BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mevlyq 0,44 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 0,5 mg eribulinmesilat motsvarande 0,44 mg eribulin.
Varje injektionsflaska om 2 ml innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,88 mg eribulin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml injektionsvätska, lösning, innehåller 40 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).
Klar, färglös vattenlösning med ett pH-värde på 6,0-9,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mevlyq är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer som har progredierat efter åtminstone en kemoterapiregim för avancerad sjukdom (se avsnitt 5.1). Tidigare behandling ska ha inkluderat ett antracyklin- och ett taxanpreparat, antingen adjuvant eller vid metastaserande sjukdom, utom i de fall då patienten inte var lämplig för dessa behandlingar.

Mevlyq är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt liposarkom som tidigare erhållit antracyklin-innehållande behandling (såvida det inte är olämpligt) för avancerad eller metastaserande sjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Mevlyq får endast förskrivas av kvalificerad läkare med erfarenhet av behandling mot cancer. Det ska endast administreras av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

Dosering

Den rekommenderade dosen av eribulin som lösning färdig för användning är 1,23 mg/m^2 som ska administreras intravenöst under 2 till 5 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagarscykel.

Observera:
Den rekommenderade dosen avser basen av den aktiva substansen (eribulin). Beräkningen av den enskilda dos som ska administreras till en patient måste grundas på styrkan för den bruksfärdiga lösningen som innehåller 0,44 mg/ml eribulin och dosrekommendationen på 1,23 mg/m^2.
Nedanstående rekommendationer för dosreduktion avser också den dos av eribulin som ska administreras grundat på den bruksfärdiga lösningens styrka.

I de pivotala prövningarna och motsvarande publikationer samt i vissa andra regioner, t.ex. USA och Schweiz, grundas den rekommenderade dosen på saltformen (eribulinmesilat).

Patienter kan uppleva illamående eller kräkningar. Antiemetisk profylax inkluderat kortikosteroider ska övervägas.

Dosfördröjningar under behandlingen

Administreringen av Mevlyq ska skjutas upp på dag 1 eller dag 8 om något av följande föreligger:
- absolut antal neutrofiler (ANC) < 1 x 10^9/l
- trombocyter < 75 x 10^9/l
- icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4.

Dosreduktion under behandlingen

Rekommendationer angående dosreduktion vid förnyad behandling visas i följande tabell.

Rekommendationer angående dosreduktion

Biverkning efter tidigare administrering av Mevlyq	**Rekommenderad dos av eribulin**
Hematologisk	
ANC < 0,5 x 10^9/l som varar i mer än 7 dagar	0,97 mg/m^2
ANC < 1 x 10^9/l neutropeni som kompliceras av feber eller infektion	
Trombocytopeni med blodplättar < 25 x 10^9/l	
Trombocytopeni med blodplättar < 50 x 10^9/l som kompliceras av blödning eller som kräver blod- eller trombocyttransfusion	
Icke-hematologisk	
Samtliga av grad 3 eller 4 i föregående cykel	
Återkomst av hematologiska eller icke-hematologiska biverkningar som specificeras ovan	
Trots reduktion till 0,97 mg/m^2	0,62 mg/m^2
Trots reduktion till 0,62 mg/m^2	Överväg att avsluta behandlingen

Dosen av eribulin ska inte ökas igen efter att den har reducerats.

Patienter med leverinsufficiens

Leverinsufficiens på grund av metastaser
Den rekommenderade dosen av eribulin till patienter med lätt leverinsufficiens (Child-Pugh A) är 0,97 mg/m^2 som ges intravenöst under 2 till 5 minuter på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av eribulin till patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh B) är 0,62 mg/m^2 som ges intravenöst under 2 till 5 minuter på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel.
Svår leverinsufficiens (Child-Pugh C) har inte studerats men troligen krävs en mer markant reduktion av dosen om eribulin används till dessa patienter.

Leverinsufficiens på grund av cirros
Denna patientgrupp har inte studerats. Doserna ovan kan användas vid lätt till måttlig insufficiens men noggrann övervakning rekommenderas eftersom doserna kan behöva justeras.

Patienter med njurinsufficiens

Hos vissa patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 50 ml/min) kan exponeringen av eribulin vara förhöjd, och de kan därför behöva en dosreduktion. Försiktighet och noggrann säkerhetsövervakning rekommenderas för alla patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Inga specifika dosjusteringar rekommenderas baserat på patientens ålder (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Mevlyq för barn och ungdomar för indikationen bröstcancer.

Säkerhet och effekt för Mevlyq för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts vid mjukdelssarkom. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Mevlyq är avsett för intravenös användning.

Dosen kan spädas i upp till 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den ska inte spädas i 5 % glukoslösning för infusion. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Före administrering ska man försäkra sig om att patienten har en väl fungerande perifer eller central venkateter. Det finns inga belägg för att eribulinmesilat är ett blåsbildande eller irriterande medel. I händelse av extravasering ska behandlingen vara symtomatisk. För information angående hantering av cytotoxiska läkemedel, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologi

Myelosuppression är dosberoende och visar sig huvudsakligen i form av neutropeni (se avsnitt 4.8). Kontroll av fullständig blodstatus ska göras på samtliga patienter före varje dos av eribulin. Behandling med eribulin ska endast påbörjas hos patienter med ANC-värde $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l och trombocyter $> 100 \times 10^9$/l.

Febril neutropeni har förekommit hos < 5 % av patienter som behandlats med eribulin. Patienter med febril neutropeni, svår neutropeni eller trombocytopeni ska behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2.

Patienter med alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) > 3 x den övre normalgränsen (ULN) hade en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4. Även om det bara finns begränsade uppgifter har patienter med bilirubin > 1,5 x ULN också en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4.

Fatala fall av febril neutropeni, neutropen sepsis, sepsis och septisk chock har rapporterats.

Svår neutropeni kan behandlas med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) eller motsvarande enligt läkarens val i enlighet med tillämpliga riktlinjer (se avsnitt 5.1).

Perifer neuropati

Patienter ska övervakas noggrant med avseende på tecken på perifer motorisk och sensorisk neuropati. Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

I kliniska prövningar var patienter som redan hade allvarligare neuropati än grad 2 exkluderade. Bland patienter med existerande neuropati av grad 1 eller 2 var det dock inte vanligare att de utvecklade nya

eller förvärrade symtom än de som inte hade neuropati när de påbörjade studien.

