

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HALAVEN 0,44 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει eribulin mesilate ισοδύναμο με 0,44 mg eribulin.

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει eribulin mesilate ισοδύναμο με 0,88 mg eribulin.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές, άχρωμο υδατικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το HALAVEN ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έχει εξελιχθεί μετά από τουλάχιστον ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα για προχωρημένη νόσο (βλ. παράγραφο 5.1). Η προηγούμενη θεραπεία πρέπει να συμπεριελάμβανε μία ανθρακυκλίνη και μία ταξάνη, τόσο στη συμπληρωματική θεραπεία όσο και στην προχωρημένη νόσο, εκτός αν οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι για αυτές τις αγωγές.

Το HALAVEN ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο λιποσάρκωμα οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία που περιείχε ανθρακυκλίνη (εκτός εάν ήταν ακατάλληλη) για προχωρημένη ή μεταστατική νόσο (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το HALAVEN πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ειδικό γιατρό πεπειραμένο στην κατάλληλη χρήση αντικαρκινικής θεραπείας. Πρέπει να χορηγείται από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του eribulin ως έτοιμο προς χρήση διάλυμα είναι 1,23 mg/m² η οποία πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά την Ημέρα 1 και 8 του κάθε κύκλου διάρκειας 21 ημερών.

Παρακαλούμε σημειώστε:

Στην ΕΕ η συνιστώμενη δόση αναφέρεται στη βάση της δραστικής ουσίας (eribulin). Ο υπολογισμός της ατομικής δόσης προς χορήγηση σε ένα ασθενή πρέπει να βασίζεται στην περιεκτικότητα του έτοιμου προς χρήση διαλύματος που περιέχει 0,44 mg/ml eribulin και τη σύσταση δόσης 1,23 mg/m². Οι συστάσεις μείωσης της δόσης που παρουσιάζονται παρακάτω παρουσιάζονται επίσης ως η δόση του eribulin προς χορήγηση που βασίζεται στην περιεκτικότητα του έτοιμου προς χρήση διαλύματος.

Στις βασικές δοκιμές, τις αντίστοιχες δημοσιεύσεις και σε ορισμένες άλλες περιοχές, π.χ. τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ελβετία, η συνιστώμενη δόση βασίζεται στη μορφή του άλατος (eribulin mesilate).

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ναυτία ή έμετο. Θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιεμετικής προφυλακτικής αγωγής που να περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή.

Καθυστερήσεις της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Η χορήγηση του HALAVEN την Ημέρα 1 ή 8 πρέπει να καθυστερήσει για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Απόλυτο αριθμό ουδετεροφύλων (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Αιμοπετάλια $< 75 \times 10^9/l$
- Βαθμού 3 ή 4 μη αιματολογικές τοξικότητες.

Μείωση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Συστάσεις μείωσης της δόσης για επαναθεραπεία επιδεικνύονται στον παρακάτω πίνακα.

Συστάσεις μείωσης της δόσης

Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από προηγούμενη χορήγηση HALAVEN	Συνιστώμενη δόση του eribulin
Αιματολογική:	
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ διάρκειας μεγαλύτερης από 7 ημέρες	0,97 mg/m ²
Ουδετεροπενία με ANC $< 1 \times 10^9/l$ που περιπλέκεται από πυρετό ή λοίμωξη	
Θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων $< 25 \times 10^9/l$	
Θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$ που περιπλέκεται από αιμορραγία ή που απαιτεί μετάγγιση αίματος ή αιμοπεταλίων	
Μη αιματολογική:	
Οποιαδήποτε Βαθμού 3 ή 4 κατά τον προηγούμενο κύκλο	
Επανεμφάνιση τυχόν αιματολογικών ή μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως προσδιορίζεται ανωτέρω	
Παρά τη μείωση σε 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Παρά τη μείωση σε 0,62 mg/m ²	Εξετάστε διακοπή της θεραπείας

Η δόση του eribulin δεν θα πρέπει να αυξάνεται κλιμακωτά εκ νέου μετά τη μείωσή της.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Μείωση της ηπατικής λειτουργίας λόγω των μεταστάσεων

Η συνιστώμενη δόση του eribulin σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) είναι 0,97 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά την Ημέρα 1 και 8 ενός κύκλου διάρκειας 21 ημερών. Η συνιστώμενη δόση του eribulin σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) είναι 0,62 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά την Ημέρα 1 και 8 ενός κύκλου διάρκειας 21 ημερών.

Η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) δεν έχει μελετηθεί αλλά αναμένεται ότι μια εντονότερη μείωση της δόσης είναι απαραίτητη εάν το eribulin χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Μείωση της ηπατικής λειτουργίας λόγω της κίρρωσης

Αυτή η ομάδα ασθενών δεν έχει μελετηθεί. Οι παραπάνω δόσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ήπια και μέτρια δυσλειτουργία αλλά συνιστάται στενή παρακολούθηση καθώς οι δόσεις μπορεί να χρειαστούν αναπροσαρμογή.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ορισμένοι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή μείωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης $< 50 \text{ ml/min}$) μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση του eribulin και μπορεί να χρειαστούν μείωση της δόσης. Για όλους τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται προσοχή και στενή παρακολούθηση ασφάλειας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν συνιστώνται ειδικές δοσολογικές προσαρμογές βάσει της ηλικίας του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του HALAVEN σε παιδιά και εφήβους για την ένδειξη του καρκίνου του μαστού.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του HALAVEN στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του σαρκώματος μαλακών μορίων (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Το HALAVEN προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η δόση μπορεί να αραιωθεί σε έως και 100 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Δεν πρέπει να αραιώνεται σε διάλυμα προς έγχυση γλυκόζης 5%. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. Πριν από τη χορήγηση θα πρέπει να διασφαλίζεται καλή περιφερική φλεβική προσπέλαση ή μια ανοιχτή κεντρική γραμμή. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι το eribulin mesilate είναι φλυκταινογόνο ή ερεθιστικό. Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική. Για πληροφορίες σχετικά με το χειρισμό των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Θηλασμός

