

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HALAVEN 0,44 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää eribuliinimesylaattia, joka vastaa 0,44 mg eribuliinia.

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää eribuliinimesylaattia, joka vastaa 0,88 mg eribuliinia.

Yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää eribuliinimesylaattia, joka vastaa 1,32 mg eribuliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HALAVEN on tarkoitettu niiden aikuispotilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoitunutta rintasyöpää ja joiden sairaus on edennyt sen jälkeen, kun he ovat saaneet vähintään yhden pitkälle edenneen sairauden vuoksi annetun kemoterapiahoitajakson (ks. kohta 5.1). Edeltävään hoitoon on pitänyt kuulua antrasykliini- ja taksaanihoito joko adjuvanttihoitona tai metastaattisessa tilanteessa, paitsi silloin kun nämä hoidot eivät potilaalle sovi.

HALAVEN on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, jotka sairastavat ei-resekoitavissa olevaa liposarkoomaa ja jotka ovat aiemmin saaneet antrasykliiniä sisältävää hoitoa (ellei sopimaton potilaalle) pitkälle edenneeseen tai metastasoituneeseen sairauteen (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

HALAVEN tulee antaa vain sytotoksisten lääkevalmisteiden antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun eribuliiniannos käyttövalmiina liuoksena on $1,23 \text{ mg/m}^2$, joka tulee antaa laskimoon 2 - 5 minuutin aikana kunkin 21 vrk kestävästä hoitajakson päivästä 1 ja 8.

Huom.:

EU:ssa suositeltu annos tarkoittaa vaikuttavan aineen (eribuliinin) emästä. Potilaalle annosteltavan yksilöllisen annoksen laskennan tulee perustua käyttövalmiin liuoksen vahvuuteen, joka sisältää 0,44 mg/ml eribuliinia ja $1,23 \text{ mg/m}^2$:n annossuositukseen. Alla osoitetut suositukset annoksen vähentämisestä on myös esitetty annosteltavana eribuliiniannoksena, joka perustuu käyttövalmiin liuoksen vahvuuteen.

Keskeisissä tutkimuksissa, niitä vastaavissa julkaisuissa ja joillakin muilla alueilla, kuten USA:ssa ja Sveitsissä, suositeltu annos perustuu suolana (eribuliinimesylaattina) annosteltavaan muotoon.

Potilailla saattaa esiintyä pahoinvointia tai oksentelua. Pahoinvointilääkitystä, esim. kortikosteroideja, tulee harkita.

Annos viivästyttäminen hoidon aikana

HALAVENin antoa tulee viivästyttää päivinä 1 tai 8 seuraavissa tapauksissa:

- absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) < $1 \times 10^9/l$
- verihiutaleet < $75 \times 10^9/l$
- gradus 3 tai 4 ei-hematologinen toksisuus.

Annoksen pienentäminen hoidon aikana

Annoksen pienentämiseen liittyvät suositukset hoitoa uudelleen aloitettaessa on esitetty seuraavassa taulukossa.

Annoksen pienentämistä koskevat suositukset

Haittavaikutus edellisen HALAVEN-annos jälkeen	Suosittelut annos eribuliinia
Hematologinen:	
ANC < $0,5 \times 10^9/l$ vähintään 7 vuorokauden ajan	0,97 mg/m ²
ANC < $1 \times 10^9/l$ ja johon on komplikaationa liittynyt kuume tai infektio	
Trombosytopenia, jossa verihiutaleet < $25 \times 10^9/l$	
Trombosytopenia, joka on verenvuodon komplisoima tai vaatii veren- tai verihiutalesiirtoa, verihiutaleet < $50 \times 10^9/l$	
Ei-hematologinen:	
Mikä tahansa gradus 3 tai 4 haittavaikutus edellisen syklin aikana	
Minkä tahansa yllä kuvatun hematologisen tai ei-hematologisen haittavaikutuksen uusiutuminen	
Huolimatta annoksen pienentämisestä 0,97 mg:aan/m ²	0,62 mg/m ²
Huolimatta annoksen pienentämisestä 0,62 mg:aan/m ²	Harkittava lopettamista

Eribuliiniannosta ei saa suurentaa uudelleen sen jälkeen, kun sitä on pienennetty.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Etäpesäkkeiden aiheuttama maksan vajaatoiminta

Eribuliinin suositettu annos lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh -luokka A) on 0,97 mg/m² joka annetaan laskimoon 2 - 5 minuutin aikana kunkin 21 vrk kestäväen hoitojakson päivinä 1 ja 8. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh-luokka B) suositeltava eribuliiniannos on 0,62 mg/m² joka annetaan laskimoon 2 - 5 minuutin aikana kunkin 21 vrk kestäväen hoitojakson päivinä 1 ja 8.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -luokka C) ei ole tutkittu, mutta oletetaan, että annosta on välttämätöntä pienentää huomattavasti, jos eribuliinia käytetään näillä potilailla.

Kirroosin aiheuttama maksan vajaatoiminta

Tätä potilasryhmää ei ole tutkittu. Yllä olevia annoksia voidaan käyttää lievää ja keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla, mutta huolellista tarkkailua suositellaan, sillä annosten muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma <50 ml/min) altistuminen eribuliinille saattaa olla lisääntynyt ja heille annettavaa annosta voi olla

tarpeen pienentää. Kaikkien munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta ja tarkkailtava turvallisuutta (ks. kohta 5.2)

Iäkkäät potilaat

Erityistä potilaan ikään perustuvaa annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää HALAVEN-valmistetta pediatrien ja nuorten potilaiden rintasyövän hoitoon.

HALAVEN-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten pehmytkudossarkooman hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

HALAVEN annetaan laskimoon. Annos voidaan laimentaa korkeintaan 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumikloridi-injektionestettä. Annosta ei saa laimentaa 5 %:een glukoosi-infuusionesteeseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Ennen antoa on varmistettava, että perifeerinen laskimoyhteys on hyvä tai että keskuslaskimoyhteys on avoin. Eribuliinimesylaatin ei ole osoitettu aiheuttavan rakkuloita tai ärsytystä. Mahdollinen ekstravasaatio tulee hoitaa oirenmukaisesti. Katso sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyyn liittyvät asianmukaiset ohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imettäminen

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologia

Luuydinlama on annosriippuvainen ja ilmenee pääasiassa neutropeniana (kohta 4.8). Koko verenkuvaa tulee seurata kaikilla potilailla ennen kutakin eribuliiniannosta. Eribuliinihoito tulee aloittaa vain sellaisilla potilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutalemäärä $> 100 \times 10^9/l$.

Kuumeista neutropeniaa esiintyi $< 5 \%$:lla eribuliinihoitoa saaneista potilaista. Kuumeista neutropeniaa, vakavaa neutropeniaa tai trombosytopeniaa sairastavia potilaita tulee hoitaa kohdassa 4.2. esitettyjen suositusten mukaisesti.

Potilailla, joiden alaniiniaminotransferaasi (ALAT)- tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)-arvo oli yli kolminkertaisesti yli normaalin ylärajan (ULN), esiintyi useammin asteen 4 neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa. Potilailla, joiden bilirubiinitaso ylittää normaalin ylärajan 1,5-kertaisesti, esiintyy myös useammin asteen 4 neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa, joskin tätä koskeva aineisto on rajallinen.

Kuumeisen neutropenian, neutropenisen sepsiksen, sepsiksen ja septisen sokin aiheuttamia kuolemantapauksia on raportoitu.

Vakava neutropenia voidaan hoitaa käyttämällä granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF:ää) tai vastaavaa lääkärin harkinnan mukaan asianmukaisia ohjeita noudattaen (ks. kohta 5.1).

Perifeerinen neuropatia

Potilaita tulee seurata huolellisesti perifeerisen motorisen ja sensorisen neuropatian varalta. Jos potilaalle kehittyy vakava perifeerinen neurotoksisuus, annosta tulee viivästyttää tai vähentää (ks. kohta 4.2).