QT-förlängning

I en okontrollerad, oblindad EKG-studie på 26 patienter observerades QT-förlängning på dag 8, oberoende av eribulinkoncentration, utan att QT-förlängning sågs på dag 1. EKG-övervakning rekommenderas om behandling initieras hos patienter med hjärtsvikt, bradyarytmier eller samtidig behandling med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet inklusive klass Ia och klass III antiarytmika, och vid elektrolytrubbningar. Hypokalemi, hypokalcemi och hypomagnesemi ska korrigeras innan Mevlyq-behandling påbörjas och dessa elektrolyter ska övervakas regelbundet under behandling. Eribulin ska undvikas hos patienter med medfött långt QT–syndrom.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 80 mg alkohol (etanol) i varje injektionsflaska à 2 ml. Mängden per dos (5 ml) av detta läkemedel motsvarar mindre än 5 ml öl eller 2 ml vin.
Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller mindre av 1 mml (23 mg) natrium i varje 2 ml injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eribulin elimineras främst (upp till 70 %) via biliär utsöndring. Det är inte känt vilket transportprotein som är involverat i denna process. Eribulin är inte ett substrat av bröstcancerresistent transportprotein (BCRP), organiskt anjoniskt transportprotein (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), transportproteiner som är associerade med multiläkemedelsresistens (MRP2, MRP4) och proteiner som transporterar gallsalter (BSEP).

Inga läkemedelsinteraktioner förväntas med CYP3A4-hämmare och -inducerare. Exponeringen för eribulin (AUC och C_{max}) påverkades inte av ketokonazol, en CYP3A4- och P-glykoprotein-(Pgp)-hämmare, och rifampicin, en CYP3A4-inducerare.

Effekter av eribulin på farmakokinetiken för andra läkemedel

In vitro-data visar att eribulin är en svag hämmare av det viktiga läkemedelsmetaboliserande enzymet CYP3A4. Inga *in vivo*-data finns tillgängliga. Försiktighet och övervakning av biverkningar rekommenderas vid samtidig användning med substanser som har en snäv terapeutisk bredd och som huvudsakligen utsöndras via CYP3A4-medierad metabolism (t.ex. alfentanil, cyklosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus och takrolimus).

Eribulin hämmar inte CYP-enzymerna CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1 i relevanta kliniska koncentrationer.

Vid relevanta kliniska koncentrationer hämmade eribulin inte transportörmedierad aktivitet av BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 och OATP1B3.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av eribulin i gravida kvinnor. Eribulin är embryotoxiskt, fetotoxiskt och teratogent hos råtta. Mevlyq ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast efter noggrant övervägande av moderns behov och risken för fostret.

Fertila kvinnor måste rekommenderas att undvika att bli gravida under tiden de behandlas med Mevlyq och de måste använda mycket effektiv preventivmetod under behandling med Mevlyq och i

sju månader efter avslutad behandling.

Män med fertil partner ska rådas att inte skaffa barn under behandling med Mevlyq och måste använda effektiv preventivmetod under behandling med Mevlyq och i fyra månader efter avslutad behandling.

Amning

Det är okänt om eribulin/metaboliter utsöndras i bröstmjölk eller i mjölk från djur. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas och därför får Mevlyq inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Testikulär toxicitet har observerats hos råtta och hund (se avsnitt 5.3). Manliga patienter bör rådfråga om konservering av sperma före behandlingen på grund av risken för irreversibel infertilitet till följd av behandling med Mevlyq.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mevlyq kan orsaka biverkningar såsom trötthet och yrsel, vilket kan leda till mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska avrådas från att köra bil eller använda maskiner om de känner sig trötta eller yra.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling med eribulin är benmärgssuppression som visar sig som neutropeni, leukopeni, anemi och trombocytopeni med infektioner som associeras med dessa tillstånd. Nydebuterad perifer neuropati eller försämring av befintlig perifer neuropati har också rapporterats. Gastrointestinala toxiciteter som visar sig som anorexi, illamående, kräkningar, diarré, obstipation och stomatit hör till de biverkningar som rapporterats. Andra biverkningar inkluderar utmattning, alopeci, förhöjda leverenzymvärden, sepsis och muskuloskeletalt smärtsyndrom.

Biverkningslista i tabellform

Såvida inget annat har noterats visar tabellen incidensfrekvenserna för biverkningar som iakttogs hos patienter med bröstcancer och mjukdelssarkom som fick den rekommenderade dosen i fas 2-studier och fas 3-studier.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) och mycket sällsynta (< 1/10 000).
Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgruppering efter fallande svårighetsgrad. Där biverkningar av grad 3 och 4 förekom anges den faktiska totala frekvensen och frekvensen av biverkningar av grad 3 eller 4.

Klassificering av organsystem	Biverkningar – samtliga grader			
	Mycket vanliga (Frekvens %)	**Vanliga (Frekvens %)**	**Mindre vanliga (Frekvens %)**	**Sällsynta eller ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer		Urinvägsinfektion (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumoni (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Oral candidiasis Oral herpes Övre luftvägsinfektion Nasofaryngit Rinit Herpes zoster	Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %)[a] Neutropen sepsis (0,2 %) (G3/4: 0,2 %)[a] Septisk chock (0,2 %) (G3/4: 0,2 %)[a]	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopeni (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemi (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Lymfopeni (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Febril neutropeni (4,5 %) (G3/4: 4,4 %)[a] Trombocytopeni (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Disseminerad intravaskulär koagulation[b]
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit (22,5 %) (G3/4: 0,7 %)[d]	Hypokalemi (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hypomagnesemi (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydrering (2,8 %) (G3/4: 0,5 %)[d] Hyperglykemi Hypofosfatemi Hypokalcemi		
Psykiatriska sjukdomar		Insomni Depression		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati[c] (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Huvudvärk (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeusi Yrsel (9,0 %) (G3/4: 0,4 %)[d] Hypestesi Letargi Neurotoxicitet		
Ögon		Ökat tårflöde (5,8 %) (G3/4: 0,1 %)[d] Konjunktivit		
Sjukdomar i öron och balansorgan		Vertigo Tinnitus		
Hjärtsjukdomar		Takykardi		
Vaskulära sjukdomar		Blodvallning Lungemboli (1,3 %) (G3/4: 1,1 %)[a]	Djup ventrombos	
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Dyspné (15,2 %)[a] (G3/4: 3,5 %)[a] Hosta (15,0 %)	Orofaryngeal smärta Epistaxis Rinorré	Interstitiell lungsjukdom (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	

