

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HALAVEN 0,44 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,44 mg ерибулин (*eribulin*).
Всеки флакон от 2 ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,88 mg ерибулин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен воден разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

HALAVEN е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, които са имали прогресия след поне една химиотерапевтична схема за авансирало заболяване (вж. точка 5.1). Предхождащата терапия трябва да е включвала антрациклин и таксан като адювантно лечение или при наличие на метастази, освен ако пациентите не са били подходящи за тези видове лечение.

HALAVEN е показан за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен липосарком, които са получили предварителна терапия, съдържаща антрациклин, (освен ако е неподходяща) за авансирало или метастатично заболяване (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

HALAVEN трябва да се предписва само от квалифициран лекар с опит в правилната употреба на противоракова терапия. Той трябва да се прилага само от подходящо квалифициран здравен специалист.

Дозировка

Препоръчителната доза ерибулин като готов за употреба разтвор е $1,23 \text{ mg/m}^2$, която трябва да се прилага интравенозно за 2 до 5 минути на Дни 1 и 8 от всеки 21-дневен цикъл.

Моля, отбележете:

В ЕС препоръчителната доза се отнася до активното вещество като база (ерибулин). Изчисляването на индивидуалната доза, която да се приложи на пациента, трябва да бъде въз основа на концентрацията на готовия за употреба разтвор, който съдържа 0,44 mg/ml ерибулин, и препоръчителната доза от $1,23 \text{ mg/m}^2$. Препоръките за намаляване на дозата, дадени по-долу, също са посочени като дозата ерибулин, която ще се приложи въз основа на концентрацията на готовия за употреба разтвор.

В основните изпитвания, съответните публикации и някои други региони, напр. Съединените щати и Швейцария, препоръчителната доза е въз основа на солта (ерибулин мезилат).

Пациентите могат да получат гадене или повръщане. Трябва да се обмисли антиеметична профилактика, включително кортикостероиди.

Отлагане на дозата по време на терапията

Приложението на HALAVEN на Ден 1 или Ден 8 трябва да се отложи по всяка от следните причини:

- Абсолютен брой неутрофили (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Тромбоцити $< 75 \times 10^9/l$
- степен 3 или 4 нехематологични токсични реакции.

Понижение на дозата по време на терапията

Препоръките за понижение на дозата за повторно лечение са показани на следната таблица.

Препоръки за понижение на дозата

Нежелани реакции след предхождащо приложение на HALAVEN	Препоръчителна доза ерибулин
Хематологични:	
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$, продължаваща повече от 7 дни	0,97 mg/m ²
ANC $< 1 \times 10^9/l$ неутропения, усложнена от фебрилитет или инфекция	
Тромбоцити $< 25 \times 10^9/l$ тромбоцитопения	
Тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$ тромбоцитопения, усложнена от хеморагия или налагаща трансфузия на кръв или тромбоцити	
Нехематологични:	
Всяка степен 3 или 4 в предишния цикъл	
Повторна поява на някоя хематологична или нехематологична нежелана реакция, както е упоменато по-горе	
Независимо от намалението до 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Независимо от намалението до 0,62 mg/m ²	Да се обсъди спиране

Дозата ерибулин не трябва да се повишава отново, след като е била намалена.

Пациенти с чернодробно увреждане

Увредена чернодробна функция поради метастази

Препоръчителната доза ерибулин при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) е 0,97 mg/m², приложени интравенозно за 2 до 5 минути на Дни 1 и 8 от 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза ерибулин при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) е 0,62 mg/m², прилагани интравенозно за 2 до 5 минути на Дни 1 и 8 от 21-дневен цикъл.

Тежкото чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) не е проучвано, но се очаква, че е необходимо по-изразено понижение на дозата, ако при тези пациенти се използва ерибулин.

Увредена чернодробна функция поради цироза

Тази група пациенти не са проучвани. Дозите по-горе могат да се използват при леко и умерено тежко увреждане, но се препоръчва стриктно проследяване, тъй като дозите могат да се нуждаят от повторна корекция.

Пациенти с бъбречно увреждане

Някои пациенти с умерено или тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 50 ml/min) могат да имат повишена експозиция на ерибулин и може да се нуждаят от понижение на дозата. За всички пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва предпазливост и внимателно проследяване на безопасността. (Вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчват специални корекции на дозата въз основа на възрастта на пациента (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на HALAVEN при деца и юноши за показанието рак на гърдата.

Няма съответна употреба на HALAVEN в педиатричната популация за показанието сарком на меките тъкани (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

HALAVEN е предназначен за интравенозно приложение. Дозата може да се разрежда в най-много 100 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Не трябва да се разрежда в инфузионен разтвор на глюкоза 5%. За указания за разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Преди приложението трябва да се осигури добър периферен или централен венозен достъп. Няма данни, че ерибулин мезилат причинява образуване на мехури или дразнене. В случай на екстравазация лечението трябва да е симптоматично. За информация относно работата с цитотоксични лекарствени продукти вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Кърмене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологични

Миелосупресията е дозозависима и се манифестира основно като неутропения (точка 4.8). Проследяването на броя на кръвните клетки трябва да се извършва при всички пациенти преди всяка доза ерибулин. Лечението с ерибулин трябва да се започва само при пациенти с брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$.

Фебрилна неутропения се развива при < 5% от пациентите, лекувани с ерибулин. Пациентите, развили фебрилна неутропения, тежка неутропения или тромбоцитопения, трябва да се лекуват съгласно препоръките в точка 4.2.

Пациентите с аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) $> 3 \times$ горната граница на нормата (ULN) са с по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения. Въпреки че данните са ограничени, пациентите с билирубин $> 1,5 \times$ горната граница на нормата също имат по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения.

При фебрилна неутропения, неутропеничен сепсис, сепсис и септичен шок се съобщават смъртни случаи.

Тежката неутропения може да се овладее чрез употребата на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или еквивалент по преценка на лекаря съгласно съответните насоки (вж. точка 5.1).

Периферна невропатия

Пациентите трябва да се проследяват стриктно за признаци на периферна моторна и сензорна невропатия. Развитието на тежка периферна невротоксичност изисква отлагане или понижение на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания пациентите с предхождаща невропатия, по-силна от степен 2, са изключени. При пациенти с предхождаща невропатия степен 1 или 2 обаче не е имало по-голяма вероятност за развитие на нови или влошаване на симптомите, отколкото при тези, които са включени в проучването без това състояние.

Удължаване на QT интервала

В едно неконтролирано открито ЕКГ проучване при 26 пациенти удължаване на QT интервала се наблюдава на Ден 8, независимо от концентрацията на ерибулин, без наблюдавано удължаване на QT интервала на Ден 1. Препоръчва се ЕКГ наблюдение, ако се започне терапия при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, с брадиаритмии или едновременно лечение с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала, включително клас Ia и III антиаритмични средства, и с електролитни отклонения. Хипокалиемията, хипокалциемията или хипомагнезиемията трябва да се коригират преди започване на HALAVEN и тези електролити трябва да се наблюдават периодично по време на терапията. Ерибулин трябва да се избягва при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg на доза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ерибулин се елиминира главно (до 70%) чрез билиарна екскреция. Транспортният протеин, участващ в този процес, не е известен. Ерибулин не е субстрат на транспортера на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), транспортера на органичните аниони (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), транспортера на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2, MRP4) и на експортната помпа за жлъчни соли (BSEP).