Potilaat joilla oli astetta 2 vaikeampi neuropatia suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Gradus 1 tai 2 neuropatiaa jo sairastavilla potilailla ei uusien oireiden tai oireiden pahentumisen todennäköisyys ollut suurempi kuin niillä, joilla tutkimukseen mukaan tullessaan ei ollut tätä sairautta.

QT-ajan piteneminen

Kontrolloimattomassa ja avoimessa 26 potilaan EKG-tutkimuksessa eribuliinipitoisuudesta riippumaton QT-ajan pidentyminen havaittiin päivänä 8 mutta QT-ajan pidentymistä ei havaittu päivänä 1. EKG-seurantaa suositellaan jos hoito aloitetaan kongestiivista sydämen vajaatoimintaa tai bradyarytmiaa sairastavalle potilaalle, potilaalle, jolla on tunnetusti QT-aikaa pidentävä samanaikainen lääkytys, kuten luokan Ia ja III rytmihäiriölääkkeet, tai jos potilaalla on elektrolyyttihäiriö. Hypokalemia tai hypomagnesemia tulee korjata ennen HALAVEN-lääkityksen aloittamista ja näitä elektrolyyttejä tulee seurata määrääjain hoidon aikana. Eribuliinin käyttöä tulee välttää potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT:n oireyhtymä.

Apuaineet

Tämä lääke sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg annosta kohti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eribuliini eliminoituu pääasiallisesti (jopa 70 %:sesti) sappierityksen kautta. Tähän prosessiin liittyvää kuljettajaproteiinia ei tunneta. Eribuliini ei ole seuraavien kuljettajaproteiinien substraatti: rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajaproteiinit OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, monilääkeresistenssiin liittyvät kuljettajaproteiinit MRP2, MRP4 ja sappisuolapumppu (BSEP).

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa CYP3A4-estäjillä ja indusioijilla. Ketokonatsolilla, joka on CYP3A4- ja P-glykoproteiinin (Pgp) estäjä, ja rifampisiinilla, joka on CYP3A4:n indusioija, ei ollut vaikutusta eribuliinille altistumiseen (AUC ja C_{max}).

Eribuliinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

In vitro -tiedot osoittavat eribuliinin estävän CYP3A4:tä, joka on tärkeä lääkkeitä metaboloiva entsyymi. *In vivo* -tietoja ei ole saatavissa. Varovaisuutta ja potilaan huolellista seurantaan haittatapahtumien varalta suositellaan, kun eribuliinia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen leveys ja jotka eliminoituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisen metabolian kautta (esim. alfentaniili, siklosporiini, ergotamiini, fentanyyli, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi, takrolimuusi).

Eribuliini ei asianmukaisina kliinisinä pitoisuuksina käytettynä estä CYP-entsyymejä CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 tai 2E1.

Eribuliini ei asianmukaisina kliinisinä pitoisuuksina käytettynä estänyt BCRP-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajaproteiinien välittämää toimintaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja eribuliinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eribuliini on alkiotoksinen, sikiötoksinen ja teratogeeninen rotilla. HALAVEN-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei sen käyttö ole ehdottoman välttämätöntä, ja tällöin vasta äidin tarpeen ja sikiölle koituvan riskin huolellisen arvioinnin jälkeen.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista sinä aikana kun he tai heidän miespuolinen partnerinsa saa HALAVEN-hoitoa, ja heidän tulee käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja aina 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eribuliini/metaboliitit ihmisen tai koe-eläinten rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, ja siksi HALAVEN-valmistetta ei saa käyttää imettämisen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Kivistoksisuutta on havaittu rotalla ja koiralla (ks. kohta 5.3). Miespotilaiden tulee ennen hoitoa hakeutua neuvontaan saadakseen sperman säilyttämiseen liittyviä ohjeita, sillä HALAVEN-hoito saattaa aiheuttaa palautumatonta hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

HALAVEN saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja heitehuimausta, joilla saattaa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaita tulee neuvoa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, jos he tuntevat väsymystä tai heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu HALAVEN-valmisteeseen liittyvä haittavaikutus on luuydinlama, joka ilmenee neutropeniana, leukopeniana, anemiana ja trombosytopeniana sekä näihin liittyvinä infektioina. Myös aiemmin esiintymätöntä perifeeristä neuropatiaa tai olemassa olevan perifeerisen neuropatian pahenemista sekä anoreksiana, pahoinvointina, oksenteluna, ripulina, ummetuksena ja suutulehduksena ilmenevää maha-suolikanavan toksisuutta on raportoitu. Muita haittavaikutuksia ovat väsymys, hiustenlähtö, maksan entsyymiarvojen kohoaminen, sepsis ja muskuloskeletaalinen kipuoireyhtymä.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Ellei toisin mainita taulukossa esitetään haittavaikutusten esiintyvyyksiä rintasyöpää ja pehmytkudossarkoomaa sairastavilla potilailla, joille annettiin suositeltu annos faasin 2 ja faasin 3 tutkimuksissa.

Esiintyvyyssluokat määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Kussakin esiintyvyyssluokassa haittavaikutukset esitetään vähenevässä järjestyksessä. Haittavaikutuksille, joihin sisältyi graduksen 3 tai 4 vaikutuksia, näytetään varsinainen kokonaisesiintyvyys sekä graduksen 3 tai 4 vaikutusten esiintyvyys.

Elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutukset - kaikki asteet			
	Hyvin yleinen (Esiintyvyyssiheys %)	Yleinen (Esiintyvyyssiheys %)	Melko harvinainen (Esiintyvyyssiheys %)	Harvinainen tai tuntematon
Infektiot		Virtsatieinfektio (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumonia (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Suun kandidiaasi Suun herpes Ylähengitystieinfektio Nenän ja nielun tulehdus Riniitti Vyöruusu	Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) ^a Neutropeeninen sepsis (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Septinen sokki (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Veri ja imukudos	Neutropenia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopenia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Lymfopenia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Kuumeinen neutropenia (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombosytopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Disseminoitunut intra- vaskulaarinen koagulaatio ^b
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Alentunut ruokahalu (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hypokalemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hypomagnesemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydraatio (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hyperglykemia Hypofosfatemia		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus Masennus		
Hermosto	Perifeerinen neuropatia ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Päänsärky (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Makuaistin häiriö Heitehuimaus (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hypoestesia Letargia Neurotoksisuus		
Silmät		Kyynelnesteen erityksen lisääntyminen (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Sidekalvotulehdus		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus Tinnitus		
Sydän		Takykardia		
Verisuonisto		Kuumat aallot Keuhkoembolia (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Syvä laskimotukos	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a Yskä (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Orofaryngeaalinen kipu Nenäverenvuoto Nuha	Interstitiaalinen keuhkosairaus (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	

Elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutukset - kaikki asteet			
	Hyvin yleinen (Esiintyvyyksiheys %)	Yleinen (Esiintyvyyksiheys %)	Melko harvinainen (Esiintyvyyksiheys %)	Harvinainen tai tuntematon
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) ^d Ummetus (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d Ripuli (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Oksentelu (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Vatsakipu Suutulehdus (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Suun kuivuminen Dyspepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Gastroesofageaalinen refluksitauti Vatsan turvotus	Suuhaavauma Pankreatiitti	
Maksa ja sappi		Kohonnut aspartaattiamino- transferaasi (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d Kohonnut alaniiniamino- transferaasi (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d Kohonnut gamma- glutamyyli transferaasi (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hyperbilirubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d	Maksatoksisuus (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	Ihottuma (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Kutina (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Kynsimuutos Yöhikoilu Kuiva iho Eryteema Voimakas hikoilu Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesiesia (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioedeema	** Stevens- Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu ja lihaskipu (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Selkäkipu (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Kipu raajassa (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Luukipu (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Lihaskrampit (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Luustolihaskipu Luustolihaskipu rinnassa Lihashiekkous		
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria	Hematuria Proteinuria Munuaisten vajaatoiminta	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus/ Voimattomuus (53,2 %) (G3/4 : 7,7 %) Kuume (21,8 %) (G3/4 : 0,7 %)	Limakalvontulehdus (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Perifeerinen turvotus Kipu Kylmänväreet Rintakipu Influenssan kaltainen sairaus		
Tutkimukset	Painonlasku (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Sisältää graduksen 5 tapaukset