Klassificering av organsystem	Biverkningar – samtliga grader			
	Mycket vanliga (Frekvens %)	**Vanliga (Frekvens %)**	**Mindre vanliga (Frekvens %)**	**Sällsynta eller ingen känd frekvens**
	(G3/4: 0,5 %)[d]			
Magtarmkanalen	Illamående (35,7 %) (G3/4: 1,1 %)[d] Obstipation (22,3 %) (G3/4: 0,7 %)[d] Diarré (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Kräkningar (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Buksmärta Stomatit (11,1 %) (G3/4: 1,0 %)[d] Muntorrhet Dyspepsi (6,5 %) (G3/4: 0,3 %)[d] Gastroesofagal refluxsjukdom Utspänd buk	Sårbildning i munnen Pankreatit	
Lever och gallvägar		Förhöjda värden av aspartataminotransferas (7,7 %) (G3/4: 1,4 %)[d] Förhöjda värden av alaninaminotransferas (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)[d] Förhöjda värden av gammaglutamyltransferas (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)[d] Hyperbilirubinemi (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicitet (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Alopeci	Utslag (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)[d] Nagelförändringar Nattliga svettningar Torr hud Erytem Hyperhidros Palmar-plantar erytrodysestesi (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)[d]	Angioödem	**Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys[b]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi och myalgi (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Ryggsmärta (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Smärta i extremiteter (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)[d]	Skelettsmärta (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Muskelkramper (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)[d] Muskuloskeletal smärta Muskuloskeletal bröstsmärta Muskulär svaghet		
Njur- och urinvägssjukdomar		Dysuri	Hematuri Proteinuri Njursvikt	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på	Utmattning/astenoi (53,2 %) (G3/4: 7,7 %)	Slemhinneinflammation (6,4 %) (G3/4: 0,9 %)[d] Perifert ödem		

Klassificering av organsystem	Biverkningar – samtliga grader			
	Mycket vanliga (Frekvens %)	**Vanliga (Frekvens %)**	**Mindre vanliga (Frekvens %)**	**Sällsynta eller ingen känd frekvens**
administreringsställe	Pyrexi (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Smärta Frossbrytningar Bröstsmärta Influensaliknande sjukdom		
Utredningar	Minskad vikt (11,4 %) (G3/4: 0,4 %)[d]			

[a] Inkluderar händelser av grad 5
[b] Från spontana rapporter
[c] Inkluderar rekommenderade termer för perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, polyneuropati, parestesi, perifer sensorisk neuropati, perifer sensorimotorisk neuropati och demyelinerande polyneuropati
[d] Inga händelser av grad 4
[*] Sällsynta
[**] Ingen känd frekvens

Totalt sett var säkerhetsprofilerna likartade för patientpopulationerna med bröstcancer respektive mjukdelssarkom.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni

Den neutropeni som observerades var reversibel och inte kumulativ; den genomsnittliga tiden till nadirvärde var 13 dagar och den genomsnittliga tiden till återhämtning från svår neutropeni (< 0,5 x 10^9/l) var 8 dagar.
Antal neutrofiler < 0,5 x 10^9/l som varade i mer än 7 dagar förekom hos 13 % av de bröstcancerpatienter som behandlades med eribulin i EMBRACE-studien.
Neutropeni rapporterades som en behandlingsframkallad biverkning (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) hos 151/404 (37,4 % för alla grader) i sarkompopulationen, jämfört med 902/1 559 (57,9 % för alla grader) i bröstcancerpopulationen. De kombinerade frekvenserna för grupperade TEAE och avvikande neutrofilvärden i laboratorieprover var 307/404 (76,0 %) respektive 1 314/1 559 (84,3 %). Medianen för behandlingens varaktighet var 12,0 veckor för sarkompatienter och 15,9 veckor för bröstcancerpatienter.
Fatala fall av febril neutropeni, neutropen sepsis, sepsis och septisk chock har rapporterats. Av 1 963 patienter med bröstcancer och mjukdelssarkom som fick eribulin i den rekommenderade dosen i kliniska prövningar inträffade en fatal händelse av vardera neutropen sepsis (0,1 %) och febril neutropeni (0,1 %). Det förekom även 3 fatala händelser av sepsis (0,2 %) och en med septisk chock (0,1 %).
Svår neutropeni kan behandlas med G-CSF eller motsvarande enligt läkarens val i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 18 % respektive 13 % av eribulinbehandlade patienter fick G-CSF i de två fas 3-bröstcancerstudierna (studie 305 respektive 301). I fas 3-sarkomstudien (studie 309) fick 26 % av de eribulinbehandlade patienterna G-CSF.
Neutropeni ledde till avbrytande av behandlingen hos < 1 % av de patienter som fick eribulin.

Disseminerad intravaskulär koagulation

Fall av disseminerad intravaskulär koagulation har rapporterats, typiskt i samband med neutropeni och/eller sepsis.

Perifer neuropati

Hos de 1 559 bröstcancerpatienterna var perifer neuropati (3,4 %) den vanligaste biverkningen som ledde till avbrytande av behandlingen med eribulin. Mediantiden till perifer neuropati av grad 2 var 12,6 veckor (efter 4 cykler). Av de 404 sarkompatienterna avbröt 2 patienter behandlingen med eribulin beroende på perifer neuropati. Mediantiden till perifer neuropati av grad 2 var 18,4 veckor.

Utveckling av perifer neuropati av grad 3 eller 4 förekom hos 7,4 % av bröstcancerpatienterna och 3,5 % av sarkompatienterna. I kliniska prövningar var det lika vanligt att patienter med tidigare neuropati utvecklade nya eller förvärrade symtom som de som inte hade neuropati när de påbörjade studien.
Hos bröstcancerpatienter med tidigare perifer neuropati av grad 1 eller 2 var frekvensen av behandlingsrelaterad perifer neuropati av grad 3 14 %.

Hepatoxicitet

Hos några patienter med normala/avvikande leverenzymer före behandling med eribulin har förhöjda värden av leverenzymer rapporterats vid initiering av behandling med eribulin. Dessa ökningar tycks ha förekommit tidigt i behandlingen med eribulin i cykel 1-2 hos de flesta av patienterna, och även om de ansågs vara en företeelse som sannolikt avser leverns anpassning till eribulinbehandlingen och inte ett tecken på signifikant levertoxicitet hos de flesta patienterna, har även hepatotoxicitet rapporterats.

Särskilda populationer

Äldre population

Av de 1 559 bröstcancerpatienter som behandlades med den rekommenderade dosen av eribulin var 283 patienter (18,2 %) i åldern ≥ 65 år. Av de 404 sarkompatienterna var 90 patienter (22,3 %) som behandlades med eribulin ≥ 65 år. Säkerhetsprofilen för eribulin hos äldre patienter (≥ 65 år) var liknande den för patienter i åldern ≤ 65 år, förutom med avseende på asteni/utmattning som visade en ökande tendens med ålder. Inga dosjusteringar rekommenderas för den äldre populationen.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter med ALAT eller ASAT > 3 x ULN hade en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4. Även om det bara finns begränsade uppgifter har patienter med bilirubin > 1,5 x ULN också en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4 (se även avsnitt 4.2 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I ett fall med överdosering fick patienten oavsiktligt 7,6 mg eribulin (ca fyra gånger den planerade dosen) och utvecklade till följd av detta en överkänslighetsreaktion (grad 3) på dag 3 och neutropeni (grad 3) på dag 7. Båda dessa biverkningar försvann med understödjande behandling.