Не се очакват лекарствени взаимодействия с инхибитори и индуктори на CYP3A4. Експозицията на ерибулин (AUC и C_{max}) не се повлиява от кетоконазол, който е CYP3A4 и P-гликопротеин (Pgp) инхибитор, и рифампицин, индуктор на CYP3A4.

Ефекти на ерибулин върху фармакокинетиката на други лекарства

In vitro данните показват, че ерибулин е слаб инхибитор на важния метаболизиращ лекарствата ензим CYP3A4. Липсват данни *in vivo*. Препоръчва се предпазливост и наблюдение за нежелани събития при едновременна употреба на вещества, които имат тесен терапевтичен прозорец и които се елиминират главно чрез CYP3A4-медиран метаболизъм (напр. алфентанил, циклоспорин, ерготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиропимус, такролимус).

Ерибулин не инхибира CYP ензимите CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1 в клинично значими концентрации.

В клинично значими концентрации ерибулин не инхибира BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 транспортер-медираната активност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на ерибулин при бременни жени. Ерибулин е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при плъхове. HALAVEN не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо, и след внимателна преценка на нуждите на майката и риска за фетуса.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават HALAVEN, и трябва да използват високо ефективна контрацепция по време на лечението с HALAVEN и 7 месеца след това.

Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да не зачеват дете, докато получават HALAVEN, и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с HALAVEN и 4 месеца след това.

Кърмене

Не е известно дали метаболитите на ерибулин се екскретират в кърмата или в млякото при животни. Не може да се изключи риск за новородените или кърмачетата и затова HALAVEN не трябва да се използва в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Наблюдава се тестикларна токсичност при плъхове и кучета (вж. точка 5.3). Мъжете пациенти трябва да потърсят съвет за консервиране на сперма преди лечението поради вероятността за необратим инфертилитет поради терапията с HALAVEN.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

HALAVEN може да причини нежелани реакции като умора и замаяност, които могат да доведат до леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не използват машини, ако се чувстват уморени или замаяни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с HALAVEN, са костно-мозъчна супресия, проявена като неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения с асоциирани инфекции. Съобщава се също за поява на нова или влошаване на съществуваща периферна невропатия. Сред съобщаваните нежелани лекарствени реакции са стомашно-чревна токсичност, проявена като анорексия, гадене, повръщане, диария, запек и стоматит. Други нежелани лекарствени реакции включват умора, алоpecia, повишени чернодробни ензими, сепсис и синдром на мускулно-скелетна болка.

Табличен списък на нежеланите реакции

Освен ако не е посочено друго, следната таблица показва честотите на нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти с рак на гърдата и сарком на меките тъкани, които са получавали препоръчителната доза при фаза 2 и фаза 3 проучвания.

Категориите честоти се дефинират като: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на честотата. Където възникват реакции от степен 3 и 4, са дадени действителната обща честота и честотата на реакциите от степен 3 и 4.

Системо-органен клас	Нежелани реакции – всички степени			
	Много често (Честота %)	Често (Честота %)	Нечесто (Честота %)	Редки или с неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Инфекция на пикочните пътища (8,5%) (G3/4: 0,7%) Пневмония (1,6%) (G3/4: 1,0%) Орална кандидоза Орален херпес Инфекция на горните дихателни пътища Назофарингит Ринит Херпес зостер	Сепсис (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Неутропеничен сепсис (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Септичен шок (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (53,6%) (G3/4: 46,0%) Левкопения (27,9%) (G3/4: 17,0%) Анемия (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Лимфопения (5,7%) (G3/4: 2,1%) Фебрилна неутропения (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Тромбоцитопения (4,2%) (G3/4: 0,7%)		*Дисеминирана интраваскуларна коагулация ^b
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^f	Хипокалиемия (6,8%) (G3/4: 2,0%) Хипомагниемия (2,8%) (G3/4: 0,3%) Дехидратация (2,8 %) (G3/4: 0,5%) ^f Хипергликемия Хипофосфатемия Хипокалциемия		
Психични нарушения		Безсъние Депресия		
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия ^b (35,9%) (G3/4: 7,3%) Главоболие (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Дизгеузия Замаяност (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^f Хипестезия Летаргия Невротоксичност		
Нарушения на очите		Засилено сълзене (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^f Коюнктивит		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго Тинитус		
Сърдечни нарушения		Тахикардия		

Системо-органен клас	Нежелани реакции – всички степени			
	Много чести (Честота %)	Чести (Честота %)	Нечести (Честота %)	Редки или с неизвестна честота
Съдови нарушения		Горещи вълни Пулмонална емболия (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Тромбоза на дълбоките вени	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a Кашлица (15,0%) (G3/4: 0,5%) ^г	Орофаренгеална болка Епистаксис Ринорея	Интерстициална белодробна болест (0,2%) (G3/4: 0,1%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^г Запек (22,3%) (G3/4: 0,7%) ^г Диария (18,7%) (G3/4: 0,8%) Повръщане (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Коремна болка Стоматит (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^г Сухота в устата Диспепсия (6,5%) (G3/4: 0,3%) ^г Гастроезофагеална рефлуксна болест Коремна дистензия	Улцерации в устата Панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аспартат-аминотрансфераза (7,7%) (G3/4: 1,4%) ^г Повишена аланин-аминотрансфераза (7,6%) (G3/4: 1,9%) ^г Повишена гама-глутамил трансфераза (1,7%) (G3/4: 0,9%) ^г Хипербилирубинемия (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Хепатотоксичност (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Обрив (4,9%) (G3/4: 0,1%) Сърбеж (3,9%) (G3/4: 0,1%) ^г Нарушение на ноктите Нощно изпотяване Суха кожа Еритем Хиперхидроза Палмарно-плантарна еритродизестезия (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^г	Ангиедем	^{**} Синдром на Stevens-Johnson / Токсична епидермална некролиза ^б

Системо-органен клас	Нежелани реакции – всички степени			
	Много чести (Честота %)	Чести (Честота %)	Нечести (Честота %)	Редки или с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия и миалгия (20,4%) (G3/4: 1,0%) Болки в гърба (12,8%) (G3/4: 1,5%) Болки в крайниците (10,0%) (G3/4: 0,7%) ^г	Болки в костите (6,7%) (G3/4: 1,2%) Мускулни спазми (5,3%) (G3/4: 0,1%) ^г Мускулно-скелетни болки Мускулно-скелетни болки в гръдния кош Мускулна слабост		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия	Хематурия Протеинурия Бъбречна недостатъчност	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора/Астения (53,2%) (G3/4: 7,7%) Пирексия (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Лигавично възпаление (6,4%) (G3/4: 0,9%) ^г Периферни отоци Болка Студени тръпки Болки в гръдния кош Грипоподобно заболяване		
Изследвания	Намаляване на теглото (11,4%) (G3/4: 0,4%) ^г			

^а Включва събития от степен 5.

^б От спонтанни съобщения.

^в Включва предпочитаните термини за периферна невропатия, периферна моторна невропатия, полиневропатия, парестезия, периферна сензорна невропатия, периферна сензорномоторна невропатия и демиелинизираща полиневропатия.

^г Няма събития от степен 4

* Редки

** С неизвестна честота

Като цяло профилите на безопасност при популациите пациенти с рак на гърдата и със сарком на меките тъкани са подобни.