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογία

Η μυελοκαταστολή είναι δόσοεξαρτώμενη και εκδηλώνεται κυρίως ως ουδετεροπενία (παράγραφος 4.8). Σε όλους τους ασθενείς πριν από κάθε δόση του eribulin θα πρέπει να διενεργείται παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος. Η θεραπεία με eribulin θα πρέπει να ξεκινά μόνο σε ασθενείς με τιμές ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και τιμές αιμοπεταλίων $> 100 \times 10^9/l$.

Εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίστηκε στο $< 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με eribulin. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία, σοβαρή ουδετεροπενία ή θρομβοπενία πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με τις συστάσεις στην παράγραφο 4.2.

Ασθενείς με αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $> 3 \times$ το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 και εμπύρετης ουδετεροπενίας. Παρόλο που τα στοιχεία είναι περιορισμένα, οι ασθενείς με χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ ULN έχουν επίσης υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 και εμπύρετης ουδετεροπενίας.

Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά εμπύρετης ουδετεροπενίας, ουδετεροπενικής σηψαιμίας, σηψαιμίας και σηπτικής καταπληξίας.

Η σοβαρή ουδετεροπενία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση του παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) ή ισοδύναμου κατά την κρίση του γιατρού σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές (βλ. παράγραφο 5.1).

Περιφερική νευροπάθεια

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία κινητικής και αισθητικής περιφερικής νευροπάθειας. Η ανάπτυξη σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί καθυστέρηση ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Στις κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια Βαθμού μεγαλύτερου από 2 αποκλείστηκαν. Ωστόσο, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια Βαθμού 1 ή 2 δεν ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν νέα συμπτώματα ή συμπτώματα επιδείνωσης από εκείνους που συμμετείχαν στη μελέτη χωρίς τη νόσο.

Παράταση του διαστήματος QT

Σε μία μη ελεγχόμενη, ανοικτή μελέτη ΗΚΓ/τος σε 26 ασθενείς, παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT την Ημέρα 8, ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του eribulin, με καμία παρατηρηθείσα παράταση του διαστήματος QT την Ημέρα 1. Συνιστάται παρακολούθηση ΗΚΓ/τος εάν η θεραπεία ξεκινά σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες, ή ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, συμπεριλαμβανομένων των αντιαρρυθμικών κατηγορίας Ia και III και ανωμαλίες ηλεκτρολυτών. Η υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία ή η υπομαγνησισαιμία θα πρέπει να διορθωθούν πριν την έναρξη της θεραπείας με HALAVEN και οι ηλεκτρολύτες αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το eribulin θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT διαστήματος.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μικρές ποσότητες αιθανόλης (αλκοόλη), λιγότερο από 100 mg ανά δόση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το eribulin απεκκρίνεται κυρίως (έως και 70%) με χολική απέκκριση. Ο πρωτεϊνικός μεταφορέας που συμμετέχει σε αυτήν τη διαδικασία είναι άγνωστος. Το eribulin δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP), των οργανικών ανιόντων (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), των πρωτεϊνών ανθεκτικών σε πολλά φάρμακα (MRP2, MRP4) και της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP).

Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου με αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4. Η έκθεση του eribulin (AUC και C_{max}) παρέμεινε ανεπηρέαστη από την κετοконаζόλη, έναν αναστολέα του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp), και τη ριφαμπικίνη, έναν επαγωγέα του CYP3A4.

Επιδράσεις του eribulin στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Τα δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι το eribulin αποτελεί έναν ήπιο αναστολέα του σημαντικού ενζύμου μεταβολισμού των φαρμάκων CYP3A4. Δεδομένα *in vivo* δεν είναι διαθέσιμα. Η συγχορήγηση με ουσίες που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος κι οι οποίες αποβάλλονται κυρίως μέσω μεταβολισμού από το CYP3A4 (π.χ. αλφαιντανίλη, κυκλοσπορίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το eribulin δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1 στις σχετικές κλινικές συγκεντρώσεις.

Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, το eribulin δεν ανέστειλε τη μεσολαβούμενη μέσω μεταφορέα δραστηριότητα των BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 και OATP1B3.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του eribulin σε έγκυο γυναίκα. Το eribulin είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο σε αρουραίους. Το HALAVEN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς αναγκαίο και μετά από μια προσεκτική εξέταση των αναγκών της μητέρας και του κινδύνου για το έμβρυο.

Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να συνιστάται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν HALAVEN και πρέπει να χρησιμοποιούν άκρως αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HALAVEN και για 7 μήνες μετά τη θεραπεία.