^b Spontaanista raportoinnista

^c Sisältää alatermit perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, polyneuropatia, parestesia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen sensomotorinen neuropatia ja demyelinisoiva polyneuropatia

^d Ei graduksen 4 tapauksia

* Harvinainen

** Esiintyvyyksiheys tuntematon

Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen rintasyöpää ja pehmytkudossarkoomaa sairastavissa väestöissä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

Todettu neutropenia oli palautuvaa eikä se ollut kumulatiivista; keskimääräinen aika, jonka jälkeen pienin arvo oli mitattavissa, oli 13 vuorokautta ja keskimääräinen vakavasta neutropeniasta paranemiseen ($< 0,5 \times 10^9/l$) kulunut aika oli 8 vuorokautta.

Eribuliinia saaneista rintasyöpäpotilaista 13 %:lla neutrofiiliarvo oli $< 0,5 \times 10^9/l$ pitempään kuin 7 vuorokautta EMBRACE-tutkimuksessa.

Neutropeniaa hoidon aikaisena haittatapahtumana raportoitiin (TEAE) 151/404 potilaalla (37,4 % kaikille graduksille) sarkoomapopulaatiossa ja 902/1 559 potilaalla (57,9 % kaikille graduksille) rintasyöpäpopulaatiossa. Hoidon aikaisten haittatapahtumien ja neutrofiilien poikkeavien laboratoriolöydösten yhteisesiintyvyydet olivat vastaavasti 307/404 potilasta (76,0 %) ja 1314/1 559 potilasta (84,3 %). Hoidon mediaanikesto oli sarkoomapotilailla 12,0 viikkoa ja rintasyöpäpotilailla 15,9 viikkoa.

Kuumeisen neutropenian, neutropenisen sepsiksen, sepsiksen ja septisen sokin aiheuttamia kuolemantapauksia on raportoitu. Eribuliinia suositeltuna annoksena kliinisissä tutkimuksissa saaneiden 1 963:n rintasyöpää ja pehmytkudossarkoomaa sairastavan potilaan joukossa neutropeninen sepsis ja kuumeinen neutropenia johtivat kumpikin yhteen kuolemantapaukseen (0,1 % ja 0,1 %). Lisäksi sepsis aiheutti kolme kuolemantapausta (0,2 %) ja septinen sokki yhden kuolemantapauksen (0,1 %).

Vakavaa neutropeniaa voidaan hoitaa käyttämällä G-CSF:ää tai vastaavaa lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaisia ohjeita noudattamalla. Kahdessa faasin 3 rintasyöpätutkimuksessa (tutkimukset 305 ja 301) eribuliinia saaneista potilaista 18 % ja 13 % sai G-CSF:ää. Faasin 3 sarkoomatutkimuksessa (tutkimus 309) 26 % eribuliinia saaneista potilasta sai G-CSF:ää.

Neutropenia oli hoidon lopettamisen syynä < 1 %:lla eribuliinia saaneista potilaista.

Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio

Disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation tapauksia on raportoitu, jotka tavallisesti ovat liittyneet neutropeniaan ja/tai sepsikseen.

Perifeerinen neuropatia

Yleisin 1 559 rintasyöpäpotilaalla todettu eribuliinihoidon lopettamisen aiheuttanut haittavaikutus oli perifeerinen neuropatia (3,4 %). Mediaaniaika graduksen 2 perifeerisen neuropatian kehittymiseen oli 12,6 viikkoa (4 hoitajakson jälkeen). 404 sarkoomapotilaasta 2 lopetti eribuliinihoidon perifeerisen neuropatian takia. Mediaaniaika graduksen 2 perifeerisen neuropatian kehittymiseen oli 18,4 viikkoa. Graduksen 3 tai 4 perifeerinen neuropatia kehittyi 7,4 %:lla rintasyöpäpotilaista ja 3,5 %:lla sarkoomapotilaista. Kliinisissä tutkimuksissa neuropatiaa jo ennestään sairastaneilla potilailla oli yhtä suuri todennäköisyys saada uusia tai pahempia oireita kuin niillä, joilla tutkimukseen tullessaan ei ollut tätä sairautta.

Rintasyöpäpotilailla, joilla jo ennestään oli gradus 1 tai 2 perifeerinen neuropatia, hoidon aiheuttaman gradus 3 perifeerisen neuropatian esiintyvyys oli 14 %.

Maksatoksisuus

Maksaentsyymien kohoamista eribuliinihoidon aloittamisen jälkeen on raportoitu joillakin potilailla riippumatta siitä olivatko hoitoa edeltävät arvot normaaleja vai ei. Useimmilla näistä potilaista maksaentsyymien kohoaminen vaikutti tapahtuneen eribuliinihoidon aikaisessa vaiheessa,

hoitojaksoina 1–2. Vaikka arvojen kohoamista pidetään useimmilla potilailla todennäköisenä merkinä maksan adaptaatiosta eribuliinihoitoon eikä merkinä merkittävästä maksatoksisuudesta, myös maksatoksisuutta on raportoitu.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Tutkimuksissa hoitoa suositellulla eribuliiniannoksella saaneista 1 559 rintasyöpäpotilaasta 283 (18,2 %) oli iältään ≥ 65 vuotta. Eribuliinia saaneen sarkoomapopulaation 404 potilaasta 90 (22,3 %) oli iältään ≥ 65 vuotta. Eribuliinin turvallisuusprofiili iäkkäillä potilailla (iältään ≥ 65 vuotta) oli samankaltainen kuin < 65 vuoden ikäisillä lukuun ottamatta voimattomuutta/väsymystä, jonka esiintyvyys kasvoi iän myötä. Annoksen säätämistä ei suositella iäkkäälle väestölle.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, joiden ALAT- tai ASAT-arvo oli yli kolme kertaa yli normaalin ylärajan, esiintyi useammin asteen 4 neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa. Potilailla, joiden bilirubiinitaso on yli 1,5 kertaa yli normaalin ylärajan, on suurempi todennäköisyys sairastua gradus 4 neutropeniaan ja kuumeiseen neutropeniaan (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2), joskin tätä koskeva aineisto on rajallinen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdessä yliannostustapauksessa potilaalle annettiin epähuomiossa 7,6 mg eribuliinia (suunniteltu annos noin nelinkertaisena) ja hänelle kehittyi (gradus 3) yliherkkyysoireyksiä 3. vuorokautena ja (asteen 3) neutropenia 7. vuorokautena. Molemmat haittavaikutukset hävisivät tukihoidolla.

Eribuliinin yliannokselle ei ole vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata huolellisesti. Yliannostustapauksessa on ilmenneiden kliinisten oireiden hoitamiseksi ryhdyttävä lääkinällisiin tukitoimiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX41

Eribuliinimesylaatti on mikrotubuludynamiikan estäjä ja se kuuluu syöpälääkkeiden halikondriinien luokkaan. Rakenteeltaan se on yksinkertaistettu synteettinen analogi halikondriini B:stä, joka on *Halichondria okadai* -merisienestä eristetty luonnontuote.

