cazul administrării unei doze de 1,23 mg/m² la pacienți cu funcție hepatică normală. Eribulinul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C). Nu există studii la pacienți cu insuficiență hepatică din cauza cirozei hepatice (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

S-a observat o expunere crescută la eribulin la unii pacienți cu afectare moderată sau severă a funcției renale, cu o variabilitate ridicată între-subiecți. Farmacocinetica eribulinului a fost evaluată într-un studiu de fază 1 la pacienți cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei: ≥ 80 ml/min; n=6), cu insuficiență renală moderată (30-50 ml/min; n=7) sau severă ($15 < 30$ ml/min; n=6). Clearance-ul creatininei a fost estimat cu ajutorul formulei Cockcroft-Gault. S-a observat o valoare de 1,5 ori (ÎI 90%: 0,9-2,5) mai mare a $ASC_{(0-inf)}$ normalizată în funcție de doză la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

În testul de mutație inversă pe bacterii (testul Ames), eribulinul nu a fost mutagen *in vitro*. Eribulinul a fost pozitiv în testul privind mutagenitatea efectuat pe celule limfomatoase de șoarece și a fost clastogen în testul micronucleilor *in vivo* la șobolan.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu eribulin.

Nu s-au efectuat studii privind efectul asupra fertilității cu eribulin, dar pe baza datelor non-clinice obținute din studiile cu doze repetate, la care s-a observat toxicitate testiculară la șobolani (hipocelularitatea epiteliului seminifer și hipospermie/aspermie) și câini, fertilitatea masculină poate fi compromisă prin tratamentul cu eribulin. Un studiu privind efectele asupra dezvoltării embriofetale la șobolani a confirmat toxicitatea asupra dezvoltării și potențialul teratogen al eribulinului. Femelelor gestante de șobolan li s-a administrat mesilat de eribulin echivalent cu eribulin 0,009 mg/kg, 0,027 mg/kg, 0,088 mg/kg și 0,133 mg/kg, în zilele de gestație 8, 10 și 12. La doze $\geq 0,088$ mg/kg s-a observat un număr crescut de resorbții și scăderea greutatei corporale la fetoși în funcție de doză, iar la doze de 0,133 mg/kg s-a înregistrat o frecvență crescută a malformațiilor (absența maxilarului inferior, limbii, stomacului și splinei).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool etilic anhidru
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoanele nedeschise

2 ani

Perioada de valabilitate în timpul utilizării

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției nediluate în seringă a fost demonstrată timp de până la 4 ore la o temperatură de 25 °C și până la 24 de ore la temperaturi de 2-8 °C.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției diluate a fost demonstrată timp de până la 72 de ore la temperaturi de 2-8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu durează mai mult de 24 de ore la temperaturi de 2-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere sau diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon a 4 ml din sticlă incoloră de tip I, acoperit cu teflon, cu dop din cauciuc butilic și sigiliu detașabil din aluminiu, conținând 2 ml de soluție.

Mărimea de ambalaj este de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Mevlyq este un medicament citotoxic antineoplazic și, similar altor compuși toxici, se impune prudență în manipularea sa. Se recomandă utilizarea de mănuși, ochelari și îmbrăcăminte de protecție. Dacă tegumentele vin în contact cu soluția, trebuie spălate imediat cu apă și săpun din abundență. Dacă medicamentul vine în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate foarte bine cu apă. Mevlyq trebuie preparat și administrat numai de către personal instruit în mod corespunzător în manipularea medicamentelor citotoxice. Gravidele din cadrul personalului medical nu trebuie să manipuleze Mevlyq.