Στους άνδρες με γυναίκες συντρόφους αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να συνιστάται να μην κάνουν παιδιά ενώ λαμβάνουν HALAVEN και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HALAVEN και για 4 μήνες μετά τη θεραπεία.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το eribulin/ οι μεταβολίτες απεκκρίνεται (-ονται) στο ανθρώπινο ή το ζωικό μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/ βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί και συνεπώς το HALAVEN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Τοξικότητα των όρχεων έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους και σκύλους (βλ. παράγραφο 5.3). Οι άρρενες ασθενείς πρέπει να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με τη συντήρηση του σπέρματος πριν από τη θεραπεία λόγω της πιθανότητας μόνιμης στειρότητας μετά από τη θεραπεία με HALAVEN.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το HALAVEN μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση και ζάλη που μπορεί να οδηγήσουν σε μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα εάν νιώθουν κουρασμένοι ή ζαλισμένοι.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικά με το HALAVEN είναι η καταστολή του μυελού των οστών η οποία εκδηλώνεται ως ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία με συνοδούς λοιμώξεις. Αναφέρθηκε επίσης η νέα εκδήλωση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας περιφερικής νευροπάθειας. Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν αναφερθεί κι οι γαστρεντερικές τοξικότητες που εκδηλώνονται ως ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα και στοματίτιδα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την κόπωση, την αλωπεκία, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα, τη σηψαιμία και το σύνδρομο μυοσκελετικού άλγους.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Εκτός και εάν αναφέρεται διαφορετικά, ο πίνακας δείχνει τα ποσοστά επίπτωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και σάρκωμα μαλακών μορίων που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση σε μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Εντός κάθε κατηγοριοποίησης συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά μειωμένης συχνότητας. Όπου οι αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκαν, παρατίθενται η πραγματική συνολική συχνότητα και η συχνότητα των αντιδράσεων Βαθμού 3 ή 4.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες – όλοι οι Βαθμοί			
	Πολύ συχνές (Συχνότητα %)	Συχνές (Συχνότητα %)	Όχι συχνές (Συχνότητα %)	Σπάνιες ή μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Ουρολοίμωξη (8,5%) (B3/4: 0,7%) Πνευμονία (1,6%) (B3/4: 1,0%) Καντιντίαση του στόματος Στοματικός έρπης Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ΡΙνοφαρυγγίτιδα Ρινίτιδα Έρπης ζωστήρας	Σηψαιμία (0,5%) (B3/4: 0,5%) ^a Ουδετεροπενική σηψαιμία (0,2%) (B3/4: 0,2%) ^a Σηπτική καταπληξία (0,2%) (B3/4: 0,2%) ^a	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (53,6%) (B3/4: 46,0%) Λευκοπενία (27,9%) (B3/4: 17,0%) Αναιμία (21,8%) (B3/4: 3,0%)	Λεμφοπενία (5,7%) (B3/4: 2,1%) Εμπύρετη ουδετεροπενία (4,5%) (B3/4: 4,4%) ^a Θρομβοπενία (4,2%) (B3/4: 0,7%)		*Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ^β
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη (22,5%) (B3/4: 0,7%) ^δ	Υποκαλιαιμία (6,8%) (B3/4: 2,0%) Υπομαγνησιαίμια (2,8%) (B3/4: 0,3%) Αφυδάτωση (2,8%) (B3/4: 0,5%) ^δ Υπεργλυκαιμία Υποφωσφαταιμία Υπασβεστιαίμια		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία Κατάθλιψη		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια ^γ (35,9%) (B3/4: 7,3%) Κεφαλαλγία (17,5%) (B3/4: 0,7%)	Δυσγευσία Ζάλη (9,0%) (B3/4: 0,4%) ^δ Υπαισθησία Λήθαργος Νευροτοξικότητα		
Διαταραχές του οφθαλμού		Αυξημένη δακρύρροια (5,8%) (B3/4: 0,1%) ^δ Επιπεφυκίτιδα		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Τίγγος Εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία		
Αγγειακές διαταραχές		Εξάψεις Πνευμονική εμβολή (1,3%) (B3/4: 1,1%) ^a	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Δύσπνοια (15,2%) ^a (B3/4: 3,5%) ^a Βήχας (15,0%) (B3/4: 0,5%) ^δ	Στοματοφαρυγγικό άλγος Επίσταξη Ρινόρροια	Διάμεση πνευμονοπάθεια (0,2%) (B3/4: 0,1%)	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες – όλοι οι Βαθμοί			
	Πολύ συχνές (Συχνότητα %)	Συχνές (Συχνότητα %)	Όχι συχνές (Συχνότητα %)	Σπάνιες ή μη γνωστές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία (35,7%) (B3/4: 1,1%) ^δ Δυσκοιλιότητα (22,3%) (B3/4: 0,7%) ^δ Διάρροια (18,7%) (B3/4: 0,8%) Έμετος (18,1%) (B3/4: 1,0%)	Κοιλιακό άλγος Στοματίτιδα (11,1%) (B3/4: 1,0%) ^δ Ξηροστομία Δυσπεψία (6,5%) (B3/4: 0,3%) ^δ Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Διάταση της κοιλίας	Εξέλκωση του στόματος Παγκρεατίτιδα	
Ηπατοχολικές διαταραχές		Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (7,7%) (B3/4: 1,4%) ^δ Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (7,6%) (B3/4: 1,9%) ^δ Αυξημένη γάμμα γλουταμυλτρανσφεράση (1,7%) (B3/4: 0,9%) ^δ Υπερχολερυθριναιμία (1,4%) (B3/4: 0,4%)	Ηπατοτοξικότητα (0,8%) (B3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα (4,9%) (G3/4: 0,1%) Κνησμός (3,9%) (B3/4: 0,1%) ^δ Διαταραχή όνυχα Νυχτερινοί ιδρώτες Ξηροδερμία Ερύθημα Υπερίδρωση Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^δ	Αγγειοοίδημα	**Σύνδρομο Stevens- Johnson/ Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^β
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία και μυαλγία (20,4%) (B3/4: 1,0%) Οσφυαλγία (12,8%) (B3/4: 1,5%) Πόνος των άκρων (10,0%) (B3/4: 0,7%) ^δ	Οστικό άλγος (6,7%) (B3/4: 1,2%) Μυϊκοί σπασμοί (5,3%) (B3/4: 0,1%) ^δ Μυοσκελετικό άλγος Μυοσκελετικό άλγος του θώρακα Μυϊκή αδυναμία		
Διαταραχές των νεφρών και των συροφόρων οδών		Δυσουρία	Αιματουρία Πρωτεϊνουρία Νεφρική ανεπάρκεια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση/Εξασθένιση (53,2%) (B3/4: 7,7%) Πυρεξία (21,8%) (B3/4: 0,7%)	Φλεγμονή Βλεννογόνου (6,4%) (B3/4: 0,9%) ^δ Περιφερικό Οίδημα Άλγος Ρίγη Θωρακικό άλγος Γριπώδης συνδρομή		
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένο σωματικό βάρος (11,4%) (B3/4: 0,4%) ^δ			