Описание на подбрани нежелани реакции

Неутропения

Наблюдаваната неутропения е обратима и не е кумулативна, като средното време до надира е 13 дни, а средното време до възстановяването от тежката неутропения ($< 0,5 \times 10^9/l$) е 8 дни. Брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$ с продължителност повече от 7 дни настъпва при 13% от пациентите с рак на гърдата, лекувани с ерибулин в проучването EMBRACE.

Неутропения се съобщава като нежелано събитие, възникващо по време на лечението (TEAE), при 151/404 (37,4% за всички степени) в популацията със сарком, в сравнение с 902/1559 (57,9% за всички степени) в популацията с рак на гърдата. Комбинираните групирани честоти на TEAE и лабораторните отклонения на неутрофилите са съответно 307/404 (76,0%) и 1314/1559 (84,3%). Медианата на продължителността на лечението е 12,0 седмици за пациентите със сарком и 15,9 седмици за пациентите с рак на гърдата.

При фебрилна неутропения, неутропеничен сепсис, сепсис и септичен шок се съобщават смъртни случаи. При 1963-мата пациенти с рак на гърдата и сарком на меките тъкани, които са

получавали ерибулин в препоръчителната доза в клинични изпитвания, има по едно фатално събитие с неутропеничен сепсис (0,1%) и с фебрилна неутропения (0,1%). Освен това има 3 фатални събития със сепсис (0,2%) и едно със септичен шок (0,1%).

Тежката неутропения може да се лекува с употребата на G-CSF или еквивалент по преценка на лекаря съгласно съответните препоръки. 18% и 13% от пациентите, лекувани с ерибулин, получават G-CSF в двете проучвания фаза 3 на рак на гърдата (съответно Проучвания 305 и 301). Във проучването фаза 3 на сарком (Проучване 309) 26% от пациентите, лекувани с ерибулин, получават G-CSF.

Неутропенията води до спиране на лечението при < 1% от пациентите, получаващи ерибулин.

Дисеминирана интраваскуларна коагулация

Съобщават се случаи на дисеминирана интраваскуларна коагулация, обикновено във връзка с неутропения и/или сепсис.

Периферна невропатия

При 1559-мата пациенти с рак на гърдата най-честата нежелана реакция, водеща до спиране на лечението с ерибулин, е периферна невропатия (3,4%). Медианата на времето до степен 2 е 12,6 седмици (след 4 цикъла). От 404-мата пациенти със сарком 2 пациенти прекратяват лечението с ерибулин поради периферна невропатия. Медианата на времето до периферна невропатия степен 2 е 18,4 седмици.

Развитието на степен 3 или 4 периферна невропатия настъпва при 7,4% от пациентите с рак на гърдата и 3.5% от пациентите със сарком. При клиничните проучвания при пациентите с предхождаща невропатия и при тези, които са постъпили в проучването без това състояние, съществува еднаква вероятност за развитие на нови или влошаване на симптомите.

При пациентите с рак на гърдата с предхождаща степен 1 или 2 периферна невропатия честотата на свързана с лечението степен 3 периферна невропатия е 14%.

Хепатотоксичност

При някои пациенти с нормални/абнормни чернодробни ензими преди лечението с ерибулин се съобщават повишени нива на чернодробните ензими при започване на лечение с ерибулин.

Подобни повишения възникват рано при лечението с ерибулин в цикъл 1 – 2 при мнозинството от пациентите, като се смята, че е вероятно да са проява на адаптирането на черния дроб към лечението с ерибулин, а не признак на значителна чернодробна токсичност при повечето пациенти; съобщава се също и за хепатотоксичност.

Специални популации

Популация в старческа възраст

От 1559-мата пациенти с рак на гърдата, лекувани с препоръчителната доза ерибулин, 283 пациенти (18,2%) са на възраст ≥ 65 години. В популацията от 404 пациенти със сарком 90 пациенти (22,3%), лекувани с ерибулин, са на възраст ≥ 65 години. Профилът на безопасност на ерибулин при пациенти в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст) е сходен с този на пациентите < 65-годишна възраст с изключение на астения/умора, които показват повишаваща се тенденция с възрастта. Не се препоръчват корекции на дозата за пациенти в старческа възраст.

Пациенти с чернодробно увреждане

Пациентите с ALT или AST $> 3 \times$ горната граница на нормата имат по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения. Въпреки че данните са ограничени, пациентите с билирубин $> 1,5 \times$ горната граница на нормата имат по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения (вж. също точки 4.2 и 5.2).

Педиатрична популация

Проведени са три открити проучвания, проучвания 113, 213 и 223, при педиатрични пациенти с рефрактерни или рекурентни солидни тумори и лимфоми, с изключение на тумори на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 5.1).

Безопасността на монотерапията с ерибулин е оценена при 43 педиатрични пациенти, които са получили до 1,58 mg/m² на дни 1 и 8 от 21-дневен цикъл (проучвания 113 и 223). Безопасността на ерибулин в комбинация с иринотекан също е оценена при 40 педиатрични пациенти, получаващи 1,23 mg/m² на дни 1 и 8, и иринотекан 20 или 40 mg/m² на дни 1 до 5 на 21-дневен цикъл, или 100 или 125 mg/m² на дни 1 и 8 на 21-дневен цикъл (проучване 213).

В проучване 113 (фаза 1) най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са понижен брой на белите кръвни клетки, понижен брой на лимфоцитите, анемия и понижен брой на неутрофилите.

В проучване 213 (фаза 1/2) най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са неутропения (фаза 1) и диария, и понижен брой на неутрофилите (фаза 2).

В проучване 223 (фаза 2) най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са понижен брой на неутрофилите, анемия и понижен брой на белите кръвни клетки.

Профилът на безопасност на ерибулин като монотерапия или в комбинация с иринотеканов хидрохлорид в педиатричната популация съответства на известния профил на безопасност на всяко от изпитваните лекарства в популацията на възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При един случай на предозиране пациентът по невнимание е получил 7,6 mg ерибулин (приблизително 4 пъти над планираната доза) и след това е развил реакция на свръхчувствителност (степен 3) на Ден 3 и неутропения (степен 3) на Ден 7. И двете нежелани реакции са отшумели с поддържащи мерки.

Няма известен антидот за предозиране на ерибулин. В случай на предозиране пациентът трябва да се проследява стриктно. Лечението на предозирането трябва да включва поддържащи медицински интервенции за лечение на клиничните прояви.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX41

Ерибулин мезилат е инхибитор на микротубулната динамика, отнасящ се към халихондриновия клас на антинеопластичните средства. Той е структурно опростен аналог на халихондрин В, който е естествен продукт, изолиран от морската гъба *Halichondria okadai*.

Ерибулин инхибира растежната фаза на микротубулите, без да повлиява фазата на скъсяване и секвестира тубулина в непродуктивни агрегати. Ерибулин въздейства чрез тубулин базиран антимиотичен механизъм, водещ до G₂/М блок на клетъчния цикъл, разрушаване на митотичното вретено и в крайна сметка до апоптотична клетъчна смърт след продължително и необратимо блокиране на митозата.