Eribuliini estää mikrotubulusten kasvuvaihetta vaikuttamatta niiden lyhentymisvaiheeseen ja eristää tubuliinin tuottamattomiksi kasaumiksi. Eribuliini vaikuttaa tubuliiniin perustuvalla antimitoottisella mekanismilla, joka johtaa G₂/M-solusyklin salpautumiseen, tumasukkuloiden hajoamiseen ja lopulta pitkittyneen, palautumattoman mitoosinsalpauksen jälkeen apoptoottiseen solukuolemaan.

Kliininen teho

Rintasyöpä

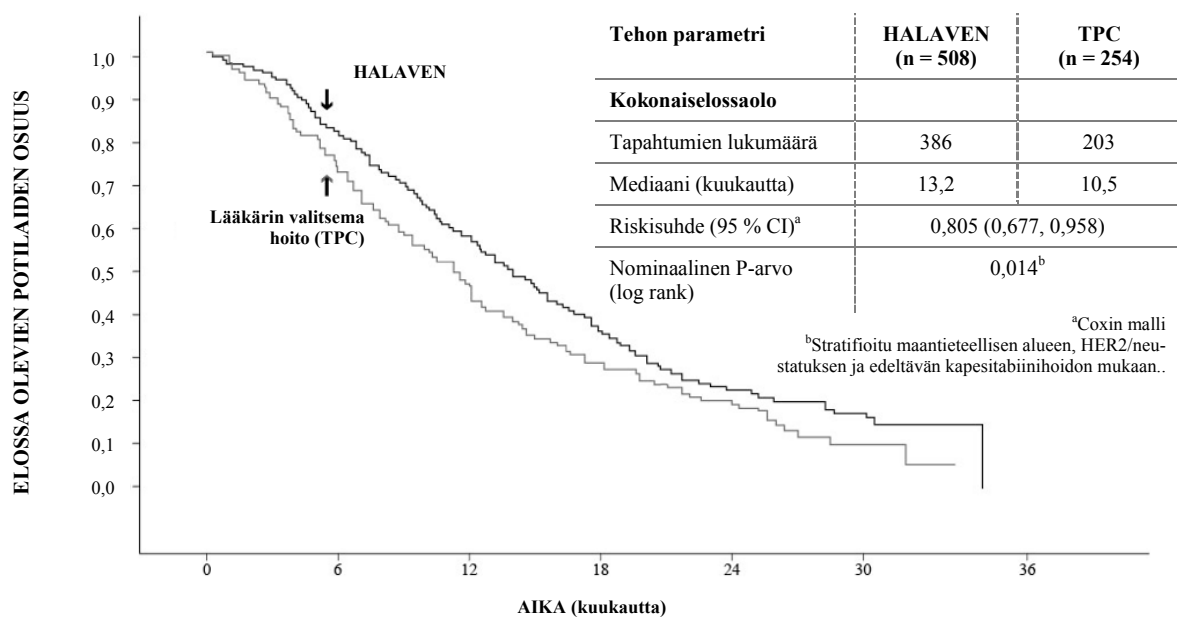
HALAVEN-valmisteen tehoa rintasyövän hoidossa tukee ensisijaisesti kaksi satunnaistettua faasin 3 vertailututkimusta.

Keskeiseen faasin 3 EMBRACE-tutkimukseen (tutkimus 305) osallistuneilla 762 potilaalla oli paikallisesti uusiutunut tai metastasoitunut rintasyöpä, ja heidän hoitoonsa oli aikaisemmin kuulunut vähintään kaksi ja enintään viisi kemoterapiahoitajaksoa, antrasykliini ja taksaani mukaan lukien (elleivät ne olleet vasta-aiheisia). Potilaiden sairauden oli täytynyt edetä 6 kuukauden kuluessa heidän viimeisimmästä kemoterapiahoitajaksostaan. Potilaiden HER2-statukset olivat: 16,1 % positiivisia, 74,2 % negatiivisia ja 9,7 % tuntemattomia. Potilaista 18,9 % oli kolmoisnegatiivisia. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko HALAVEN-valmistetta tai lääkärin valitsemaa hoitoa (TPC). Lääkärin valitsemista hoidoista 97 % oli kemoterapiaa, 26 % vinorelbiinia, 18 % gemsitabiinia, 18 % kapesitabiinia, 16 % taksaania, 9 % antrasykliinia, 10 % jotain muuta kemoterapiahoitoa) ja 3 % hormonihoitoa.

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana kokonaiselossaolon tulos oli eribuliiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lääkärin valitsemaa hoitoa saaneiden ryhmässä (TPC), jossa elossaolo-% oli 55.

Tämä tulos vahvistettiin päivitetyllä kokonaiselossaoloanalyysillä, joka tehtiin 77 %:lla tapauksista.

Tutkimus 305 – Päivitetty kokonaiselossaolo (ITT-väestö)



	RISKIPOTILAIDEN LUKUMÄÄRÄ							
HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0	
TPC	254	178	106	61	26	5	0	

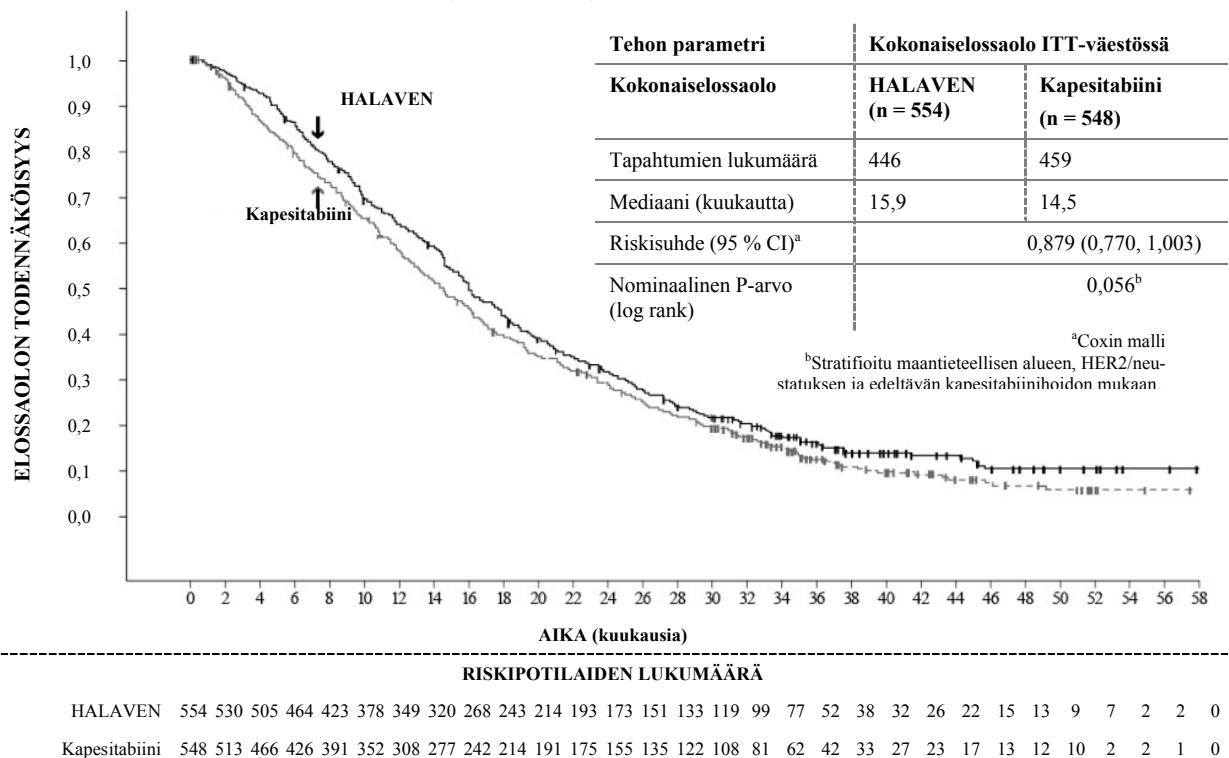
Riippumattoman selvityksen mukaan etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 3,7 kuukautta eribuliinille verrattuna TCP-ryhmän 2,2 kuukauteen (riskisuhde 0,865, 95 % CI: 0,714, 1,048, p = 0,137). Potilailla, joiden vastetta voitiin arvioida, objektiivisen vasteen osuus RECIST-kriteereillä mitattuna oli riippumattoman selvityksen mukaan 12,2 % (95 % CI: 9,4 %, 15,5 %) eribuliiniryhmälle ja 4,7 % (95 % CI: 2,3 %, 8,4 %) TCP-ryhmälle.