^α Περιλαμβάνει συμβάντα Βαθμού 5.

^β Από αυθόρμητες αναφορές

- ^γ Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της περιφερικής νευροπάθειας, της κινητικής περιφερικής νευροπάθειας, της πολυνευροπάθειας, της παραισθησίας, της περιφερικής αισθητηριακής νευροπάθειας, της αισθητικοκινητικής περιφερικής νευροπάθειας και της απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας
- ^δ Κανένα συμβάν Βαθμού 4.
- ^{*} Σπάνιες
- ^{**} Μη γνωστή συχνότητα

Συνολικά, τα προφίλ ασφάλειας σε πληθυσμούς ασθενών με καρκίνο του μαστού και σάρκωμα μαλακών μορίων ήταν παρόμοια.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουδετεροπενία

Η ουδετεροπενία που παρατηρήθηκε ήταν αναστρέψιμη και μη αθροιστική, ο μέσος χρόνος για το ναδίρ ήταν 13 ημέρες και ο μέσος χρόνος ανάκαμψης από σοβαρή ουδετεροπενία ($< 0,5 \times 10^9/l$) ήταν 8 ημέρες.

Αριθμοί ουδετεροφίλων $< 0,5 \times 10^9/l$ που διαρκούν για περισσότερο από 7 ημέρες παρουσιάστηκαν στο 13% των ασθενών με καρκίνο του μαστού που έλαβαν θεραπεία με eribulin στη μελέτη EMBRACE.

Ουδετεροπενία αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη θεραπεία (TEAE) σε 151/404 (37,4% για όλους τους βαθμούς) στον πληθυσμό του σαρκώματος, σε σύγκριση με 902/1.559 (57,9% για όλους τους βαθμούς) στον πληθυσμό του καρκίνου του μαστού. Οι συχνότητες των συνδυασμένων ομαδοποιημένων TEAE και των διαταραχών ουδετεροφίλων σε εργαστηριακές εξετάσεις ήταν 307/404 (76,0%) και 1.314/1.559 (84,3%), αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 12,0 εβδομάδες για ασθενείς με σάρκωμα και 15,9 εβδομάδες για ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά εμπύρετης ουδετεροπενίας, ουδετεροπενικής σηψαιμίας, σηψαιμίας και σηπτικής καταπληξίας. Εκ των 1.963 ασθενών με καρκίνο του μαστού και σάρκωμα μαλακών μορίων που έλαβαν eribulin στη συνιστώμενη δόση σε κλινικές δοκιμές, υπήρξε ένα θανατηφόρο συμβάν τόσο για την ουδετεροπενική σηψαιμία (0,1%) όσο και την εμπύρετη ουδετεροπενία (0,1%). Επιπλέον, υπήρξαν 3 θανατηφόρα συμβάντα σηψαιμίας (0,2%) και ένα σηπτικής καταπληξίας (0,1%).

Η σοβαρή ουδετεροπενία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση του G-CSF ή ισοδύναμου κατά την κρίση του γιατρού σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Το 18% και το 13% των ασθενών υπό αγωγή με eribulin έλαβαν G-CSF σε δύο φάσης 3 μελέτες καρκίνου του μαστού (Μελέτες 305 και 301, αντίστοιχα). Στη φάσης 3 μελέτη σαρκώματος (Μελέτη 309), το 26% των ασθενών υπό αγωγή με eribulin έλαβε G-CSF.

Η ουδετεροπενία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό $< 1\%$ των ασθενών που λάμβαναν eribulin.

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, συνήθως σε συνδυασμό με ουδετεροπενία και/ή σηψαιμία.

Περιφερική νευροπάθεια

Στους 1.559 ασθενείς με καρκίνο του μαστού η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, που είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας με eribulin, ήταν η περιφερική νευροπάθεια (3,4%). Ο διάμεσος χρόνος για την περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 2 ήταν 12,6 εβδομάδες (μετά από 4 κύκλους). Εκ των 404 ασθενών με σάρκωμα, 2 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με eribulin λόγω περιφερικής νευροπάθειας. Ο διάμεσος χρόνος για την περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 2 ήταν 18,4 εβδομάδες.

Ανάπτυξη περιφερικής νευροπάθειας Βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκε στο 7,4% των ασθενών με καρκίνο του μαστού και το 3,5% των ασθενών με σάρκωμα. Στις κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια ήταν το ίδιο πιθανό να αναπτύξουν νέα συμπτώματα ή συμπτώματα επιδείνωσης με εκείνους που συμμετείχαν στη μελέτη χωρίς τη νόσο.

Στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού με προϋπάρχουσα περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 1 ή 2 η συχνότητα εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας Βαθμού 3 η οποία εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 14%.