Det finns ingen känd antidot mot överdosering av eribulin. I händelse av överdosering måste patienten övervakas noggrant. Behandling vid överdosering ska omfatta understödjande medicinska åtgärder för att behandla de kliniska manifestationer som föreligger.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX41

Eribulinmesilat är en mikrotubulidynamikhämmare som tillhör halichondrinklassen av antineoplastiska medel. Det är en strukturellt förenklad syntetisk analog av halichondrin B, en naturlig produkt isolerad ur den marina svampen *Halichondria okadai*.

Eribulin inhiberar tillväxtfasen av mikrotubuli utan att påverka förkortningsfasen och isolerar tubulin i icke-produktiva aggregat. Eribulin utövar sina effekter via en tubulinbaserad antimitotisk mekanism som leder till blockering av cellcykelns G_2- och M-faser, rubbning av den mitotiska spindeln och slutligen apoptotisk celldöd efter förlängd och irreversibel blockering av mitosen.

Klinisk effekt

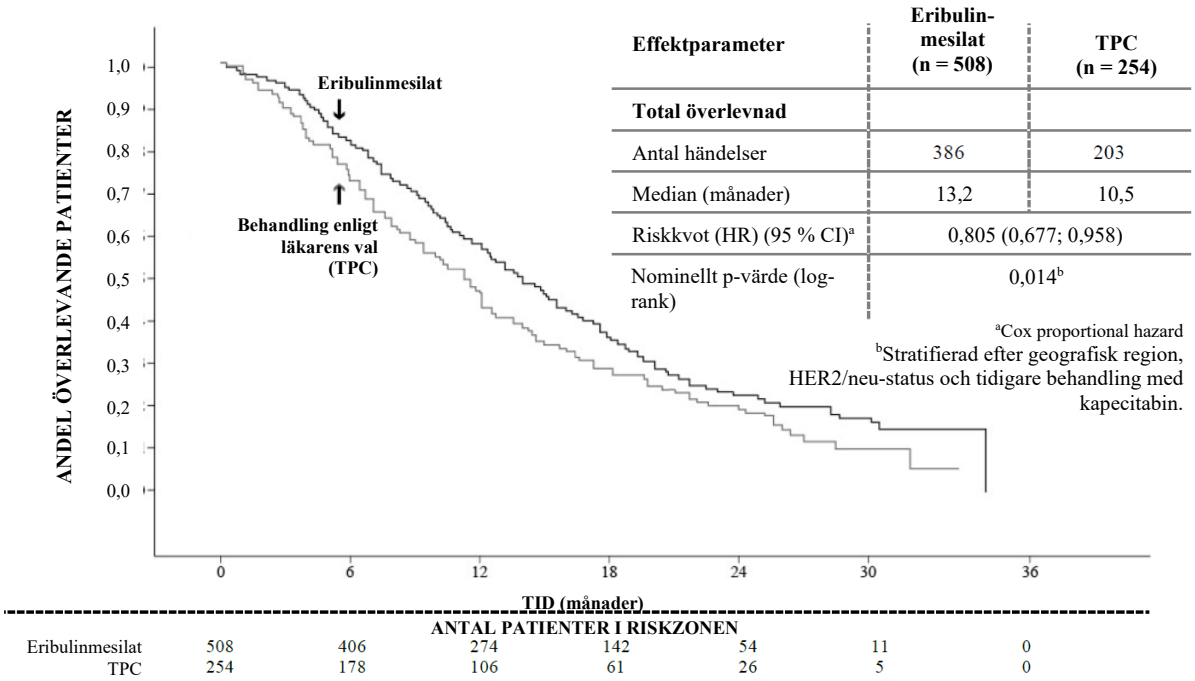
Bröstcancer

Effekten av eribulinmesilat vid bröstcancer stöds primärt av två randomiserade, komparativa fas 3-studier.

De 762 patienterna i den pivotala fas 3-studien EMBRACE (studie 305) hade lokalt återkommande eller metastaserande bröstcancer och hade tidigare fått åtminstone två och maximalt fem kemoterapiregimer, som inkluderade ett antracyklin- och ett taxanpreparat (såvida inte kontraindicerat). En förutsättning var att patienterna skulle ha progredierat inom 6 månader efter den senaste kemoterapiregimen. Patienternas HER2-status var: 16,1 % positiva, 74,2 % negativa och 9,7 % okända, medan 18,9 % av patienterna var trippelnegativa. De randomiserades (2:1) till antingen eribulinmesilat eller behandling enligt läkarens val (TPC, treatment of physician's choice), som bestod av 97 % kemoterapi (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taxan, 9 % antracyklin och 10 % annan kemoterapi) eller 3 % hormonbehandling.

Det primära resultatmåttet i studien uppnåddes med ett resultat för total överlevnad (overall survival, OS) som var statistiskt signifikant bättre i eribulingruppen jämfört med TPC-gruppen vid 55 % av händelserna.
Detta resultat bekräftades med en uppdaterad analys av total överlevnad som utfördes vid 77 % av händelserna.

Studie 305 – Uppdaterad total överlevnad (ITT-population)



Effektparameter	Eribulin-mesilat (n = 508)	TPC (n = 254)
Total överlevnad		
Antal händelser	386	203
Median (månader)	13,2	10,5
Riskkvot (HR) (95 % CI)[a]	0,805 (0,677; 0,958)	
Nominellt p-värde (log-rank)	0,014[b]	

[a]Cox proportional hazard
[b]Stratifierad efter geografisk region, HER2/neu-status och tidigare behandling med kapecitabin.