Клинична ефикасност

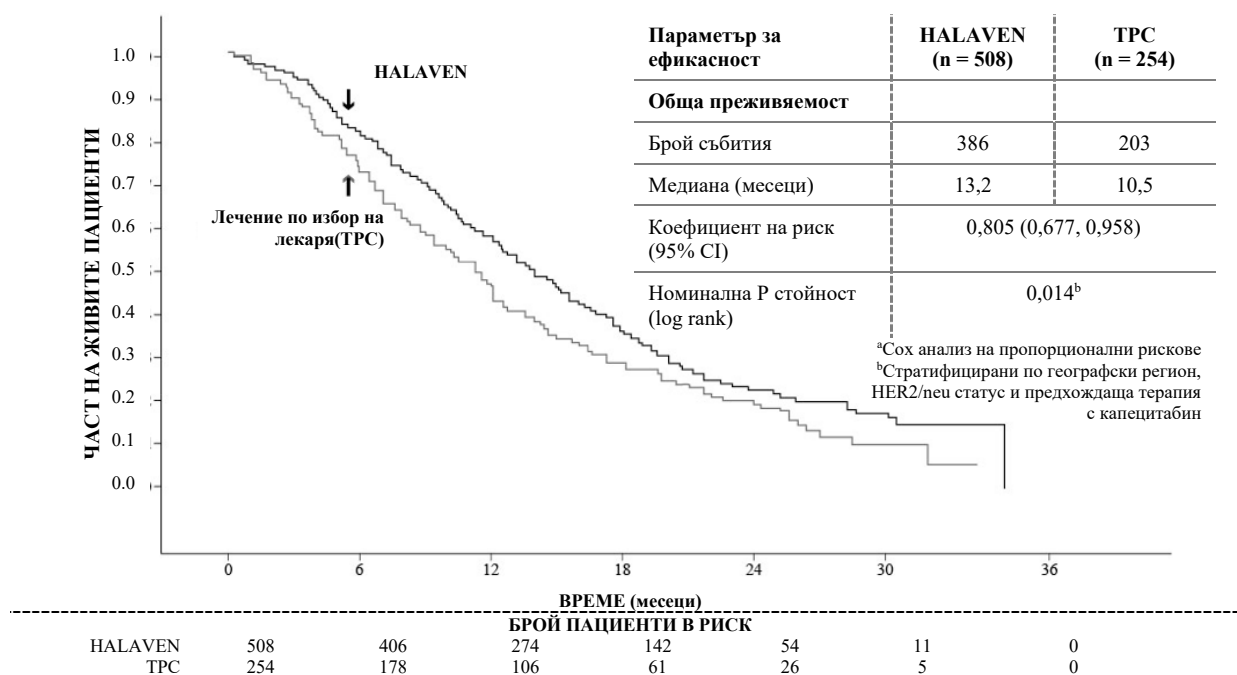
Рак на гърдата

Ефикасността на HALAVEN при рак на гърдата се подкрепя предимно от две рандомизирани фаза 3 сравнителни проучвания.

762-мата пациенти в основното фаза 3 проучване EMBRACE (Проучване 305) са с локално рецидивирал или метастатичен рак на гърдата и са получавали преди това поне две и максимум пет химиотерапевтични схеми, включително антрациклин и таксан (освен, ако не са противопоказани). Пациентите трябва да са имали прогресия в рамките на 6 месеца от тяхната последна химиотерапевтична схема. HER2 статусът на пациентите е: 16,1% позитивен, 74,2% негативен и 9,7% неизвестен, докато 18,9% от пациентите са тройно негативни. Те са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават HALAVEN или лечение по избор на лекаря (TPC), което се състои от 97% химиотерапия (26% винорелбин, 18% гемцитабин, 18% капецитабин, 16% таксан, 9% антрациклин, 10% друг вид химиотерапия) или 3% хормонална терапия.

Проучването достига първичната си крайна точка с резултат за обща преживяемост (OS), който е статистически значимо по-добър в групата на ерибулин в сравнение с TPC при 55% от събитията. Резултатът е бил потвърден с актуализиран анализ на общата преживяемост, проведен при 77% от събитията.

Проучване 305 - Актуализирани данни за обща преживяемост (ITT популация)



Според независима оценка, медианата на преживяемост без прогресия (PFS) е 3,7 месеца за ерибулин в сравнение с 2,2 месеца за рамото на TPC (HR 0,865, 95% CI: 0,714, 1,048, $p = 0,137$). При пациентите, годни за оценка на отговора, честотата на обективен отговор по критериите на RECIST е 12,2% (95% CI: 9,4%, 15,5%) по независима оценка за рамото на ерибулин в сравнение с 4,7% (95% CI: 2,3%, 8,4%) за рамото на TPC.

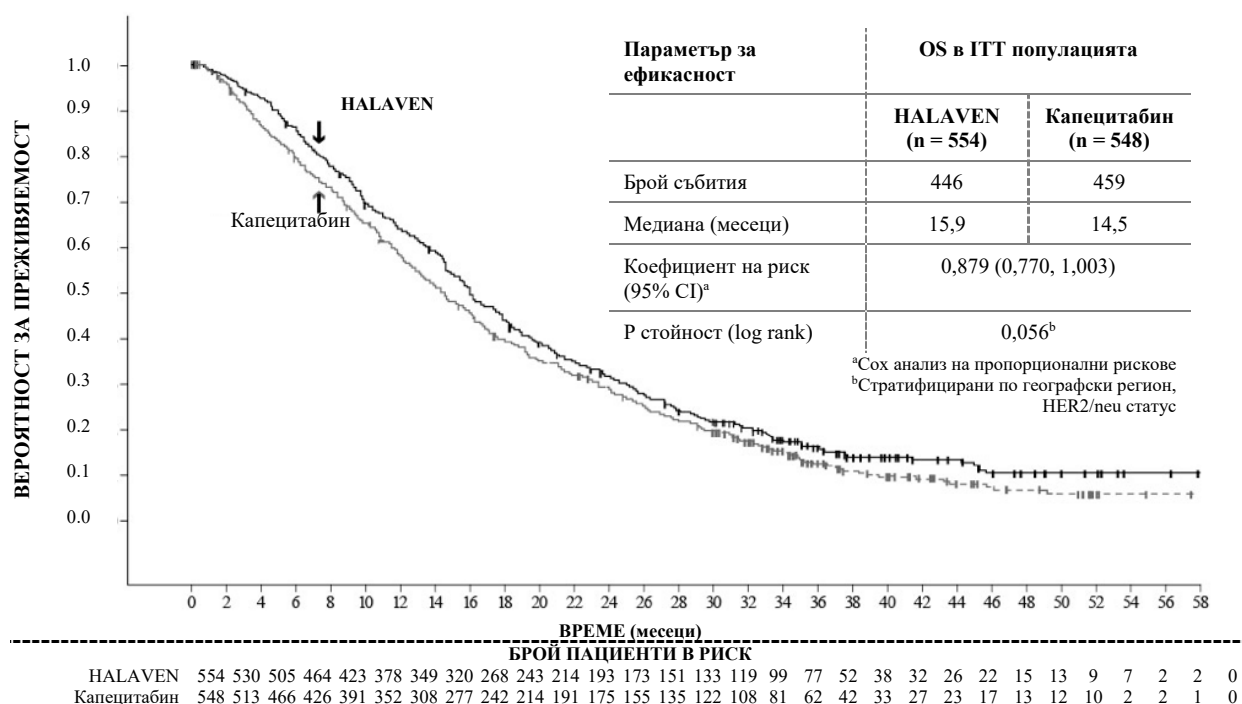
Позитивният ефект върху общата преживяемост (OS) се наблюдава както при таксан-рефрактерните, така и при таксан-нерефрактерни пациенти. При актуализацията на OS, HR за ерибулин спрямо TPC е 0,90 (95% CI 0,71, 1,14) в полза на ерибулин за таксан-рефрактерните пациенти и 0,73 (95% CI 0,56, 0,96) за пациентите, които не са таксан-рефрактерни.