Utilizând o tehnică aseptică, Mevlyq poate fi diluat cu până la 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). După administrare, se recomandă ca linia de perfuzie intravenoasă să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a se asigura administrarea în întregime a dozei. Nu trebuie amestecat cu alte medicamente și nu trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

Dacă se utilizează un dispozitiv spike pentru administrarea medicamentului, trebuie consultate instrucțiunile producătorului dispozitivului. Flacoanele de Mevlyq au un dop cu grosimea de 13 mm. Dispozitivul ales trebuie să fie compatibil cu dopurile mici de flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1789/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 februarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mevlyq 0,44 mg/ml soluție injectabilă
eribulin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon a 2 ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,88 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alcool etilic anhidru, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon a 2 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

CITOTOXIC

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1789/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON DE STICLĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Mevlyq 0,44 mg/ml soluție injectabilă
eribulin
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

eribulin 0,88 mg în 2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Mevlyq 0,44 mg/ml soluție injectabilă eribulin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Mevlyq și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Mevlyq
3. Cum să utilizați Mevlyq
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mevlyq
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Mevlyq și pentru ce se utilizează

Mevlyq conține substanța activă eribulin și este un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului, care acționează prin oprirea creșterii și răspândirii celulelor canceroase.

Este utilizat la adulți, în tratamentul cancerului de sân local în stadiu avansat sau metastatic (cancerul de sân care a depășit tumora inițială), după ce a fost încercat cel puțin un alt tratament pentru cancerul de sân, dar care și-a pierdut efectul.

Este de asemenea utilizat la adulți în tratamentul liposarcomului (un tip de cancer care apare în țesutul adipos) avansat sau metastatic, în cazurile în care s-a încercat o terapie anterioară, dar aceasta și-a pierdut efectul.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Mevlyq

Nu utilizați Mevlyq:

- dacă sunteți alergic la eribulin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă alăptați

Atenționări și precauții

Înainte să luați Mevlyq, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă aveți febră sau o infecție
- dacă prezentați amorțeală, senzații de furnicături, înțepături, sensibilitate la atingere sau slăbiciune musculară
- dacă aveți probleme cu inima

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, spuneți medicului dumneavoastră; este posibil ca medicul să oprească tratamentul sau să reducă doza.

Copii și adolescenți

Mevlyq nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani cu sarcoame pediatrice, deoarece nu se știe încă cât de bine funcționează la această grupă de vârstă.

Mevlyq împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Mevlyq poate provoca defecte congenitale grave și nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră absolut necesar și după evaluarea atentă a tuturor riscurilor pentru dumneavoastră și copil. De asemenea, medicamentul poate provoca probleme viitoare permanente de fertilitate la bărbați și aceștia trebuie să discute cu medicul curant înaintea începerii tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu Mevlyq și timp de până la 7 luni după tratament.

Mevlyq nu trebuie utilizat în timpul alăptării din cauza riscului posibil pentru copil.

Bărbații cu parteneri aflate la vârsta fertilă nu trebuie să procreze în timp ce se află sub tratament cu Mevlyq. Bărbații trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Mevlyq și timp de 4 luni după tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mevlyq poate provoca reacții adverse cum sunt oboseală (foarte frecvent) și amețeli (frecvent). Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți obosit sau amețit.

Mevlyq conține alcool etilic (etanol) și sodiu

Acest medicament conține 80 mg de alcool (etanol) în fiecare flacon de 2 ml. Cantitatea per doză (5 ml) din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 5 ml bere sau 2 ml vin.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare flacon de 2 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Mevlyq

Mevlyq vă va fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății calificat prin injecție într-o venă, în decurs de 2 până la 5 minute. Doza care vă va fi administrată este în funcție de suprafața dumneavoastră corporală (exprimată în metri pătrați, sau m^2), calculată în funcție de greutatea și înălțimea dumneavoastră. Doza uzuală de Mevlyq este de $1,23 \text{ mg}/m^2$, dar aceasta poate fi modificată de către medicul dumneavoastră în funcție de rezultatele analizelor de sânge sau de alți factori. Pentru a asigura administrarea în întregime a dozei de Mevlyq, se recomandă spălarea liniei de perfuzie intravenoasă cu o soluție salină după administrarea Mevlyq.

Cât de des vi se va administra Mevlyq?