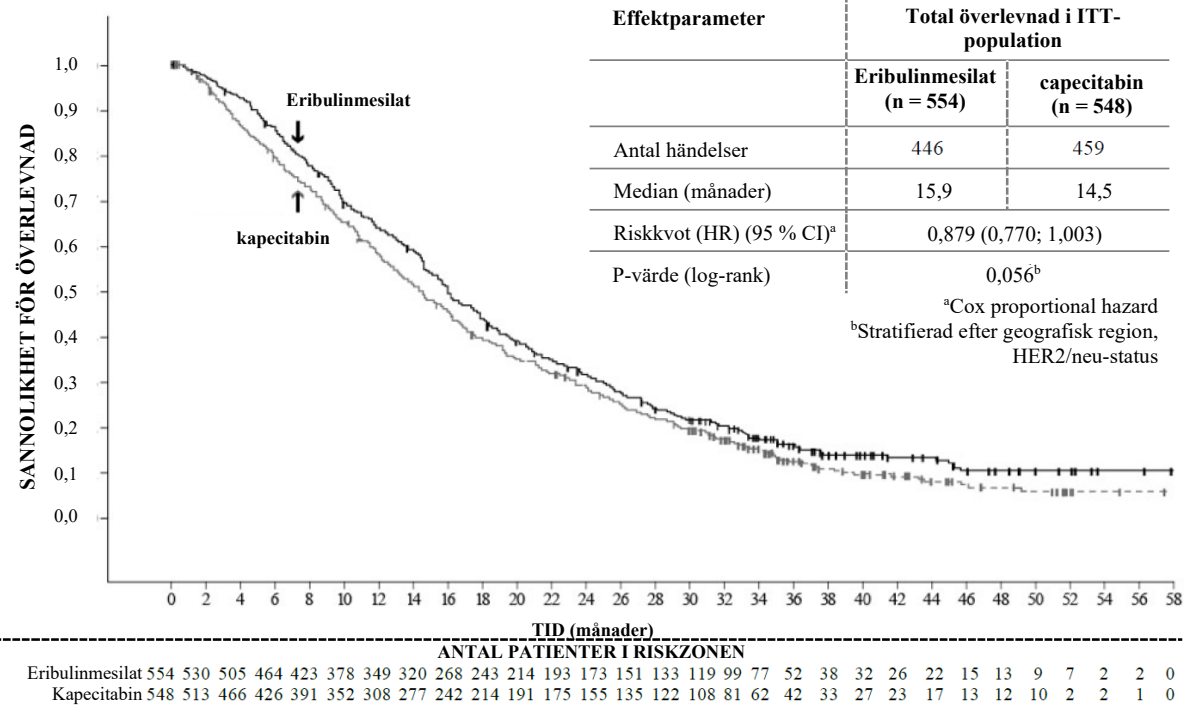
Vid oberoende granskning var medianvärdet för progressionsfri överlevnad (PFS) 3,7 månader för eribulin jämfört med 2,2 månader för TPC-armen (HR 0,865, 95 % CI: 0,714; 1,048, p = 0,137). Hos utvärderingsbara patienter med respons var den objektiva responsfrekvensen enligt RECIST-kriterierna 12,2 % (95 % CI: 9,4 %; 15,5 %) vid oberoende granskning för eribulin-armen jämfört med 4,7 % (95 % CI: 2,3 %; 8,4 %) för TPC-armen.

Den positiva effekten på total överlevnad sågs i både de taxanrefraktära och de icke taxanrefraktära patientgrupperna. I den uppdaterade analysen av total överlevnad var riskkvoten för eribulin jämfört med TPC 0,90 (95 % CI: 0,71; 1,14) till fördel för eribulin för taxanrefraktära patienter och 0,73 (95 % CI: 0,56; 0,96) för icke taxanrefraktära patienter.

Den positiva effekten på total överlevnad sågs både i kapecitabinnaiva patientgrupper och i patientgrupper som tidigare behandlats med kapecitabin. Den uppdaterade analysen av total överlevnad visade en överlevnadsfördel för eribulingruppen jämfört med TPC-gruppen både hos patienter som tidigare behandlats med kapecitabin, med en riskkvot på 0,787 (95 % CI: 0,645; 0,961), och för de kapecitabinnaiva patienterna med en motsvarande riskkvot på 0,865 (95 % CI: 0,606; 1,233).

I den andra fas 3-studien av patienter med metastaserande bröstcancer i ett tidigare behandlingsstadium, studie 301, som var en öppen randomiserad studie på patienter (n = 1 102) med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer undersöktes effekten av eribulinmesilat som enda läkemedel jämfört med kapecitabin som enda läkemedel med avseende på total överlevnad och progressionsfri överlevnad som co-primära effektmått. Patienterna hade tidigare fått upp till tre kemoterapiregimer, inklusive både ett antracyklin- och ett taxanpreparat och maximalt två för avancerad sjukdom, där procentandelen som hade fått 0, 1 eller 2 tidigare kemoterapibehandlingar för metastaserande bröstcancer var 20,0 %, 52,0 % respektive 27,2 %. Patienternas HER2-status var: 15,3 % positiva, 68,5 % negativa och 16,2 % okända, medan 25,8 % av patienterna var trippelnegativa.

Studie 301 – Total överlevnad (ITT-population)



Effektparameter	Total överlevnad i ITT-population	
	Eribulinmesilat (n = 554)	capecitabin (n = 548)
Antal händelser	446	459
Median (månader)	15,9	14,5
Riskkvot (HR) (95 % CI)[a]	0,879 (0,770; 1,003)	
P-värde (log-rank)	0,056[b]	

[a]Cox proportional hazard
[b]Stratifierad efter geografisk region, HER2/neu-status

Progressionsfri överlevnad bedömd genom oberoende granskning var likartad mellan eribulin och kapecitabin med medianvärden på 4,1 månader jämfört med 4,2 månader (HR 1,08; [95 % CI: 0,932; 1,250]). Objektiv responsfrekvens enligt oberoende granskning var också likartad mellan eribulin och kapecitabin; 11,0 % (95 % CI: 8,5; 13,9) i eribulingruppen och 11,5 % (95 % CI: 8,9; 14,5) i kapecitabingruppen.

Den totala överlevnaden för HER2-negativa och HER2-positiva patienter i eribulingruppen och kontrollgruppen i studie 305 och studie 301 visas nedan:

Effektparameter	Studie 305 – Uppdaterad total överlevnad i ITT-populationen			
	HER2-negativa		HER2-positiva	
	Eribulin-mesilat (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulin-mesilat (n = 83)	TPC (n = 40)
Antal händelser	285	151	66	37
Median, månader	13,4	10,5	11,8	8,9
Riskkvot (HR) (95 % CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-värde (log-rank)	0,106		0,015	

Effektparameter	Studie 301 – Total överlevnad i ITT-populationen			
	HER2-negativa		HER2-positiva	
	Eribulin-mesilat (n = 375)	Kapecitabin (n = 380)	Eribulin-mesilat (n = 86)	Kapecitabin (n = 83)
Antal händelser	296	316	73	73
Median, månader	15,9	13,5	14,3	17,1
Riskkvot (HR) (95 % CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-värde (log-rank)	0,030		0,837	

Observera: Samtidig anti-HER2-behandling inkluderades inte i studie 305 och studie 301.

Liposarkom

Vid liposarkom stöds effekten av eribulin av den pivotala fas 3-sarkomstudien (studie 309). Patienterna i denna studie (n = 452) hade lokalt återkommande, inoperabelt och/eller metastaserande mjukdelssarkom av en av två subtyper – leiomyosarkom eller liposarkom. Patienterna hade fått minst två tidigare kemoterapiregimer, av vilka en måste ha varit en antracyklin (såvida inte detta var kontraindicerat).