Positiivinen vaikutus kokonaiselossaoloon todettiin niin taksaanihoitoon vastaamattomissa kuin siihen vastanneissa potilasryhmissä. Kokonaiselossaolon päivytyksessä eribuliinin ja lääkärin valitseman hoidon välinen riskisuhde oli 0,90 (95 % CI 0,71, 1,14) eribuliinin puolesta taksaanihoitoon vastaamattomilla potilailla ja 0,73 (95 % CI 0,56, 0,96) taksaanihoitoon vastanneilla potilailla.

Positiivinen vaikutus kokonaiselossaoloon todettiin sekä aiemmin kapesitabiinia saamattomissa että kapesitabiinia edeltävänä hoitona saaneissa potilasryhmissä. Päivitetyt kokonaiselossaolon analyysit osoittavat elossaolon olevan parempi eribuliiniryhmässä verrattuna TPC-ryhmään sekä kapesitabiinia edeltävänä hoitona saaneiden ryhmässä, jossa riskisuhde oli 0,787 (95 % CI 0,645, 0,961), että kapesitabiinia aikaisemmin saamattomassa potilasryhmässä, jossa vastaava riskisuhde oli 0,865 (95 % CI 0,606, 1,233).

Toinen faasin 3 tutkimus (tutkimus 301) oli avoin, satunnaistettu tutkimus, joka tehtiin aikaisemman vaiheen metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla (n = 1102), joiden syöpä oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastasoitunut. Tutkimuksessa arvioitiin HALAVEN-monoterapian tehoa kapesitabiinimonoterapiaan verrattuna siten, että kokonaiselossaolo ja etenemisvapaa elossaolo olivat molemmat ensisijaisia päätetapahtumia. Potilaat olivat aiemmin saaneet enintään kolme kemoterapiahoitajaksoa, antrasykliini ja taksaani mukaan lukien, joista enintään kahta oli saatu pitkälle edenneeseen sairauteen. Potilaista 20,0 % ei ollut saanut yhtään kemoterapiahoitajaksoa metastasoituneeseen rintasyöpään, kun taas 52,0 % oli saanut yhden ja 27,2 % kaksi. Potilaiden HER2-statuksia olivat: 15,3 % positiivisia, 68,5 % negatiivisia ja 16,2 % tuntemattomia. Potilaista 25,8 % oli kolmoisnegatiivisia.

Tutkimus 301 - Kokonaiselossaolo (ITT-väestö)



Riippumattoman selvityksen mukainen etenemisvapaa elossaolo oli samankaltainen eribuliinille ja kapesitabiinille; mediaanit olivat 4,1 kuukautta vs. 4,2 kuukautta (riskisuhde 1,08; [95 % CI: 0,932, 1,250]). Riippumattoman selvityksen mukainen objektiivisen vasteen osuus oli myös samankaltainen eribuliinille ja kapesitabiinille; 11,0 % (95 % CI: 8,5, 13,9) eribuliiniryhmässä ja 11,5 % (95 % CI: 8,9, 14,5) kapesitabiiniryhmässä.

Alla esitetään HER2-negatiivisten ja HER2-positiivisten potilaiden kokonaiselossaolo eribuliini- ja vertailuryhmissä tutkimuksissa 305 ja 301:

Tehon parametri	Tutkimus 305 – Päivitetty kokonaiselossaolo (ITT-väestö)			
	HER2-negatiivinen		HER2-positiivinen	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Tapahtumien lukumäärä	285	151	66	37
Mediaani (kuukautta)	13,4	10,5	11,8	8,9
Riskisuhde (95 % CI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
P-arvo (log rank)	0,106		0,015	

Tehon parametri	Tutkimus 301 – Kokonaiselossaolo (ITT-väestö)			
	HER2-negatiivinen		HER2-positiivinen	
	HALAVEN (n = 375)	Kapesitabiini (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Kapesitabiini (n = 83)
Tapahtumien lukumäärä	296	316	73	73
Mediaani (kuukautta)	15,9	13,5	14,3	17,1
Riskisuhde (95 % CI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
P-arvo (log rank)	0,030		0,837	

Huom. Tutkimuksiin 305 ja 301 ei kuulunut samanaikaista anti-HER2-hoitoa.

Liposarkooma

Eribuliinin tehoa liposarkooman hoidossa tukee keskeinen faasin 3 sarkoomatutkimus (tutkimus 309). Tämän tutkimuksen potilailla (n = 452) oli paikallisesti uusiutunut, ei leikattavissa oleva ja/tai metastasoitunut pehmyskudossarkoomaa, jonka alatyyppejä oli joko leiomyosarkooma tai liposarkooma. Potilaat olivat aiemmin saaneet vähintään kaksi kemoterapiahoitojaksoa, joista toisen piti olla antrasykliinillä (ellei vasta-aiheinen).

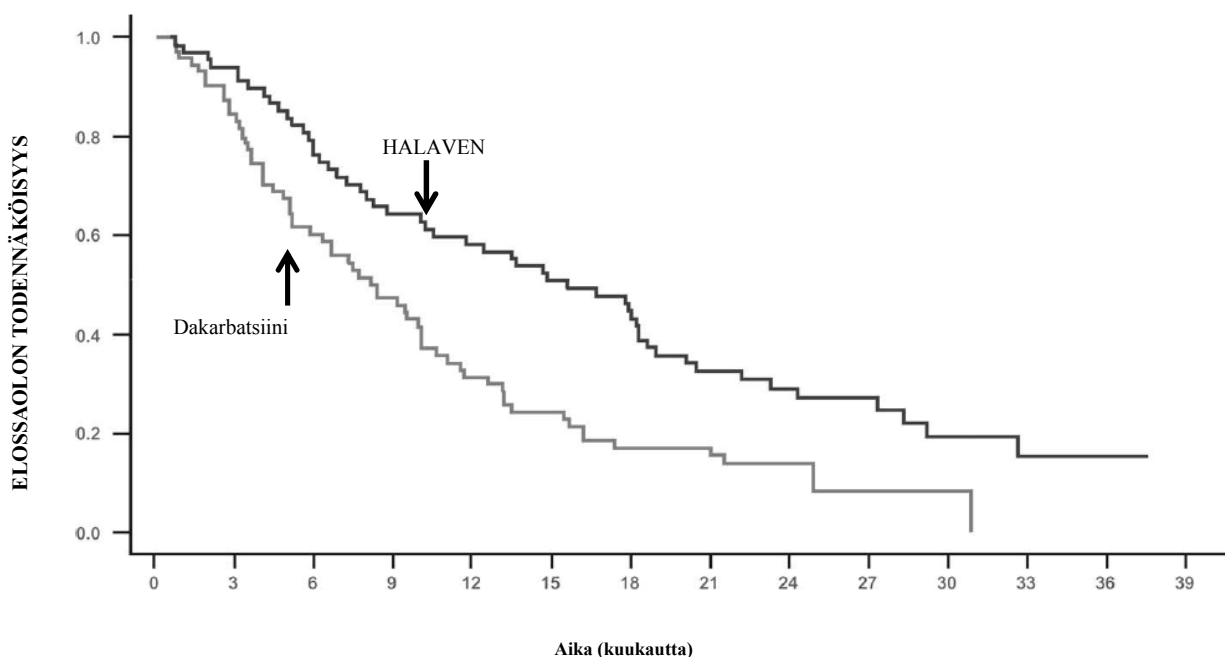
Potilaiden sairauden oli täytynyt edetä 6 kuukauden kuluessa viimeisimmästä kemoterapiahoitoksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko eribuliinia 1,23 mg/m²:n annoksena 21 vuorokauden hoitokson päivinä 1 ja 8 tai dakarbatsiinia 850 mg/m²:n, 1 000 mg/m²:n tai 1 200 mg/m²:n annoksena 21 vuorokauden välein (annokset määräsi tutkija ennen satunnaistamista).