Позитивният ефект върху OS се наблюдава както при нелекувани с капецитабин, така и при лекувани преди това с капецитабин пациенти. Актуализираният анализ на OS показва

предимство в преживяемостта за групата на ерибулин в сравнение с ТРС както при лекувани преди това пациенти с капецитабин с HR 0,787 (95% CI 0,645, 0,961), така и при нелекувани с капецитабин пациенти съответно с HR 0,865 (95% CI 0,606, 1,233).

Второто фаза 3 проучване на метастатичен рак на гърдата на по-ранен стадий на лечение, Проучване 301, е открито, рандомизирано проучване при пациенти (n = 1 102) с локално напреднал метастатичен рак на гърдата за изследване на ефикасността на монотерапия с HALAVEN в сравнение с монотерапия с капецитабин по отношение на OS и PFS като съставна първична крайна точка. Пациентите са получавали до три предходни схеми химиотерапия, включващи и антрациклин, и таксан, и максимум две за напреднало заболяване, като процентът пациенти, получили 0, 1 или 2 предишни лечения с химиотерапия за метастатичен рак на гърдата, е съответно 20,0%, 52,0% или 27,2%. HER2-статуса на пациентите е: 15,3% позитивен, 68,5% негативен и 16,2% неизвестен, докато 25,8% от пациентите са тройно негативни.

Проучване 301 – Обща преживяемост (ITT популация)



Преживяемостта без прогресия, определена чрез независима оценка, е подобна между ерибулин и капецитабин с медиани съответно 4,1 месеца спр. 4,2 месеца (HR 1,08; [95% CI: 0,932, 1,250]). Честотата на обективен отговор, определена чрез независима оценка, също е подобна между ерибулин и капецитабин; 11,0% (95% CI: 8,5, 13,9) в групата на ерибулин и 11,5% (95% CI: 8,9, 14,5) в групата на капецитабин.

Общата преживяемост при пациентите сред HER2 негативни и HER2 позитивни пациенти в групата на ерибулин и контролната група в Проучване 305 и Проучване 301 е дадена по-долу:

Параметър за ефикасност	Проучване 305 Актуализирани данни за обща преживяемост ITT популация			
	HER2 негативен		HER2 позитивен	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Брой събития	285	151	66	37
Медиана (месеци)	13,4	10,5	11,8	8,9
Коефициент на риск (95% CI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
р-стойност (log rank)	0,106		0,015	

Параметър за ефикасност	Проучване 301 Обща преживяемост ITT популация			
	HER2 негативен		HER2 позитивен	
	HALAVEN (n = 375)	Капецитабин (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Капецитабин (n = 83)
Брой събития	296	316	73	73
Медиана (месеци)	15,9	13,5	14,3	17,1
Коефициент на риск (95% CI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
p- стойност (log rank)	0,030		0,837	

Бележка: Едновременно анти -HER2 терапия не е включена в Проучване 305 и Проучване 301.

Липосарком

Ефикасността на ерибулин при липосарком се подкрепя от основното проучване на сарком фаза 3 (Проучване 309). Пациентите в това проучване (n = 452) имат локално рецидивиращ, неоперабилен и/или метастатичен сарком на меките тъкани от един от двата подвида – лейомиосарком или липосарком. Пациентите са получили най-малко две предварителни схеми химиотерапия, едната от които трябва да е била антрациклин (освен ако не е противопоказно).

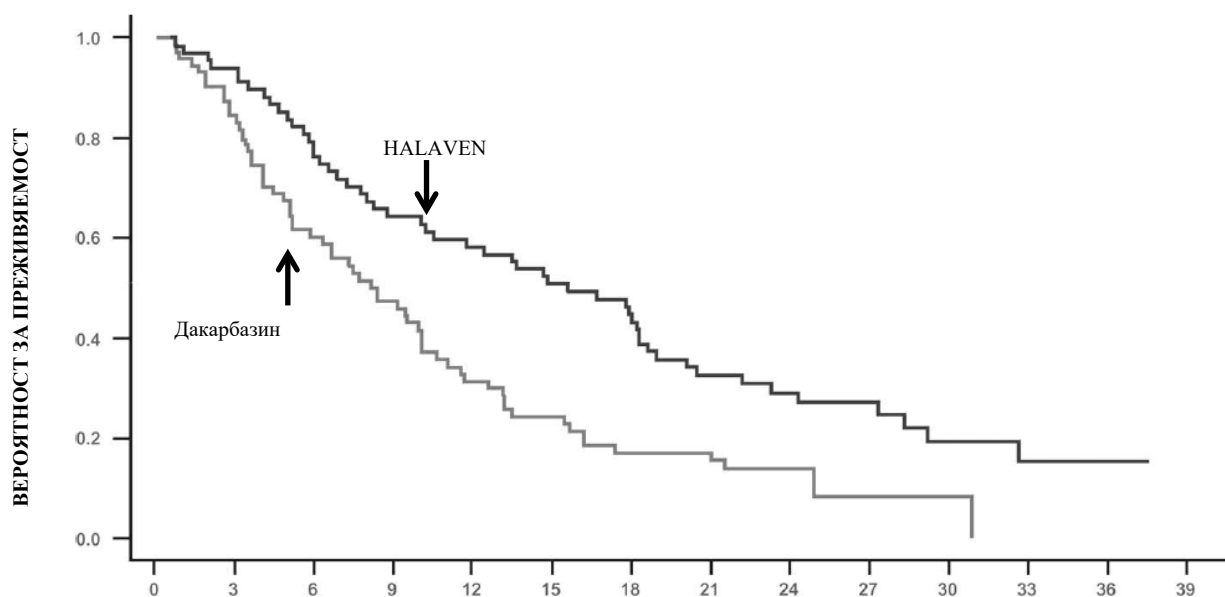
Пациентите трябва да са имали прогресия в рамките на 6 месеца от последната схема химиотерапия. Те са рандомизирани 1:1 да получават или ерибулин 1,23 mg/m² в дни 1 и 8 от 21-дневен цикъл, или дакарбазин 850 mg/m², 1000 mg/m² или 1200 mg/m² (дозата се определя от изследователя преди рандомизирането) на всеки 21 дни.

В Проучване 309 при пациентите, рандомизирани да получават ерибулин, се наблюдава статистически значимо подобрене в OS в сравнение с контролното рамо. Това означава 2-месечно подобрене на медианата на OS (13,5 месеца за пациентите, лекувани с ерибулин, спрямо 11,5 месеца за пациентите, лекувани с дакарбазин). Няма значима разлика в преживяемостта без прогресия или общата степен на отговор между рамената на лечение в общата популация.

Лечебните ефекти на ерибулин са ограничени до пациентите с липосарком (45% дедиференциран, 37% миксоиден/кръглоклетъчен и 18% плеоморфен в Проучване 309) на базата на предварително планирани подгрупови анализи на OS и PFS. Няма разлика в ефикасността между ерибулин и дакарбазин при пациентите с авансирал или метастатичен лейомиосарком.