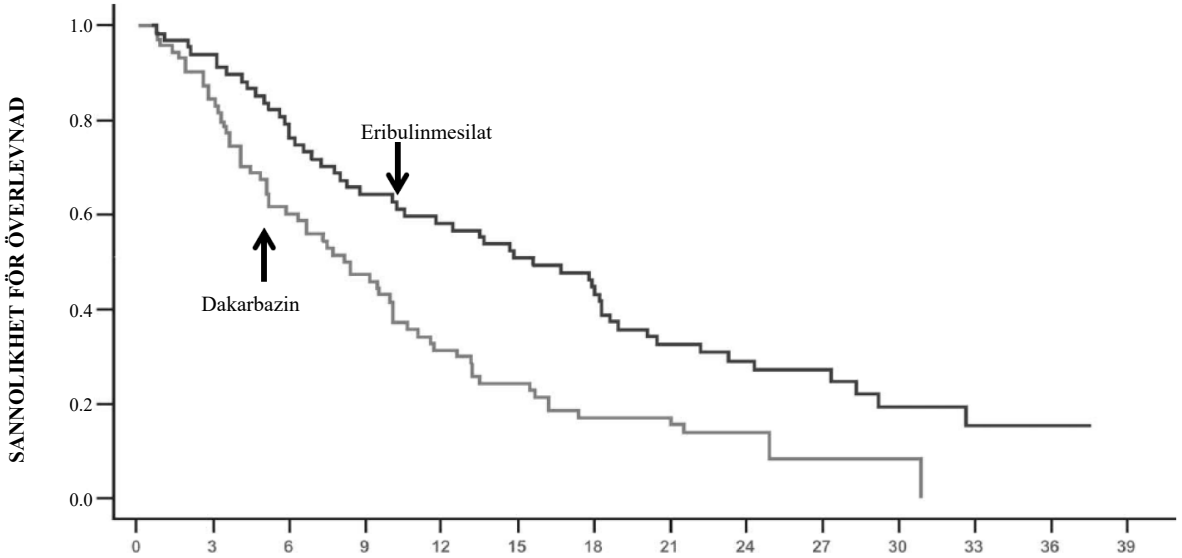
Patienterna måste ha progredierat inom 6 månader efter sin sista kemoterapiregim. De randomiserades 1:1 till att få antingen eribulin 1,23 mg/m^2 på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel eller dakarbazin 850 mg/m^2, 1 000 mg/m^2 eller 1 200 mg/m^2 (dosen bestämdes av prövaren före randomisering), med 21 dagars mellanrum.

I studie 309 sågs en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad (OS) hos patienter som randomiserats till eribulinarmen jämfört med kontrollarmen. Detta översattes till en förbättring på 2 månader av median-OS (13,5 månader för eribulinbehandlade patienter mot 11,5 månader för dakarbazinbehandlade patienter). Det fanns ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad eller total svarsfrekvens mellan behandlingsarmarna i den totala populationen.

Behandlingseffekter av eribulin begränsades till patienter med liposarkom (45 % dedifferentierade, 37 % myxoida/rundcelliga och 18 % pleomorfa i studie 309) baserat på i förväg planerade subgruppsanalyser av OS och PFS. Det fanns ingen skillnad i effekt mellan eribulin och dakarbazin hos patienter med avancerat eller metastaserande leiomyosarkom.

	Studie 309 Liposarkom-subgrupp		**Studie 309 Leiomyosarkom-subgrupp**		**Studie 309 ITT-population**	
	Eribulin-mesilat (n = 71)	**Dakar-bazin (n = 72)**	**Eribulin-mesilat (n = 157)**	**Dakar-bazin (n = 152)**	**Eribulin-mesilat (n = 228)**	**Dakar-bazin (n = 224)**
Total överlevnad						
Antal händelser	52	63	124	118	176	181
Median, månader	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Riskkvot (HR) (95 % CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominellt p-värde	0,0006		0,5730		0,0169	
Progressionsfri överlevnad						
Antal händelser	57	59	140	129	197	188
Median, månader	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Riskkvot (HR) (95 % CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominellt p-värde	0,0015		0,5848		0,2287	

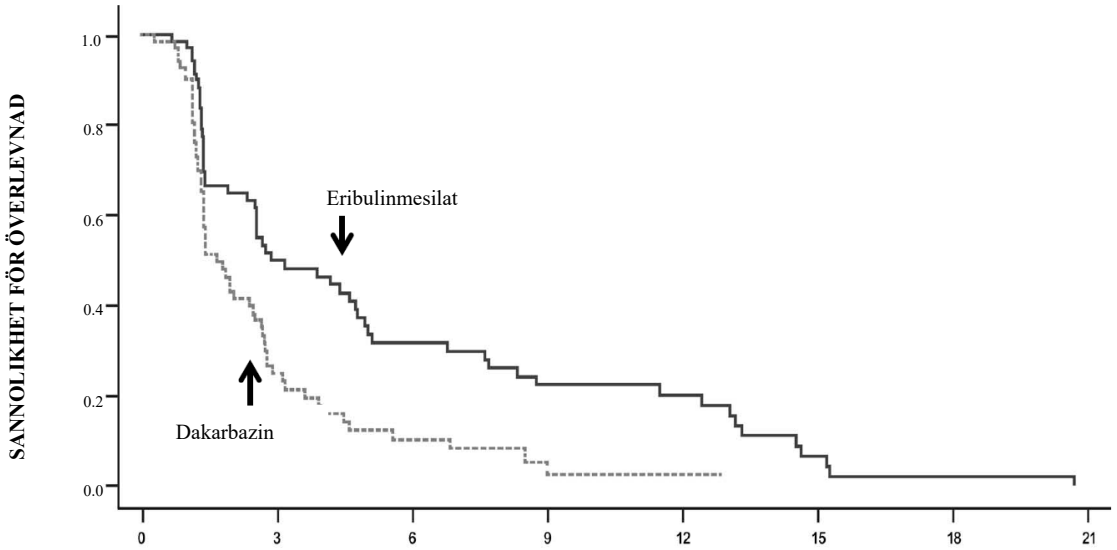
Studie 309 – Total överlevnad i liposarkomsubgruppen



ANTAL PATIENTER I RISKZONEN:

Eribulinmesilat	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazin	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Studie 309 – Progressionsfri överlevnad i liposarkomsubgruppen



ANTAL PATIENTER I RISKZONEN:

Eribulinmesilat	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0

<u>Pediatrisk population</u>

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller eribulin för alla grupper av den pediatriska populationen för bröstcancer (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller eribulin för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av rabdomyosarkom och icke-rabdomyosarkom-mjukdelssarkom (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Farmakokinetiken för eribulin karakteriseras av en snabb distributionsfas följd av en förlängd eliminationsfas, med en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 40 timmar. Det har en stor distributionsvolym (medelvärdesintervall 43 till 114 l/m^2).