Ηπατοτοξικότητα

Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων έχουν αναφερθεί κατά την έναρξη της θεραπείας με eribulin σε ορισμένους ασθενείς με φυσιολογικά/μη φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα πριν από τη θεραπεία με eribulin. Στην πλειοψηφία των εν λόγω ασθενών η αύξηση αυτή εμφανίστηκε σε πρώιμο στάδιο της θεραπείας με eribulin στους κύκλους 1 – 2 και παρόλο που θεωρείτο ότι επρόκειτο για ένα φαινόμενο προσαρμογής του ήπατος στη θεραπεία με eribulin κι όχι για ένα σημείο σημαντικής τοξικότητας του, στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών έχει αναφερθεί κι ηπατοτοξικότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στις μελέτες 1.559 ασθενών με καρκίνο του μαστού που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση eribulin, 283 ασθενείς (18,2%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Στον πληθυσμό 404 ασθενών με σάρκωμα, 90 ασθενείς (22,3%) που έλαβαν θεραπεία με eribulin ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Το προφίλ ασφαλείας του eribulin σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) ήταν παρόμοιο με εκείνο των ασθενών ηλικίας <65 ετών, εκτός από την εξασθένηση/κόπωση που παρουσίασαν αυξητική τάση με την ηλικία. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τον πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ALT ή AST $> 3 \times \text{ULN}$ παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 και εμπύρετης ουδετεροπενίας. Παρόλο που τα στοιχεία είναι περιορισμένα, οι ασθενείς με χολερυθρίνη $> 1,5 \times \text{ULN}$ έχουν επίσης υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 και εμπύρετης ουδετεροπενίας (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Διεξήχθησαν τρεις ανοιχτές μελέτες, οι Μελέτες 113, 213 και 223, σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς ή υποτροπιάζοντες συμπαγείς όγκους και λεμφώματα, εξαιρουμένων όμως των όγκων κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ παράγραφο 5.1).

Η ασφάλεια της μονοθεραπείας με eribulin αξιολογήθηκε σε 43 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν έως και $1,58 \text{ mg/m}^2$ τις Ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών (Μελέτες 113 και 223). Η ασφάλεια του eribulin σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη αξιολογήθηκε επίσης σε 40 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν eribulin $1,23 \text{ mg/m}^2$ τις Ημέρες 1 και 8 και ιρινοτεκάνη 20 ή 40 mg/m^2 τις Ημέρες 1 έως 5 ενός κύκλου 21 ημερών ή 100 ή 125 mg/m^2 τις Ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών (Μελέτη 213).

Στη Μελέτη 113 (Φάση 1), οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, αναιμία και μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων.

Στη Μελέτη 213 (Φάση 1/2), οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν ουδετεροπενία (Φάση 1) και διάρροια και μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων (Φάση 2).

Στη Μελέτη 223 (Φάση 2), οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων, αναιμία και μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων.

Το προφίλ ασφαλείας του eribulin ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με υδροχλωρική ιρινοτεκάνη σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφαλείας και των δύο φαρμάκων στον ενήλικο πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ένα περιστατικό υπερδοσολογίας ο ασθενής έλαβε ακούσια 7,6 mg eribulin (περίπου 4 φορές περισσότερο από την προγραμματισμένη δόση) και επακόλουθα ανέπτυξε μια αντίδραση υπερευαισθησίας (Βαθμού 3) την Ημέρα 3 και ουδετεροπενία (Βαθμού 3) την Ημέρα 7. Και οι δύο ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με υποστηρικτική φροντίδα.

Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με eribulin. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η διαχείριση της υπερδοσολογίας πρέπει να περιλαμβάνει υποστηρικτικές ιατρικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των κλινικών εκδηλώσεων που παρουσιάζονται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντineοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX41

Το eribulin mesilate είναι ένας αναστολέας της δυναμικής ισορροπίας των μικροσωληνίσκων που ανήκει στην κατηγορία των αντineοπλασματικών παραγόντων του halichondrin. Είναι ένα δομικά απλουστευμένο συνθετικό ανάλογο του halichondrin B, ενός φυσικού προϊόντος που απομονώθηκε από το θαλάσσιο σπόγγο *Halichondria okadai*.

Το eribulin αναστέλλει τη φάση ανάπτυξης των μικροσωληνίσκων, χωρίς να επηρεάζει τη φάση της βράχυνσης, και δεσμεύει την τουμπουλίνη σε μη παραγωγικά συσσωματώματα. Το eribulin ασκεί τις επιδράσεις του μέσω ενός αντιμιτωτικού μηχανισμού που βασίζεται στην τουμπουλίνη ο οποίος οδηγεί σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου στην φάση G₂/M, σε διαταραχή των μιτωτικών ατράκτων και τελικά σε αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο μετά από παρατεταμένη και μη αναστρέψιμη μιτωτική παρεμπόδιση.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Καρκίνος του μαστού