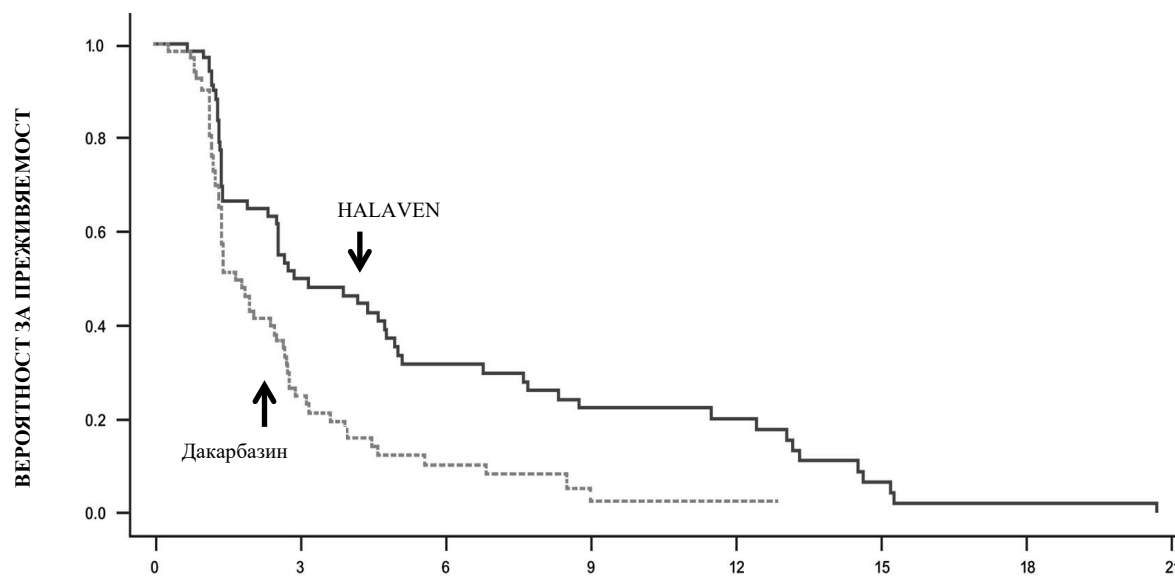
	Проучване 309 Подгрупа с липосарком		Проучване 309 Подгрупа с лейомиосарком		Проучване 309 ITT популация	
	HALAVEN (n = 71)	Дакарбазин (n = 72)	HALAVEN (n = 157)	Дакарбазин (n = 152)	HALAVEN (n = 228)	Дакарбазин (n = 224)
Обща преживяемост						
Брой събития	52	63	124	118	176	181
Медиана (месеци)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Коефициент на риск (95% CI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Номинална p-стойност	0,0006		0,5730		0,0169	
Преживяемост без прогресия						
Брой събития	57	59	140	129	197	188
Медиана (месеци)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Коефициент на риск (95% CI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Номинална p-стойност	0,0015		0,5848		0,2287	

Проучване 309 - Обща преживяемост в подгрупата с липосарком



	Време (месеци)														
	БРОЙ ПАЦИЕНТИ В РИСК:														
HALAVEN	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0	0
Дакарбазин	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0	0

Проучване 309 – Преживяемост без прогресия в подгрупата с липосарком



	Време (месеци)							
	БРОЙ ПАЦИЕНТИ В РИСК:							
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0
Дакарбазин	72	15	5	2	1	0	0	0

Педиатрична популация

Рак на гърдата

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ерибулин във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Сарком на меките тъкани

Ефикасността на ерибулин е оценена, но не е установена при три открити проучвания:

Проучване 113 е открито, многоцентрово проучване фаза 1 за установяване на дозата за оценка на ерибулин при педиатрични пациенти с рефрактерни или рекурентни солидни тумори и лимфоми, с изключение на тумори на ЦНС. Общо 22 педиатрични пациенти (диапазон на възрастта: от 3 до 17 години) са включени и лекувани. На пациентите е приложен интравенозно ерибулин на дни 1 и 8 на 21-дневен цикъл при три дозови нива (0,97; 1,23 и 1,58 mg/m²). Максималната поносима доза (MTD)/препоръчителната доза във фаза 2 (RP2D) ерибулин е определена като 1,23 mg/m² на дни 1 и 8 на 21-дневен цикъл.

Проучване 223 е открито, многоцентрово проучване фаза 2 за оценка на безопасността и предварителна оценка на активността на ерибулин при педиатрични пациенти с рефрактерен или рекурентен рабдомиосарком (rhabdomyosarcoma, RMS), сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком (non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma, NRSTS) или сарком на Ewing (Ewing sarcoma, EWS). Двадесет и един педиатрични пациенти (диапазон на възрастта: от 2 до 17 години) са включени и лекувани с ерибулин при доза 1,23 mg/m² интравенозно на дни 1 и 8 на 21-дневен цикъл (RP2D от проучване 113). Никой от пациентите не постига частичен отговор (PR) или пълен отговор (CR).

Проучване 213 е открито, многоцентрово проучване фаза 1/2 за оценка на безопасността и ефикасността на ерибулин в комбинация с иринотеканов хидрохлорид при педиатрични пациенти с рецидивирали/рефрактерни солидни тумори, с изключение на тумори на ЦНС (фаза 1), както и за оценка на ефикасността на комбинирана терапия при педиатрични пациенти с рецидивирал/рефрактерен RMS, NRSTS и EWS (фаза 2). В това проучване са включени и лекувани общо 40 педиатрични пациенти. Във фаза 1 са включени и лекувани 13 педиатрични пациенти (диапазон на възрастта: от 4 до 17 години); RP2D е установена като 1,23 mg/m² на дни 1 и 8 с иринотеканов хидрохлорид 40 mg/m² на дни 1 до 5 на 21-дневен цикъл.

Във фаза 2 са включени и лекувани 27 педиатрични пациенти (диапазон на възрастта: от 4 до 17 години) при RP2D. Трима пациенти имат потвърден PR (1 пациент във всяка от RMS, NRSTS и EWS хистологичните кохорти). Честотата на обективен отговор (ORR) е 11,1%.

В трите педиатрични проучвания не са наблюдавани нови сигнали във връзка с безопасността (вж. точка 4.8); поради малките популации пациенти обаче не могат да бъдат направени категорични заключения.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Фармакокинетиката на ерибулин се характеризира с бърза фаза на разпределение, последвана от продължителна фаза на елиминиране със среден терминален полуживот приблизително 40 часа. Той има голям обем на разпределение (граница на средните от 43 до 114 l/m²).

Ерибулин се свързва слабо с плазмените протеини. Свързването на ерибулин с плазмените протеини (100-1000 ng/ml) варира от 49% до 65% в човешката плазма.

Биотрансформация

Непромененият ерибулин е основното циркулиращо вещество в плазмата след приложение на ¹⁴C-маркиран ерибулин на пациенти. Концентрациите на метаболити представляват < 0,6% от изходното вещество, което потвърждава, че няма основни метаболити на ерибулин при хората.

Елиминиране

Ерибулин има нисък клирънс (граница на средните от 1,16 до 2,42 l/час/m²). Не се наблюдава значимо кумулиране на ерибулин при седмично приложение. Фармакокинетичните свойства не са дозо- или времезависими в границите на дози ерибулин от 0,22 до 3,53 mg/m².