Eribulin binds svagt till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen för eribulin (100-1 000 ng/ml) varierade mellan 49 % och 65 % i humanplasma.

Metabolism

Oförändrat eribulin var den huvudsakliga cirkulerande komponenten i plasma efter administrering av ^{14}C-eribulin till patienter. Metabolitkoncentrationerna motsvarade < 0,6 % av modersubstansen, vilket bekräftar att det inte finns några huvudmetaboliter av eribulin hos människa.

Eliminering

Eribulin har ett lågt clearance (medelvärdesintervall 1,16 till 2,42 l/h/m^2). Ingen signifikant ackumulering av eribulin observeras vid veckovis behandling. De farmakokinetiska egenskaperna är inte dos- eller tidsberoende i dosintervallet 0,22 till 3,53 mg/m^2 eribulin.

Eribulin elimineras främst via biliär utsöndring. Det är för närvarande inte känt vilket transportprotein som är involverat i utsöndringen. Prekliniska studier *in vitro* tyder på att eribulin transporteras via Pgp. Det har dock visat sig att eribulin inte är en Pgp-hämmare vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*. Dessutom har samtidig administrering *in vitro* av ketokonazol, en Pgp-hämmare, ingen effekt på exponeringen för eribulin (AUC och C_{max}). Studier *in vitro* har också påvisat att eribulin inte är ett substrat för OCT1.

Efter administrering av ^{14}C-eribulin till patienter eliminerades ca 82 % av dosen i feces och 9 % i urin, vilket tyder på att renalt clearance inte är någon viktig eliminationsväg för eribulin.

Oförändrat eribulin utgjorde den största delen av den totala radioaktiviteten i feces och urin.

Leverinsufficiens

I en studie utvärderades farmakokinetiken för eribulin hos patienter med lätt (Child-Pugh A, n = 7) och måttlig (Child-Pugh B, n = 4) leverinsufficiens på grund av levermetastaser. Jämfört med patienter med normal leverfunktion (n = 6) ökade exponeringen för eribulin 1,8-faldigt och trefaldigt hos patienter med lätt respektive måttlig leverinsufficiens. Administrering av eribulin i en dos om 0,97 mg/m^2 till patienter med lätt leverinsufficiens och 0,62 mg/m^2 till patienter med måttlig leverinsufficiens ledde till en något högre exponering än efter 1,23 mg/m^2 till patienter med normal leverfunktion. Eribulin har inte studerats hos patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh C). Det saknas studier av patienter med leverinsufficiens på grund av cirros (se avsnitt 4.2).

Njurinsufficiens

Exponeringen av eribulin har visats öka hos vissa patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens, med stor variation mellan olika studerade patienter. Farmakokinetiken för eribulin har utvärderats i en fas I-studie på patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance: ≥ 80 ml/min; n = 6), måttlig njurinsufficiens (30-50 ml/min; n = 7) eller svår njurinsufficiens (15-< 30 ml/min; n = 6). Kreatininclearance uppskattades med hjälp av Cockcroft-Gaults formel. En 1,5 gånger högre (90 % CI: 0,9-2,5) dosnormaliserad $AUC_{(0\text{-inf})}$ observerades hos patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eribulin var inte mutagent *in vitro* i test för bakteriell återmutation (Ames test). Eribulin var positivt i muslymfomtest och klastogent *in vivo* i mikrokärntest på råtta.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med eribulin.

Fertilitetsstudier har inte utförts med eribulin, men baserat på icke-kliniska fynd i studier med upprepade doser där testikeltoxicitet observerades hos både råttor (hypocellularitet i sädesepitelet med hypospermi/aspermi) och hundar, kan manlig fertilitet nedsättas av behandling med eribulin. I en studie av embryofetal utveckling på råtta bekräftades utvecklingstoxisk och teratogen potential av eribulin. Dräktiga råttor behandlades med eribulinmesilat motsvarande 0,009; 0,027; 0,088 och 0,133 mg/kg eribulin på gestationsdag 8, 10 och 12. En dosrelaterad ökning av antalet fetala resorptioner och minskad fostervikt observerades vid doser ≥ 0,088 mg/kg och en ökad incidens av missbildningar (avsaknad av underkäke, tunga, magsäck och mjälte) registrerades vid dosen 0,133 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för justering av pH-värdet)
Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

2 år

Hållbarhet under användning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning för den outspädda lösningen i en spruta har påvisats i 4 timmar vid 25 °C och i 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning för den spädda lösningen har påvisats i 72 timmar vid 2 °C-8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C, om inte utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 ml injektionsflaska av färglöst typ I-glas med teflonöverdragen butylgummipropp och aluminiumförsegling med snäpplock innehållande 2 ml lösning.

Förpackningsstorlek är 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Mevlyq är ett cytotoxiskt anticancermedel och, liksom med andra toxiska föreningar, ska försiktighet iakttas vid hantering. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas. Om lösningen kommer i kontakt med huden ska huden omedelbart tvättas grundligt med tvål och vatten. Om lösningen kommer i kontakt med slemhinnor ska slemhinnorna spolas ordentligt med vatten. Mevlyq ska endast beredas och administreras av personal som är utbildad i hantering av cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera Mevlyq.

Mevlyq kan spädas med aseptisk teknik i upp till 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Efter administrering rekommenderas det att den intravenösa infarten spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela dosen administreras. Det får inte blandas med andra läkemedel och ska inte spädas i 5 % glukoslösning för infusion.

Se anvisningarna som tillhandahålls av tillverkaren av enheten om en spike används för att administrera läkemedlet. Mevlyq-injektionsflaskor har en propp på 13 mm. Den valda enheten ska vara kompatibel med proppar för små injektionsflaskor.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1789/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 februari 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP), som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mevlyq 0,44 mg/ml injektionsvätska, lösning
eribulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 2 ml injektionsflaska innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,88 mg eribulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vattenfri etanol, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 2 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOTOXISKT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1789/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA AV GLAS

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Mevlyq 0,44 mg/ml injektionsvätska, lösning
eribulin
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,88 mg eribulin i 2 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Mevlyq 0,44 mg/ml injektionsvätska, lösning
eribulin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Mevlyq är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Mevlyq
3. Hur du använder Mevlyq
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mevlyq ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Mevlyq är och vad det används för

Mevlyq innehåller den aktiva substansen eribulin och är ett läkemedel mot cancer som verkar genom att förhindra växt och spridning av cancerceller.

Det används för vuxna för att behandla lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer (bröstcancer som har spridits utanför den ursprungliga tumören) när åtminstone en annan behandling har prövats men förlorat sin effekt.