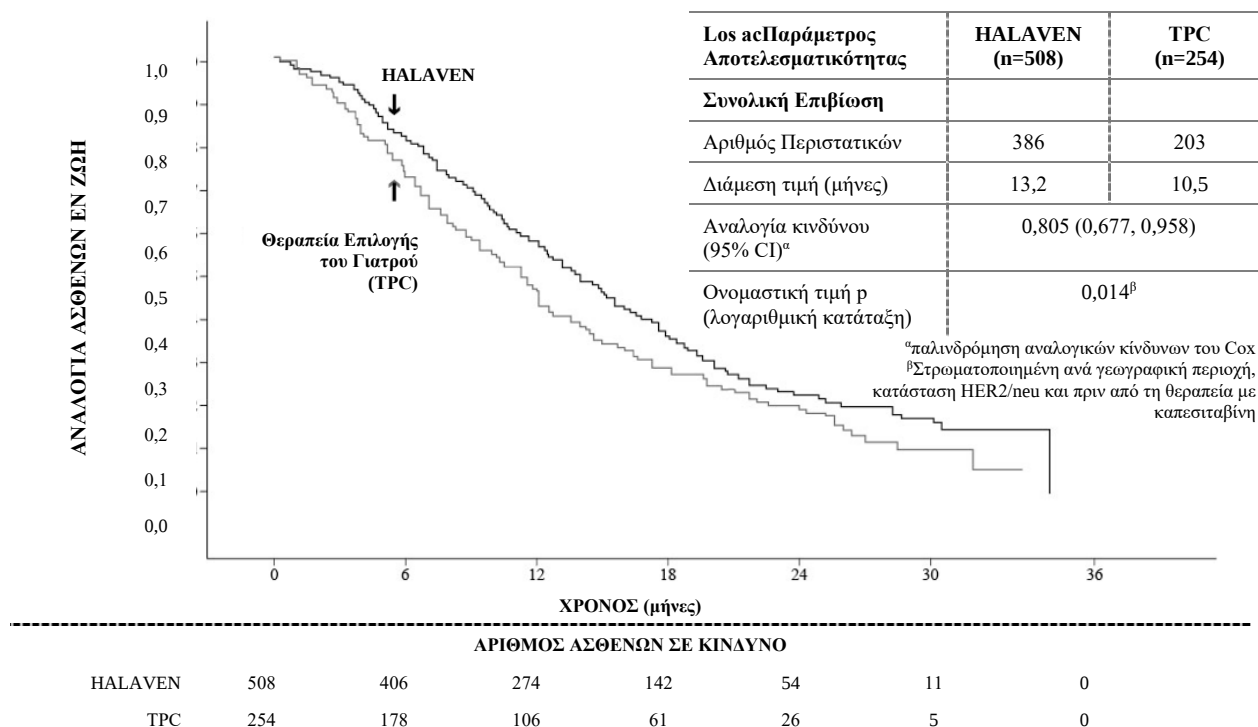
Η αποτελεσματικότητα του HALAVEN στον καρκίνο του μαστού υποστηρίζεται κυρίως από δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες Φάσης 3.

Οι 762 ασθενείς, στη βασική μελέτη Φάσης 3 EMBRACE (Μελέτη 305), είχαν τοπικώς υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού και είχαν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον δύο έως και κατά μέγιστο πέντε χημειοθεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης μίας ανθρακυκλίνης και μίας ταξάνης (εκτός σε περίπτωση αντένδειξης). Η νόσος θα πρέπει να είχε εξελιχθεί εντός 6 μηνών από το τελευταίο χημειοθεραπευτικό σχήμα των ασθενών. Η κατάσταση HER2 των ασθενών ήταν: 16,1% θετική, 74,2% αρνητική και 9,7% άγνωστη, ενώ στο 18,9% των ασθενών ήταν τριπλά αρνητική. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε θεραπεία με HALAVEN ή θεραπεία επιλογής του γιατρού (TPC), που συνίστατο σε 97% χημειοθεραπεία (26% βινορελβίνη, 18% γεμισιταβίνη, 18% καπεσιταβίνη, 16% ταξάνη, 9% ανθρακυκλίνη, 10% άλλη χημειοθεραπεία), ή 3% ορμονική θεραπεία.

Η μελέτη πέτυχε το κύριο τελικό σημείο της με αποτέλεσμα συνολικής επιβίωσης (OS) που ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερο στην ομάδα eribulin σε σύγκριση με την ομάδα TPC στο 55% των περιστατικών.

Αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε με μια ενημερωμένη ανάλυση συνολικής επιβίωσης που διεξήχθη στο 77% των περιστατικών.

Μελέτη 305- Ενημερωμένη Συνολική Επιβίωση (στον πληθυσμό ITT)