Ерибулин се елиминира основно чрез билиарна екскреция. Транспортният протеин, участващ в екскрецията, понастоящем не е известен. Предклиничните проучвания *in vitro* показват, че ерибулин се транспортира чрез Pgp. Доказано е обаче, че в клинично значими концентрации ерибулин не е инхибитор на Pgp *in vitro*. Освен това, *in vivo*, едновременното приложение на кетоконазол, инхибитор на Pgp, няма никакво въздействие върху експозицията на ерибулин (AUC и C_{max}). *In vitro* проучвания показват също, че ерибулин не е субстрат на OCT1.

След приложение на ¹⁴C-маркиран ерибулин на пациенти приблизително 82% от дозата се елиминира във фецеса, а 9% в урината, което показва, че бъбречният клирънс не е значим път на елиминиране на ерибулин.

Непромененият ерибулин представлява по-голяма част от общата радиоактивност във фецеса и урината.

Чернодробно увреждане

Едно проучване оценява фармакокинетиката на ерибулин при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh; n = 7) и умерено тежко (клас В по Child-Pugh; n = 4) чернодробно увреждане поради чернодробни метастази. В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция (n = 6), експозицията на ерибулин нараства 1,8 пъти и 3 пъти при пациенти съответно с леко и умерено тежко чернодробно увреждане. Приложението на HALAVEN с доза 0,97 mg/m² на пациенти с леко чернодробно увреждане и 0,62 mg/m² на пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане води до малко по-висока експозиция отколкото след доза от 1,23 mg/m² на пациенти с нормална чернодробна функция. HALAVEN не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Няма проучване при пациенти с чернодробно увреждане поради цироза. Вижте точка 4.2 за препоръки за дозиране.

Бъбречно увреждане

При някои пациенти с умерено или тежко увредена бъбречна функция се наблюдава повишена експозиция на ерибулин, с висока вариабилност между участниците. Фармакокинетиката на ерибулин е оценена в едно проучване фаза 1, при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс: ≥ 80 ml/min; n = 6), умерено (30-50 ml/min; n = 7) или тежко (15- < 30 ml/min; n = 6) бъбречно увреждане. Креатининовият клирънс е изчислен по формулата на Cockcroft-Gault. При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се наблюдава 1,5-пъти (90% CI: 0,9-2,5) по-висока, коригирана за доза AUC_(0-inf). Вижте точка 4.2 за препоръки за лечение.

Педиатрична популация

Плазмените концентрации на ерибулин са събрани от 83 педиатрични пациенти (диапазон на възрастта: от 2 до 17 години) с рефрактерни/рецидивирали и рекурентни солидни тумори и лимфоми, които получават ерибулин в проучвания 113, 213 и 223. ФК на ерибулин при педиатрични пациенти е сравнима с тази при възрастни пациенти със STS и пациенти с други видове тумори. Експозицията на ерибулин при педиатрични пациенти е сходна с експозицията при възрастни пациенти. Съпътстващият иринотекан не оказва ефект върху ФК на ерибулин при педиатрични пациенти с рефрактерни/рецидивирали и рекурентни солидни тумори.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ерибулин не е мутагенен *in vitro* при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames). Ерибулин е позитивен при тест за мутагенност с миши лимфом и е кластогенен при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с ерибулин.

С ерибулин не е провеждано проучване върху фертилитета, но неклиничните находки при проучвания с многократно прилагане, където тестикуларна токсичност се наблюдава както при плъхове (хипоцелуларност на семиниферния епител с хипоспермия/аспермия), така и при кучета, показват, че мъжкият фертилитет може да бъде компрометиран от лечение с ерибулин. Едно проучване върху ембриофеталното развитие при плъхове потвърждава токсичността върху развитието и тератогенния потенциал на ерибулин. Бременни женски плъхове са третирани с ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,009, 0,027, 0,088 и 0,133 mg/kg ерибулин, на 8, 10 и 12 гестационен ден. Наблюдава се дозозависимо повишение на броя на резорбциите и понижено фетално тегло при дози $\geq 0,088$ mg/kg и се документира повишена честота на малформации (липса на долна челюст, език, стомах и слезка) при 0,133 mg/kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол, безводен

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

5 години

Срок на годност в периода на използване

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при 2 °C - 8 °C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Химическата и физическата стабилност в периода на използване на HALAVEN като неразреден разтвор в спринцовка са демонстрирани за период до 4 часа при 15-25 °C при стайно осветление и до 24 часа при 2 °C - 8 °C.

Химическата и физическата стабилност в периода на използване на HALAVEN като разреден разтвор (0,018 mg/ml до 0,18 mg/ml ерибулин в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)) са демонстрирани за период до 72 часа при 2 °C - 8 °C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след първоначално отваряне или разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от 5 ml от стъкло тип I, с покрита с тефлон запушалка от бутилова гума, с отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 2 ml разтвор.

Видовете опаковки са картонени кутии с 1 или 6 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

HALAVEN е цитотоксичен, противораков лекарствен продукт и, както при всички други токсични съединения, с него трябва да се работи с повишено внимание. Препоръчва се употребата на ръкавици, очила и защитно облекло. Ако кожата влезе в контакт с разтвора, той трябва незабавно да се отмие старателно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, лигавиците трябва да се изплакнат обилно с вода. HALAVEN трябва да се приготвя и прилага само от персонал с подходящо обучение за работа с цитотоксични средства. Бременни жени от персонала не трябва да работят с HALAVEN.

Като се използва асептична техника, HALAVEN може да се разрежи до 100 ml с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). След прилагане се препоръчва интравенозната система да се промие с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се гарантира приложението на цялата доза. Той не трябва да се смесва с други лекарства и не трябва да се разрежда в 5%-ен инфузионен разтвор на глюкоза.

Ако за приложението на продукта използвате острие, вижте инструкциите, предоставени от производителя на изделието. HALAVEN флакони имат запушалка 13 mm. Избраното изделие трябва да е съвместимо с малки запушалки за флакони.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Германия
имейл: medinfo_de@eisai.net

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/678/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 март 2011 г.

Дата на последно подновяване: 19 ноември 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИТЕ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка на флакон от 2 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HALAVEN 0,44 mg/ml инжекционен разтвор
ерибулин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 2 ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,88 mg ерибулин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Безводен етанол, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид
Вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон от 2 ml
6 флакона от 2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧНО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/678/001 1 флакон
EU/1/11/678/002 6 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон, флакон от 2 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

HALAVEN 0,44 mg/ml инжекция
ерибулин
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Съдържа 0,88 mg ерибулин в 2 ml.

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

HALAVEN 0,44 mg/ml инжекционен разтвор ерибулин (*eribulin*)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява HALAVEN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате HALAVEN
3. Как да използвате HALAVEN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате HALAVEN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява HALAVEN и за какво се използва

HALAVEN съдържа активното вещество ерибулин и е противораково лекарство, което действа чрез спиране на растежа и разпространението на раковите клетки.

Той се използва при възрастни за локално авансирал или метастатичен рак на гърдата (рак на гърдата, който се е разпространил отвъд началния тумор), когато е бил опитан поне един вид друго лечение, но то е изчерпало ефекта си.