Det används också för vuxna som har avancerat eller metastaserande liposarkom (en typ av cancer som uppstår i fettvävnad) när andra behandlingar har prövats men förlorat sin effekt.

2. Vad du behöver veta innan du använder Mevlyq

Använd inte Mevlyq:
- om du är allergisk mot eribulinmesilat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Mevlyq:
- om du har leverproblem
- om du har feber eller en infektion
- om du får domningar, pirrningar, stickningar, känslighet för beröring eller muskelsvaghet
- om du har en hjärtåkomma.

Om något av ovanstående gäller dig ska du kontakta läkare, eftersom behandlingen kan behöva avbrytas eller dosen minskas.

Barn och ungdomar

Mevlyq rekommenderas inte till barn och ungdomar i åldern under 18 år med pediatriska sarkom eftersom det inte är känt hur väl det fungerar i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Mevlyq
Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet
Mevlyq kan orsaka allvarliga fosterskador och ska inte användas om du är gravid annat än om det är absolut nödvändigt, och då efter ett noggrant övervägande av riskerna för dig och ditt barn. Det kan också orsaka bestående framtida fertilitetsproblem hos män som tar läkemedlet och de bör därför diskutera detta med sin läkare innan de påbörjar behandlingen. Fertila kvinnor måste använda mycket effektiv preventivmetod under behandling med Mevlyq och i sju månader efter avslutad behandling.

Mevlyq får inte användas under amning på grund av den eventuella risken för barnet.

Män med fertil partner ska inte skaffa barn under behandling med Mevlyq. Män måste använda en effektiv preventivmetod under behandling med Mevlyq och i fyra månader efter avslutad behandling.

Körförmåga och användning av maskiner
Mevlyq kan orsaka biverkningar såsom trötthet (mycket vanligt) och yrsel (vanligt). Kör inte bil och använd inte maskiner om du känner dig trött eller yr.

Mevlyq innehåller alkohol (etanol) och natrium
Detta läkemedel innehåller 80 mg alkohol (etanol) i varje 2 ml injektionsflaska. Mängden per dos (5 ml) av detta läkemedel motsvarar mindre än 5 ml öl eller 2 ml vin.
Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium i varje 2 ml injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Mevlyq

Mevlyq ges av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal som en injektion i ett blodkärl under 2 till 5 minuter. Den dos du får baseras på din kroppsyta (uttryckt i kvadratmeter, eller m^2), som beräknas från din längd och vikt. Vanlig dos av Mevlyq är 1,23 mg/m^2, men den kan behöva justeras av läkaren med utgångspunkt från dina blodprovsresultat eller andra faktorer. Det rekommenderas att en saltlösning spolas in i venen efter injektionen med Mevlyq för att säkerställa att du fått hela dosen.

Hur ofta ska du behandlas med Mevlyq?
Mevlyq ges oftast dag 1 och 8 i varje 21-dagarscykel. Läkaren avgör hur många behandlingscykler du kommer att behöva. Beroende på dina blodprovsresultat kan läkaren behöva skjuta upp behandlingen tills blodproverna åter visar normala värden. Läkaren kan då även besluta om att sänka dosen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du ska sluta använda Mevlyq och omedelbart söka läkarvård om du får något av följande allvarliga symtom:

- feber med hjärtrusning, snabb, ytlig andning, kall, blek, klibbig eller flammig hud och/eller förvirring. Detta kan vara tecken på ett tillstånd som kallas blodförgiftning – en svår och allvarlig reaktion på en infektion. Blodförgiftning är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) och kan vara livshotande och leda till döden.
- svårigheter att andas eller svullnad av ansiktet, munnen, tungan eller halsen. Detta kan vara tecken på en mindre vanlig allergisk reaktion (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

- allvarliga hudutslag med blåsbildning på huden, i munnen, i ögonen och på könsorganen. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd som kallas Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys. Frekvensen för detta tillstånd är inte känd men det kan vara livshotande.

Andra biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- Minskat antal vita blodkroppar eller röda blodkroppar
- Trötthet eller svaghet
- Illamående, kräkningar, förstoppning, diarré
- Domningar, pirrningar eller stickningar
- Feber
- Förlorad aptit, viktminskning
- Andningssvårigheter, hosta
- Smärta i leder, muskler och rygg
- Huvudvärk
- Håravfall

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- Minskat antal blodplättar (som kan leda till blåmärken och om du skär eller skadar dig kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta)
- Infektion med feber, lunginflammation, frossbrytningar
- Snabb hjärtfrekvens, vallningar
- Svindel, yrsel
- Ökad tårproduktion, konjunktivit (rodnad och ömhet i ögonvitan), näsblödning
- Uttorkning, muntorrhet, munherpes, muntorsk, magbesvär, halsbränna, buksmärta eller svullnad i buken
- Svullnad i mjukdelar, smärtor (särskilt smärta i bröstet, ryggen och skelettet), muskelkramper eller muskelsvaghet
- Infektioner i munnen, luftvägarna och urinvägarna, smärta vid urinering
- Öm strupe, öm eller rinnande näsa, influensa-liknande symtom, halsont
- Avvikande leverfunktionsvärden, ändrade nivåer av socker, bilirubin, fosfater, kalium, magnesium eller kalcium i blodet
- Sömnlöshet, depression, ändrad smakupplevelse
- Utslag, klåda, nagelproblem, torr eller röd hud
- Överdriven svettning (inklusive nattsvettningar)
- Ringningar i öronen
- Blodproppar i lungorna
- Bältros
- Svullnad i huden och domnade händer och fötter

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- Blodproppar
- Avvikande leverfunktionsvärden (hepatotoxicitet)
- Njursvikt, blod eller protein i urinen
- Utbredd lunginflammation som kan ge ärrbildning
- Inflammation i bukspottkörteln
- Sår i munnen

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- En allvarlig blodproppssjukdom som leder till utbredd bildning av blodproppar och inre blödningar

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Mevlyq ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Om Mevlyq späds ut för infusion ska det förvaras vid 2-8 °C i högst 72 timmar.

Om Mevlyq som outspädd lösning har överförts till en spruta ska den förvaras vid 25 °C i högst 4 timmar, eller vid 2-8 °C i högst 24 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C, om inte utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är eribulin. Varje injektionsflaska innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,88 mg eribulin i 2 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är vattenfri etanol, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för justering av pH-värdet) och natriumhydroxid (för justering av pH-värdet). Se avsnitt 2 ”Mevlyq innehåller alkohol (etanol) och natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Mevlyq är en klar och färglös vattenaktig injektionsvätska, lösning som tillhandahålls i injektionsflaskor av glas som innehåller 2 ml injektionsvätska, lösning. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning
YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Strasse 7
61352 Bad Homburg

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.