Tutkimuksen 309 eribuliinihaaraan satunnaistetuilla potilailla havaittiin tilastollisesti merkitsevä parannus kokonaiselossaolossa verrokkihaaraan nähden. Ero elossaolon mediaanin parannuksessa oli 2 kuukautta (13,5 kuukautta eribuliinia saaneilla ja 11,5 kuukautta dakarbatsiinia saaneilla potilailla). Elossaolossa ilman taudin etenemistä ja kokonaisvasteesta ei havaittu merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä tutkimuksen kokonaisväestössä.

Etukäteen suunniteltujen, kokonaiselossaoloa ja elossaoloa ilman taudin etenemistä koskevien alaryhmäanalyysien perusteella eribuliinin hoitovaikutukset rajoittuivat potilaisiin, joilla oli liposarkooma (dedifferentoitunut 45 %, myksoidinen/pyörösoluinen 37 % ja monimuotoinen 18 % tutkimuksessa 309). Eroa tehossa eribuliinin ja dakarbatsiinin välillä ei havaittu pitkälle edennyttä tai metastasoitunutta leiomyosarkoomaa sairastavilla potilailla.

	Tutkimus 309 Liposarkoomaa sairastavien alaryhmä		Tutkimus 309 Leiomyosarkoomaa sairastavien alaryhmä		Tutkimus 309 ITT-väestö	
	HALAVEN (n = 71)	Dakarباتsiini (n = 72)	HALAVEN (n = 157)	Dakarباتsiini (n = 152)	HALAVEN (n = 228)	Dakarباتsiini (n = 224)
Kokonaiselossaolo						
Tapahtumien lukumäärä	52	63	124	118	176	181
Mediaani (kuukautta)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Riskisuhde (95 % CI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Nominaalinen p-arvo	0,0006		0,5730		0,0169	
Elossaolo ilman taudin etenemistä						
Tapahtumien lukumäärä	57	59	140	129	197	188
Mediaani (kuukautta)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Riskisuhde (95 % CI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Nominaalinen p-arvo	0,0015		0,5848		0,2287	

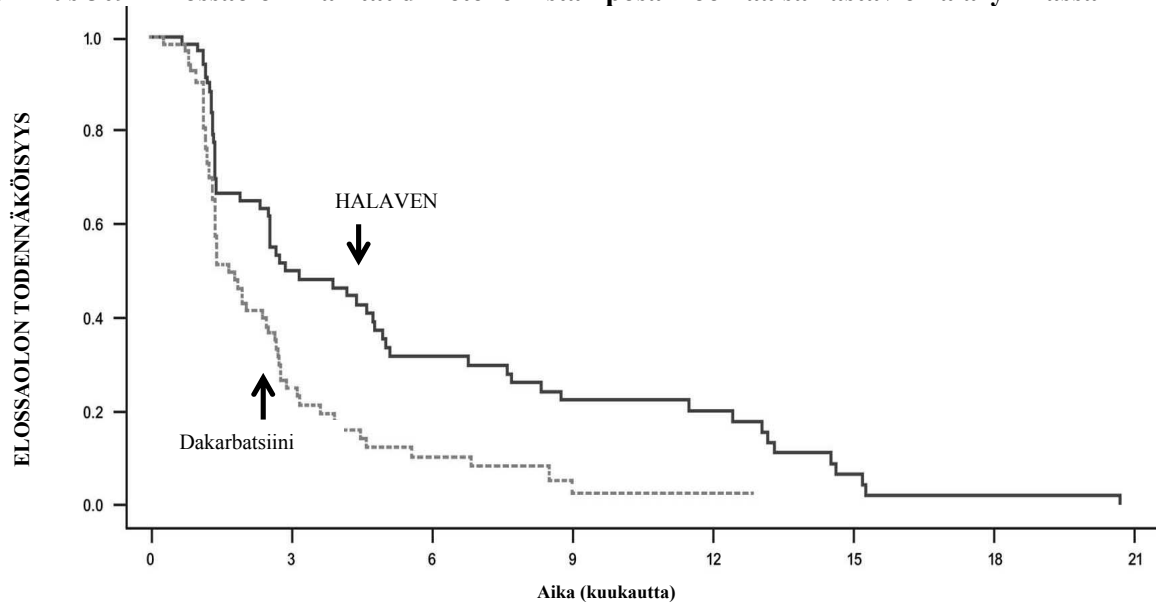
Tutkimus 309 - Kokonaiselossaolo liposarkoomaa sairastavien alaryhmässä



RISKIPOTILAIDEN LUKUMÄÄRÄ:

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

Tutkimus 309 - Elossaolo ilman taudin etenemistä liposarkoomaa sairastavien alaryhmässä



RISKIPOTILAIDEN LUKUMÄÄRÄ:

HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarba- tsiini	72	15	5	2	1	0	0	0

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset eribuliinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa rintasyövän käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset HALAVEN-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa rabdomyosarkoomassa ja muissa pehmytkudossarkoomissa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Eribuliinin farmakokinetiikalle luonteenomaista on nopea jakautumisen vaihe, jota seuraa pitkittynyt eliminaatiovaihe, keskimääräisen lopullisen puoliintumisajan ollessa noin 40 tuntia. Eribuliinilla on suuri jakautumisvolyymi (vaihteluväli keskimäärin 43 - 114 l/m²).

Eribuliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on heikkoa. Eribuliinin (100-1000 ng/ml) sitoutuminen plasman proteiineihin vaihteli 49 %:n ja 65 %:n välillä ihmisen plasmassa.

Biotransformaatio

Kun potilaille oli annettu ¹⁴C-eribuliinia, muuttumaton eribuliini oli plasmassa oleva pääasiallinen muoto. Kanta-aineen <0,6 %:n metaboliittipitoisuudet osoittavat, että eribuliinin ihmisellä esiintyvät metaboliitit eivät ole huomattavia.

Eliminaatio

Eribuliinin puhdistuma on vähäistä (vaihteluväli keskimäärin 1,16 - 2,42 l/h/m²). Merkittävää eribuliinin kumuloitumista ei havaita viikoittaisella annostuksella. Farmakokineettiset ominaisuudet eivät ole annoksesta tai ajasta riippuvaisia eribuliiniannoksilla 0,22 - 3,53 mg/m².

Eribuliini eliminoituu pääasiallisesti sappierityksen kautta. Eritymiseen liittyvää kuljettajaproteiinia ei tällä hetkellä tunneta. Prekliiniset *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että eribuliini kulkeutuu Pgp:n avulla. On kuitenkin osoitettu, että kliinisesti olennaisin pitoisuus eribuliini ei ole Pgp-estäjä *in vitro*. Lisäksi ketokonatsolin, Pgp-estäjän, samanaikainen *in vivo* -annostelu ei vaikuta eribuliinille altistumiseen (AUC ja C_{max}). *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet myös, että eribuliini ei ole OCT1:n substraatti.

Kun ^{14}C -eribuliinia annettiin potilaille, noin 82 % annoksesta eliminoitui ulosteen kautta ja 9 % virtsan kautta, mikä on osoittanut, ettei munuaispuhdistuma ole eribuliinin merkittävä poistumisreitti.