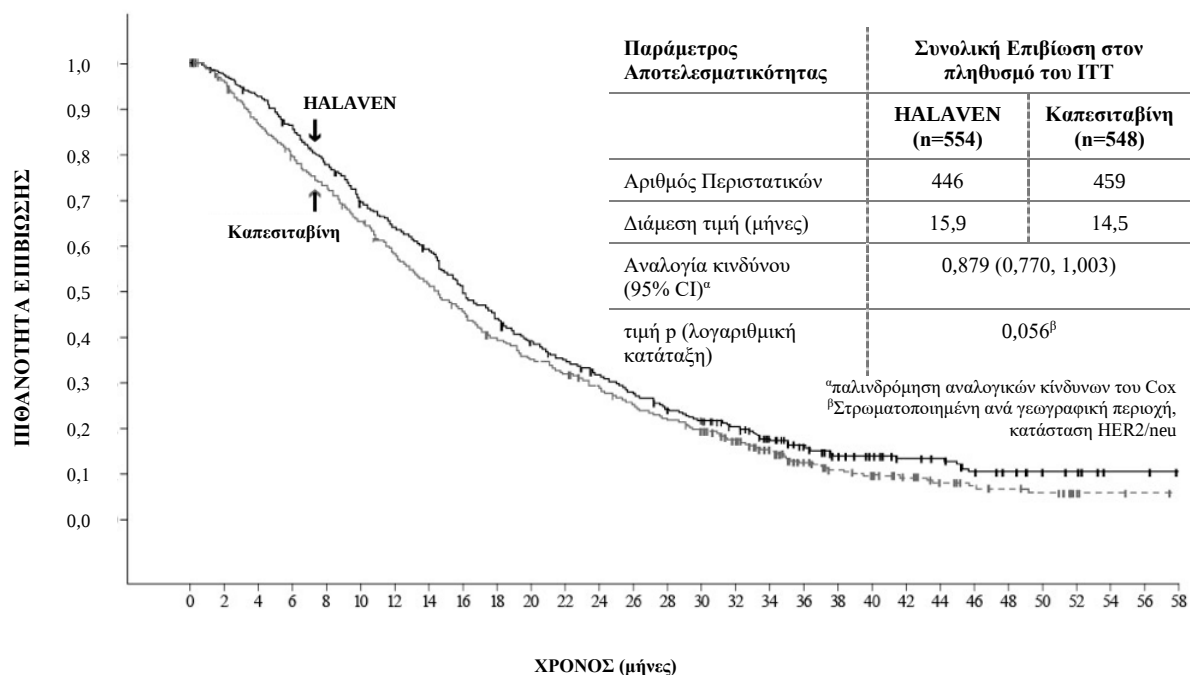
Κατά την ανεξάρτητη αξιολόγηση, η διάμεση τιμή επιβίωσης ελεύθερης επιδείνωσης (PFS) ήταν 3,7 μήνες για το eribulin συγκριτικά με 2,2 μήνες του σκέλους TPC (αναλογία κινδύνου HR 0,865, 95% CI: 0,714, 1,048, $p=0,137$). Στους ανταποκρινόμενους αξιολογήσιμους ασθενείς, ο αντικειμενικός βαθμός ανταπόκρισης σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST ήταν 12,2% (95% CI: 9,4%, 15,5%) κατά την ανεξάρτητη αξιολόγηση του σκέλους eribulin συγκριτικά με το 4,7% (95% CI: 2,3%, 8,4%) του σκέλους TPC.

Η θετική επίδραση στη συνολική επιβίωση (OS) παρατηρήθηκε τόσο στις ανταποκρινόμενες στην ταξάνη ομάδες ασθενών όσο και τις μη ανταποκρινόμενες στην ταξάνη ομάδες ασθενών. Στην ενημέρωση του OS, η αναλογία κινδύνου (HR) για την ομάδα του eribulin έναντι της ομάδας TPC ήταν κατά 0,90 (95% CI 0,71, 1,14) μεγαλύτερη για τους ανταποκρινόμενους στην ταξάνη ασθενείς και κατά 0,73 (95% CI: 0,56, 0,96) για τους μη ανταποκρινόμενους στην ταξάνη ασθενείς.

Η θετική επίδραση στο OS παρατηρήθηκε τόσο στην ομάδα ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία με καπεσιταβίνη όσο και στην ομάδα ασθενών με προηγούμενη θεραπεία με καπεσιταβίνη. Η ανάλυση του ενημερωμένου OS υπέδειξε όφελος επιβίωσης για την ομάδα του eribulin σε σύγκριση με την ομάδα TPC τόσο στους ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με καπεσιταβίνη με HR 0,787 (95% CI 0,645, 0,961), όσο και για τους ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με καπεσιταβίνη με ένα αντίστοιχο HR 0,865 (95% CI 0,606, 1,233).

Η δεύτερη μελέτη Φάσης 3 σε προηγούμενης γραμμής μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η μελέτη 301, ήταν μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη σε ασθενείς ($n=1.102$) με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού για την εξέταση της αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με HALAVEN συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη αναφορικά με το OS και το PFS ως δεύτερο κύριο τελικό σημείο. Οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως κατά μέγιστο τρία χημειοθεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης μίας ανθρακυκλίνης και μίας ταξάνης και κατά μέγιστο δύο για προχωρημένη νόσο, ενώ το ποσοστό εκείνων που είχαν λάβει προηγουμένως 0, 1 ή 2 χημειοθεραπείες για μεταστατικό καρκίνο του μαστού ήταν 20,0%, 52,0% ή 27,2% αντίστοιχα. Η κατάσταση HER2 των ασθενών ήταν: 15,3% θετική, 68,5% αρνητική και 16,2% άγνωστη, ενώ στο 25,8% των ασθενών ήταν τριπλά αρνητική.

Μελέτη 301- Συνολική Επιβίωση (στον πληθυσμό ITT)



ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ

HALAVEN	554	530	505	464	423	378	349	320	268	243	214	193	173	151	133	119	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0
Καπεσιταβίνη	548	513	466	426	391	352	308	277	242	214	191	175	155	135	122	108	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0

Η αξιολόγηση της ανάλυσης της επιβίωσης ελεύθερης νόσου από ανεξάρτητο παράγοντα ήταν παρόμοια ανάμεσα στο eribulin και την καπεσιταβίνη με διάμεσες τιμές της τάξεως των 4,1 μηνών έναντι 4,2 μηνών (αναλογία κινδύνου HR 1,08%, [95% CI: 0,932, 1,250]) αντίστοιχα. Η αξιολόγηση του αντικειμενικού βαθμού ανταπόκρισης από ανεξάρτητο παράγοντα ήταν επίσης παρόμοια ανάμεσα στο eribulin και την καπεσιταβίνη, 11,0% (95% CI: 8,5, 13,9) στην ομάδα του eribulin και 11,5% (95% CI: 8,9, 14,5) στην ομάδα της καπεσιταβίνης.