Mevlyq este administrat de regulă în ziua 1 și 8 a fiecărui ciclu de 21 zile. Medicul dumneavoastră va stabili cât de multe cicluri de tratament trebuie să vi se administreze. În funcție de rezultatele analizelor dumneavoastră de sânge, poate fi necesar ca medicul să amâne administrarea medicamentului până când rezultatele analizelor de sânge revin la valorile normale. Medicul poate decide, de asemenea, să reducă doza care vă este administrată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome grave, trebuie să opriți administrarea Mevlyq și solicitați imediat asistență medicală:

- Febră cu bătăi rapide ale inimii, respirație rapidă și superficială, piele rece, palidă, umed-lipicioasă sau marmorată și/sau confuzie. Acestea pot fi semnele unei afecțiuni numite sepsis - o reacție severă și gravă la o infecție. Sepsisul este mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 din 100 persoane), poate pune în pericol viața și ar putea cauza decesul.
- Orice dificultăți de respirație sau umflare a feței, gurii, limbii sau gâtului. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- Erupții trecătoare pe piele grave, cu apariția de bășici pe piele, gură, ochi și organele genitale. Acestea pot fi semnele unei afecțiuni numite sindromul Stevens-Johnson/necroliză toxică epidermică. Frecvența acestei afecțiuni nu este cunoscută, dar aceasta poate pune în pericol viața.

Alte reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Scădere a numărului de globule albe sau globule roșii din sânge
- Oboseală sau slăbiciune
- Greață, vărsături, constipație, diaree
- Senzații de amorțeală, furnicături sau înțepături
- Febră
- Pierdere a poftei de mâncare, scădere în greutate
- Dificultăți de respirație, tuse
- Dureri la nivelul articulațiilor, mușchilor și al spatelui
- Durere de cap
- Cădere a părului

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Scădere a numărului de trombocite (ceea ce poate determina apariția vânătăilor sau un timp mai lung de oprire a sângerărilor)
- Infecție însoțită de febră, pneumonie și frisoane
- Bătăi rapide ale inimii, înroșire a feței
- Vertij, amețeli
- Secreție lacrimală crescută, conjunctivită (înroșirea și sensibilitatea suprafeței ochiului), sângerare din nas
- Deshidratare, uscăciune a gurii, herpes la nivelul buzelor, candidoză la nivelul gurii, indigestie, arsuri în capul pieptului, durere abdominală sau umflare a abdomenului
- Umflare a țesuturilor moi, dureri (în special la nivelul toracelui, spatelui și durere osoasă), spasm muscular sau slăbiciune
- Infecții la nivelul gurii, tractului respirator sau urinar, durere la urinare
- Sensibilitate în gât, inflamație a nasului sau secreție din nas, simptome asemănătoare gripei, durere în gât
- Valori anormale ale testelor funcției ficatului, modificări ale concentrațiilor zahărului din sânge, bilirubină, fosfați, potasiu, magneziu sau calciu în sânge
- Incapacitate de a adormi, depresie, modificare a simțului gustativ
- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime, tulburări la nivelul unghiilor, piele uscată sau roșie
- Transpirație în exces (incluzând transpirații în timpul nopții)
- Tîuituri în urechi
- Cheaguri de sânge în plămâni
- Herpes zoster
- Umflare a pielii și senzație de amorțeală la nivelul mâinilor și picioarelor

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Cheaguri de sânge
- Rezultate anormale la testele funcției ficatului (hepatotoxicitate)
- Insuficiență renală, prezență de sânge sau proteine în urină
- Inflamație larg răspândită la nivelul plămânilor, care poate duce la cicatrici
- Inflamare a pancreasului
- Ulcere la nivelul gurii

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- O tulburare de coagulare gravă, care cauzează formarea larg răspândită de cheaguri de sânge și hemoragie internă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Mevlyq

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Dacă Mevlyq este diluat pentru perfuzie, acesta trebuie păstrat la temperaturi de 2-8 °C timp de maximum 72 de ore.

Dacă Mevlyq sub formă de soluție nediluată a fost transferat într-o seringă, aceasta trebuie păstrată la o temperatură de 25 °C timp de maximum 4 ore sau la temperaturi de 2-8 °C timp de maximum 24 de ore.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu durează mai mult de 24 de ore la temperaturi de 2-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Mevlyq

- Substanța activă este eribulinul. Fiecare flacon conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,88 mg în 2 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt alcool etilic anhidru, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului). Vezi pct. 2 „Mevlyq conține alcool etilic (etanol) și sodiu”.

Cum arată Mevlyq și conținutul ambalajului

Mevlyq este o soluție apoasă limpede, incoloră, furnizată în flacoane din sticlă conținând 2 ml de soluție injectabilă. Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.