Muuttumaton eribuliini edusti suurinta osaa ulosteessa ja virtsassa havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa arvioitiin eribuliinin farmakokinetiikkaa potilailla, jotka sairastivat maksametastaaseista johtuvaa lievää (Child-Pugh A; n=7) ja keskivaikeaa (Child-Pugh B; n=4) maksan vajaatoimintaa. Verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaali (n=6), eribuliinille altistuminen suureni lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 1,8-kertaiseksi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 3-kertaiseksi. HALAVEN-valmisteen anto käyttämällä annosta 0,97 mg/m² potilaille, jotka sairastivat lievää maksan vajaatoimintaa, ja 0,62 mg/m² potilaille, jotka sairastivat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, aikaansai hieman suuremman altistuksen kuin 1,23 mg/m² -annos potilaille, joilla maksan toiminta oli normaali. HALAVEN-valmistetta ei tutkittu vakavaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavilla potilailla. Kirroosin aiheuttamaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimusta. Ks. annostussuositus kohdasta 4.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Eribuliinille altistumisen lisääntymistä todettiin joillakin munuaisten keskivaikeaa tai vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla yksilöiden välisten eroavuuksien ollessa suuria. Eribuliinin farmakokinetiikkaa arvioitiin faasin I tutkimuksessa potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min, n=6), keskivaikea (30-50 ml/min, n=7) tai vaikea (15-30 ml/min, n=6). Kreatiniinipuhdistumaa arvioitiin käyttämällä Cockcroft-Gaultin kaavaa. Annoksen suhteen normalisoidun AUC_(0-inf):n havaittiin olevan 1,5 kertaa suurempi (90 % CI: 0,9-2,5) potilailla, joilla munuaisten vajaatoiminta oli keskivaikea tai vaikea. Ks. hoitosuositukset kohdasta 4.2.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eribuliini ei ollut mutageeninen mutageenisuustestissä (Amesin testi) *in vitro*. Eribuliini oli positiivinen hiiren lymfooma-mutageenisuustestissä ja klastogeeninen rotan mikrotumatestissä *in vivo*.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu eribuliinilla.

Eribuliinilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimusta, mutta toistuvien annosten tutkimuksissa, joissa havaittiin kivistoksisuutta sekä rotilla (siemennestettä muodostavan epiteelin solujen niukkuus, johon liittyy hypospermiaa/aspermiaa) että koirilla, havaittujen muiden kuin kliinisten löydösten perusteella eribuliinihoito saattaa vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Rotalla tehty alkion ja sikiön kehitystä koskeva tutkimus vahvisti eribuliinin olevan kehitystoksinen ja että sillä on teratogeenista vaikutusta. Tiineille rotille annettiin eribuliinimesylaattia, joka vastasi 0,009, 0,027, 0,088 ja 0,133 mg/kg eribuliinia tiineyden päivinä 8, 10 ja 12. Annokseen liittyvää resorptioiden määrän lisääntymistä ja sikiön painonlaskua havaittiin annoksilla $\geq 0,088$ mg/kg ja epämuodostumien (alaleukaluun, kielen, mahalaukun tai pernan puuttumisen) lisääntymistä havaittiin annoksella 0,133 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Suolahappo (pH:n säätämistä varten)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektio pullot

5 vuotta.

Käytön aikainen kesto aika

Valmiste tulee mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi avaamisen jälkeen, ellei avaamista sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset kestoajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, HALAVEN-valmistetta laimentamattomana liuoksena ruiskeessa ei normaalisti saa säilyttää pitempään kuin 4 tuntia 25°C lämpötilassa ja ympäristön vallitsevassa valaistuksessa tai pitempään kuin 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa.

HALAVEN injektionesteen (0,018 mg/ml - 0,18 mg/ml eribuliinia natriumkloridiliuoksessa 9 mg/ml (0,9 %)) laimennettuja liuoksia ei saa säilyttää pitempään kuin 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Tyyppin I lasista valmistettu 5 ml:n injektio pullo, jossa on teflonpäällystetty butyylikuminen tulppa ja alumiininen repäisysuljin ja joka sisältää 2 ml liuosta.

Tyyppin I lasista valmistettu 5 ml:n injektio pullo, jossa on teflonpäällystetty butyylikuminen tulppa ja alumiininen repäisysuljin ja joka sisältää 3 ml liuosta.

Pakkaus koot ovat 1 tai 6 injektio pulloa sisältävät rasiat.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittely ohjeet

HALAVEN on sytotoksinen syöpälääke ja muiden myrkyllisten yhdisteiden lailla sen käytössä on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatetuksen käyttämistä suositellaan. Jos iho joutuu kosketuksiin liuoksen kanssa, iho on pestävä välittömästi huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos liuos joutuu kosketuksiin limakalvojen kanssa, limakalvot tulee huuhdella perusteellisesti vedellä. HALAVEN-valmisteen saa valmistaa ja antaa vain henkilökunta, joka on saanut asianmukaisen

koulutuksen sytotoksisten aineiden käsittelyssä. Raskaana oleva henkilökunta ei saa käsitellä HALAVEN-valmistetta.

Aseptista tapaa käyttämällä HALAVEN voidaan laimentaa korkeintaan 100 ml:aan natriumkloridi-injektioliuosta 9 mg/ml (0,9 %). Annon jälkeen on suositeltavaa huuhdella laskimolinja natriumkloridi-injektioliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) sen varmistamiseksi, että koko annos tulee annetuksi. HALAVEN-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä laimentaa 5 %:een glukoosi-infuusioliuokseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
Fax: +49 (0)69 66585-45
e-mail: medinfo_de@eisai.net

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/678/001-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 maaliskuu 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19 marraskuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 2 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HALAVEN 0,44 mg/ml injektioneste, liuos
eribuliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää eribuliinimesylattia, joka vastaa 0,88 mg eribuliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Vedetön etanoli, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo, natriumhydroksidi
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo, joka sisältää 2 ml
6 injektiopulloa, jotka sisältävät 2 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/678/001 1 injektiopullo
EU/1/11/678/002 6 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo 2 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HALAVEN 0,44 mg/ml injektioneste
eribuliini
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Sisältää 0,88 mg eribuliinia 2 ml:ssa.

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 3 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HALAVEN 0,44 mg/ml injektioneste, liuos
eribuliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää eribuliinimesylattia, joka vastaa 1,32 mg eribuliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Vedetön etanoli, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo, natriumhydroksidi
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo, joka sisältää 3 ml
6 injektiopulloa, jotka sisältävät 3 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/678/003 1 injektiopullo
EU/1/11/678/004 6 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo 3 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HALAVEN 0,44 mg/ml injektioneste
eribuliini
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Sisältää 1,32 mg eribuliinia 3 ml:ssa.

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

HALAVEN 0,44 mg/ml injektioneste, liuos eribuliini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä HALAVEN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät HALAVEN-valmistetta
3. Miten HALAVEN-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. HALAVEN-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä HALAVEN on ja mihin sitä käytetään

HALAVEN-valmisteen vaikuttava aine on eribuliini. HALAVEN on syöpälääke, joka toimii pysäyttämällä syöpäsolujen kasvun ja leviämisen.

Sitä käytetään aikuisille paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän (alkuperäisen syöpäkasvaimen ulkopuolelle levinneen rintasyövän) hoitoon, kun vähintään yhtä muuta hoitoa on kokeiltu, mutta se ei enää tehoa.

Lisäksi sitä käytetään aikuisille pitkälle edenneen tai etäpesäkkeisen liposarkooman (rasvasoluista alkunsa saavan syövän) hoitoon, kun muuta hoitoa on kokeiltu, mutta se ei enää tehoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät HALAVEN-valmistetta

Älä käytä HALAVEN-valmistetta

- jos olet allerginen eribuliinimesyylaatile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät HALAVEN-valmistetta:

- jos sinulla on maksaongelmia
- jos sinulla on kuumetta tai infektio
- jos sinulla esiintyy tunnottomuutta, kihelmöintiä, pisteleväää tunnetta, kosketusherkkyyttä tai lihasheikkoutta
- jos sinulla on sydänongelmia

Jos mikä tahansa näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi, joka saattaa päättää lopettaa hoidon tai pienentää annosta.