Използва се също при възрастни за напреднал или метастатичен липосарком (вид рак, който се появява от мастна тъкан), когато е опитана предходна терапия, но тя е изчерпала ефекта си.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате HALAVEN

Не използвайте HALAVEN

- ако сте алергични към ерибулин мезилат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако кърмите

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате HALAVEN:

- ако имате чернодробни проблеми
- ако имате повишена температура или инфекция
- ако имате усещане за скованост, мравучкане, боцкане, чувствителност при докосване или мускулна слабост
- ако имате сърдечни проблеми

Ако получите някое от тези състояния, уведомете Вашият лекар, който може да пожелае да спре лечението или да намали дозата.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст от 0 до 18 години, тъй като то не действа при тях.

Други лекарства и HALAVEN

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате или наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

HALAVEN може да причини сериозни вродени дефекти и не трябва да се използва, ако сте бременна, освен ако не се прецени, че е категорично необходим, след обсъждане на всички рискове за Вас и бебето. Той може да причини също постоянни бъдещи проблеми с оплодителната способност при мъже, ако те го приемат, и те трябва да обсъдят това със своя лекар, преди да започнат лечение. Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението с HALAVEN и за 7 месеца след това.

HALAVEN не трябва да се използва по време на кърмене поради възможен риск за детето.

Мъжете с партньорки с детероден потенциал не трябва да зачеват дете, докато получават лечение с HALAVEN. Мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция, докато получават HALAVEN и за 4 месеца след това.

Шофиране и работа с машини

HALAVEN може да причини нежелани реакции като умора (много често) и замаяност (често). Не шофирайте и не използвайте машини, ако се чувствате уморени или замаяни.

HALAVEN съдържа етанол (алкохол)

Това лекарство съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg в един флакон.

3. Как да използвате HALAVEN

HALAVEN ще Ви бъде прилаган от квалифициран здравен специалист като инжекция във вена за период от 2 до 5 минути. Дозата, която ще получите, се основава на Вашата телесна повърхност (изразена в квадратни метри или m^2), която се изчислява според теглото и ръста Ви. Обичайната доза на HALAVEN е $1,23 \text{ mg}/m^2$, но тя може да се коригира от Вашия лекар въз основа на резултатите от Вашите кръвни изследвания или други фактори. За да се гарантира, че е приложена цялата доза HALAVEN, се препоръчва след прилагане на HALAVEN вената да се промие с физиологичен разтвор.

Колко често ще получавате HALAVEN?

HALAVEN обикновено се дава на Дни 1 и 8 от всеки 21-дневен цикъл. Вашият лекар ще определи колко цикъла лечение трябва да получите. В зависимост от резултатите от Вашите кръвни изследвания, лекарят може да отложи прилагането на лекарството, докато кръвните изследвания се нормализират. Лекарят може също след това да реши да понижи дозата, която получавате.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някой от следните сериозни симптоми, спрете приема на HALAVEN и незабавно потърсете медицинска помощ:

- Повишена телесна температура със силно ускорен пулс, учестено повърхностно дишане, студена, бледа, лепкава кожа или петна по кожата и/или обърканост. Това може да са признаци на състояние, наречено сепсис – тежка и сериозна реакция спрямо инфекция. Сепсисът е нечест симптом (може да засегне до 1 на 100 души), може да бъде животозастрашаващ и може да доведе до смърт.
- Всяко затруднение на дишането или отичане на лицето, устата, езика или гърлото. Това може да са признаци на нечеста алергична реакция (може да засегне до 1 на 100 души).
- Сериозни кожни обриви с поява на мехури по кожата, устата, очите и половите органи. Те могат да са признаци на заболяване, наречено синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза. Честотата на това заболяване е неизвестна, но то може да бъде животозастрашаващо.

Други нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

- Намаление на броя на белите или червените кръвни клетки
- Умора и слабост
- Гадене, повръщане, запек, диария
- Усещания за скованост, мравучкане и боцкане
- Повишена телесна температура
- Загуба на апетит, загуба на тегло
- Затруднено дишане, кашлица
- Болки в ставите, мускулите и гърба
- Главоболие
- Косопад

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души) са:

- Намаление на броя на тромбоцитите (което може да доведе до насиняване или по-продължително кървене)
- Инфекция с повишена температура, пневмония, студени тръпки
- Ускорена сърдечна честота, зачервяване
- Световъртеж, замаяност
- Повишено сълзене, конюнктивит (зачервяване и възпаление на повърхността на окото), кървене от носа
- Дехидратация, сухота в устата, херпес на устата, орална кандидоза, нарушено храносмилане, киселини, болки или подуване на корема
- Оток на меките тъкани, болки (по-специално в гръдния кош, болки в гърба и костите), мускулни спазми или слабост
- Инфекции на устата, дихателните пътища и пикочните пътища, болка при уриниране
- Възпалено гърло, възпален или течащ нос, грипозни симптоми, болка в гърлото
- Отклонения във функционалните чернодробни показатели, променено ниво на захарта, билирубина, фосфатите, калия, магнезия или калция в кръвта
- Неспособност за сън, депресия, променен вкус
- Обрив, сърбеж, проблеми с ноктите, суха или зачервена кожа
- Засилено потене (включително нощно изпотяване)
- Шум в ушите
- Кръвни съсиреци в белите дробове
- Херпес зостер
- Отичане на кожата и изтръпване на ръцете и ходилата

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души) са:

- Кръвни съсиреци
- Абнормни резултати от чернодробните функционални тестове (хепатотоксичност)
- Бъбречна недостатъчност, кръв или белтък в урината
- Широко разпространено възпаление на белите дробове, което може да доведе до образуване на cicatrices
- Възпаление на панкреаса
- Язви в устата

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1000 души) са:

- Сериозно нарушение на кръвосъсирването, водещо до образуване на множество кръвни съсиреци и вътрешно кървене.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате HALAVEN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:” Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Ако HALAVEN е разреден за инфузия, разределеният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, разределеният разтвор трябва да се съхранява при 2-8 °C за не повече от 72 часа.

Ако HALAVEN като неразреден разтвор е прехвърлен в спринцовка, той трябва да се съхранява при 15-25 °C и при постоянно осветление за не повече от 4 часа или при 2-8 °C за не повече от 24 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа HALAVEN

- Активно вещество: ерибулин. Всеки флакон от 2 ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,88 mg ерибулин.
- Други съставки: етанол и вода за инжекции като е възможно наличие на много малки количества хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда HALAVEN и какво съдържа опаковката

HALAVEN е бистър, безцветен, воден инжекционен разтвор, предлаган в стъклени флакони, съдържащи 2 ml от разтвора. Всяка картонена опаковка съдържа или 1, или 6 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Германия
имейл: medinfo_de@eisai.net

Производител

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

Lietuva

Ewopharma AG
Tel: +370 5 248 73 50

България

Ewopharma AG
Тел: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0)800 158 58
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.
Tel: +36 1 200 46 50

Danmark

Eisai AB
Tlf.: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Nederland

Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Eesti

Ewopharma AG
Tel. +370 5 248 73 50

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Ελλάδα

Eisai Ltd.
Τηλ: + 44 (0)208 600 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

Polska

Ewopharma AG Sp. z o.o.
Tel.: +48 (22) 620 11 71

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 6646 563

Ireland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

Eisai Ltd.
Τηλ: +44 (0)208 600 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Latvija

Ewopharma AG
Tel: +371 677 04000

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: +386 590 848 40

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom (Northern Ireland)

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.