Lapset ja nuoret

Halaven-valmistetta ei suositella lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten tukikudossyöpien hoitoon, sillä vielä ei tiedetä, kuinka hyvin se toimii tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja HALAVEN

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

HALAVEN saattaa aiheuttaa vakavia syntymävaurioita eikä sitä saa käyttää, jos olet raskaana, paitsi silloin, kun sen käytön on katsottu olevan selvästi välttämätöntä ja kaikkien sinulle ja vauvalle mahdollisesti aiheutuvien riskien huolellisen harkinnan jälkeen. Miehillä HALAVEN saattaa myös aiheuttaa pysyviä hedelmällisyysongelmia tulevaisuudessa, jos he käyttävät sitä, ja heidän tulee keskustella lääkkeen käytöstä lääkärinsä kanssa ennen hoidon aloittamista. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä HALAVEN-hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

HALAVEN-valmistetta ei saa käyttää imettämisen aikana lapselle koituvan mahdollisen riskin vuoksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

HALAVEN saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä (hyvin yleinen) ja heitehuimausta (yleinen). Älä aja äläkä käytä koneita, jos tunnet itsesi väsyneeksi tai sinulla esiintyy heitehuimausta.

HALAVEN sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääke sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), vähemmän kuin 100 mg injektiopulloa kohden.

3. Miten HALAVEN-valmistetta käytetään

HALAVEN-valmisteen antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja laskimoinjektiona, jonka kesto-aika on 2-5 minuuttia. Sinulle annettavan annoksen määrä riippuu kehosi pinta-alasta (neliömetreinä ilmaistuna, m²), joka lasketaan painosi ja pituutesi perusteella. HALAVEN-valmisteen tavallinen annos on 1,23 mg/m², mutta lääkärisi saattaa muuttaa tätä annosta verikokeiden tai muiden tekijöiden perusteella. Jotta voidaan olla varmoja siitä, että koko HALAVEN-annos on annettu, on suositeltavaa antaa laskimoon keittosuolaliuosta HALAVEN-valmisteen annon jälkeen.

Miten usein sinulle annetaan HALAVEN-valmistetta?

HALAVEN annetaan tavallisesti jokaisen 21 vuorokauden hoitokuurin 1. ja 8. päivänä. Lääkärisi päättää kuinka monta hoitokuuria tarvitset. Verikokeittesi tuloksista riippuen lääkärisi saattaa katsoa, että on tarpeellista viivyttää lääkkeen antamista, kunnes verikokeiden tulokset palautuvat normaaleiksi. Lääkäri saattaa silloin myös päättää pienentää sinulle annettavaa annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos sinulla ilmenee mitä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista, lopeta HALAVEN-valmisteen ottaminen ja hakeudu heti lääkärin hoitoon:

- Kuume, johon liittyy hikkaava sydämensyke, nopea, pinnallinen hengitys, ihon kylmyys, kalpeus, kosteus tai täpläisyys ja/tai sekavuus. Nämä saattavat olla merkkejä sepsiksestä, joka on vaikea, vakava infektion aiheuttama reaktio. Sepsis on melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä 100:sta henkilöstä), ja se voi olla hengenvaarallinen ja saattaa johtaa kuolemaan.
- Hengitysvaikeudet tai kasvojen, suun, kielen tai kurkun turvotus. Nämä voivat olla merkkejä melko harvinaisesta allergisesta reaktiosta (saattaa esiintyä enintään yhdellä 100:sta henkilöstä).
- Vakavat rakkuloivat ihottumat iholla, suussa, silmissä ja sukupuolielimissä. Nämä voivat olla merkkejä Stevens-Johnsonin oireyhtymästä/toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä. Tämän

sairauden esiintyvyyksiä ei tunneta, mutta se voi olla hengenvaarallinen.

Muut häiritsevät vaikutukset:

Hyvin yleisiä häiritseviä vaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä henkilöstä) ovat:

- Valko- tai punasolujen määrän vähentyminen
- Väsymys tai heikkous
- Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli
- Tunnottomuus, kihelmöivä tai pistelevä tunne
- Kuume
- Ruokahalun puute, painonlasku
- Hengitysvaikeudet, yskä
- Nivel- ja lihas- ja selkäkipu
- Päänsärky
- Hiustenlähtö

Yleisiä häiritseviä vaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä 10:stä henkilöstä) ovat:

- Verihiutalemäärän vähentyminen (voi aiheuttaa mustelmia tai verenvuodon tyrehtymisajan pitkittymistä)
- Kuumeinen infektio, keuhkokuume, vilunväristykset
- Sydämen nopealyöntisyys, ihon punoitus
- Huimaus, heitehuimaus
- Kyynelnesteen erittymisen lisääntyminen, sidekalvotulehdus (silmän pinnan punaisuus ja kivuliaisuus), nenäverenvuoto
- Kuivuminen, suun kuivuminen, huuliherpes, suusammas, ruoansulatusvaivat, närästys, vatsakipu tai vatsan turvotus
- Pehmytkudosten turvotus, kivut (erityisesti rintakehän kipu sekä selkä- ja luukipu), lihaskouristukset tai lihasheikkous
- Suu-, hengitystie- ja virtsatieinfektiot, kipu virtsatessa
- Nenän arkuus tai vuotaminen, flunssan kaltaiset oireet, kurkkukipu
- Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, muutokset veren sokeri-, bilirubiini-, fosfaatti-, kalium- tai magnesiumipitoisuudessa
- Nukkumisvaikeudet, masennus, makuaistin muutokset
- Hengitysvaikeudet, yskä, kurkkukipu
- Ihottuma, kutina, kysiongelmat, kuiva tai punainen iho
- Liiallinen hikoilu (mukaan lukien yöhikoilu)
- Korvien soiminen
- Verihyytymät keuhkoissa
- Vyöruusu
- Ihon turvotus ja käsien ja jalkojen puutuminen

Melko harvinaisia häiritseviä vaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä 100:sta henkilöstä) ovat:

- Verihyytymät
- Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset (maksatoksisuus)
- Munuaisten vajaatoiminta, verta tai proteiinia virtsassa
- Laajalle levinnyt tulehdus keuhkoissa, mikä saattaa johtaa arpeutumiseen
- Haimatulehdus
- Suun haavaumat

Harvinaisia häiritseviä vaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä 1 000:sta henkilöstä) ovat:

- Vakava veren hyytymishäiriö, joka johtaa runsaaseen verihyytymien muodostumiseen ja sisäisiin verenvuotoihin

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. HALAVEN-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä HALAVEN sisältää

- Vaikuttava aine on eribuliini. Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää eribuliinimesylaattia, joka vastaa 0,88 mg eribuliinia. Yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää eribuliinimesylaattia, joka vastaa 1,32 mg eribuliinia.
- Muut aineet ovat vedetön etanoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi sekä mahdollisesti suolahappoa ja natriumhydroksidia hyvin pieninä määrinä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

HALAVEN on kirkas, väritön vesiliuos injektiota varten, ja se toimitetaan lasisissa injektiopulloissa, jotka sisältävät 2 ml tai 3 ml liuosta. Jokainen pakkaus sisältää joko 1 tai 6 injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Valmistaja

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Iso-Britannia.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България
Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)⁴

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

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

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

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

Ελλάδα
Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

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

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

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

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

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

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

Malta
Associated Drug C. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

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

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

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

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

Portugal
Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

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

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

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)

Κύπρος

Argiani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Eisai Europe Ltd.
Tel: +44 (0)208 600 1400

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.