Η συνολική επιβίωση στους ασθενείς αρνητικής HER2 και τους ασθενείς θετικής HER2 στις ομάδες του eribulin και τις ομάδες ελέγχου στη μελέτη 305 και τη μελέτη 302 παρουσιάζονται παρακάτω:

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη 305 Ενημερωμένη Ανάλυση Συνολικής Επιβίωσης στον πληθυσμό του ITT			
	HER2 Αρνητική		HER2 Θετική	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Αριθμός Περιστατικών	285	151	66	37
Διάμεσοι μήνες	13,4	10,5	11,8	8,9
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
τιμή p (λογαριθμική κατάταξη)	0,106		0,015	

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη 301 Συνολική Επιβίωση στον πληθυσμό του ITT			
	HER2 Αρνητική		HER2 Θετική	
	HALAVEN (n = 375)	Καπεσιταβίνη (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Καπεσιταβίνη (n = 83)
Αριθμός Περιστατικών	296	316	73	73
Διάρκεση μήνες	15,9	13,5	14,3	17,1
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
τιμή p (λογαριθμική κατάταξη)	0,030		0,837	

Σημείωση: Η ταυτόχρονη θεραπεία αντι-HER2 δεν συμπεριλήφθηκε στη Μελέτη 305 και τη Μελέτη 301.

Λιποσάρκωμα

Η αποτελεσματικότητα του eribulin σε λιποσάρκωμα υποστηρίζεται από τη βασική Φάσης 3 μελέτη σαρκώματος (Μελέτη 309). Οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη (n=452) είχαν τοπικώς υποτροπιάζον, ανεγχείρητο ή/και μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων ενός εκ των δύο υποτύπων – λειομυοσάρκωμα ή λιποσάρκωμα. Οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα, ένα εκ των οποίων έπρεπε να ήταν μια ανθρακυκλίνη (εκτός εάν αντενδεικνυόταν).

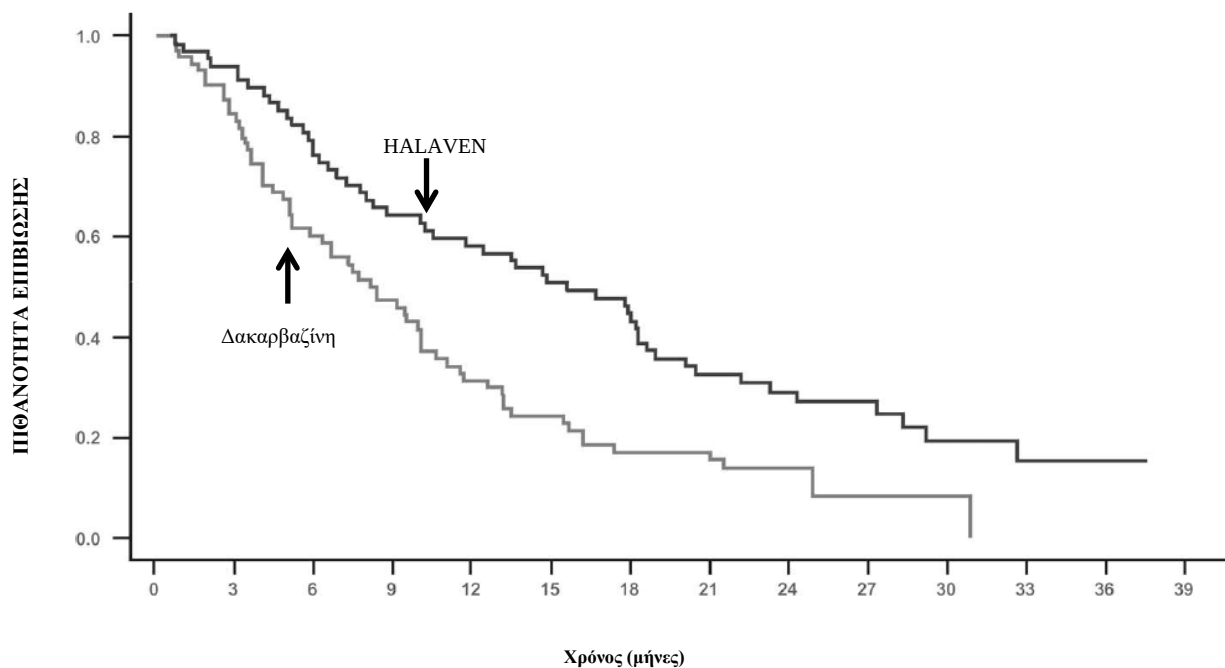
Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου εντός 6 μηνών από το τελευταίο χημειοθεραπευτικό σχήμα τους. Τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε eribulin 1,23 mg/m² την ημέρα 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών ή δακαρβαζίνη 850 mg/m², 1.000 mg/m² ή 1.200 mg/m² (δόση που καθορίστηκε από τον ερευνητή πριν την τυχαιοποίηση), κάθε 21 ημέρες.

Στη Μελέτη 309, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στο OS σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του eribulin σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου. Αυτό μεταφράστηκε σε βελτίωση 2 μηνών στο διάμεσο OS (13,5 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με eribulin έναντι 11,5 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δακαρβαζίνη). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ή συνολικής ανταπόκρισης μεταξύ των σκελών θεραπείας στον συνολικό πληθυσμό.

Οι επιδράσεις της θεραπείας με eribulin περιορίστηκαν σε ασθενείς με λιποσάρκωμα (45% αποδιαφοροποιημένο, 37% μυξοειδές/από στρογγυλοκύτταρα και 18% πλειόμορφο στη Μελέτη 309) βάσει προσχεδιασμένων αναλύσεων υποομάδων των OS και PFS. Δεν υπήρξε διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ eribulin και δακαρβαζίνης σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό λειομυοσάρκωμα.

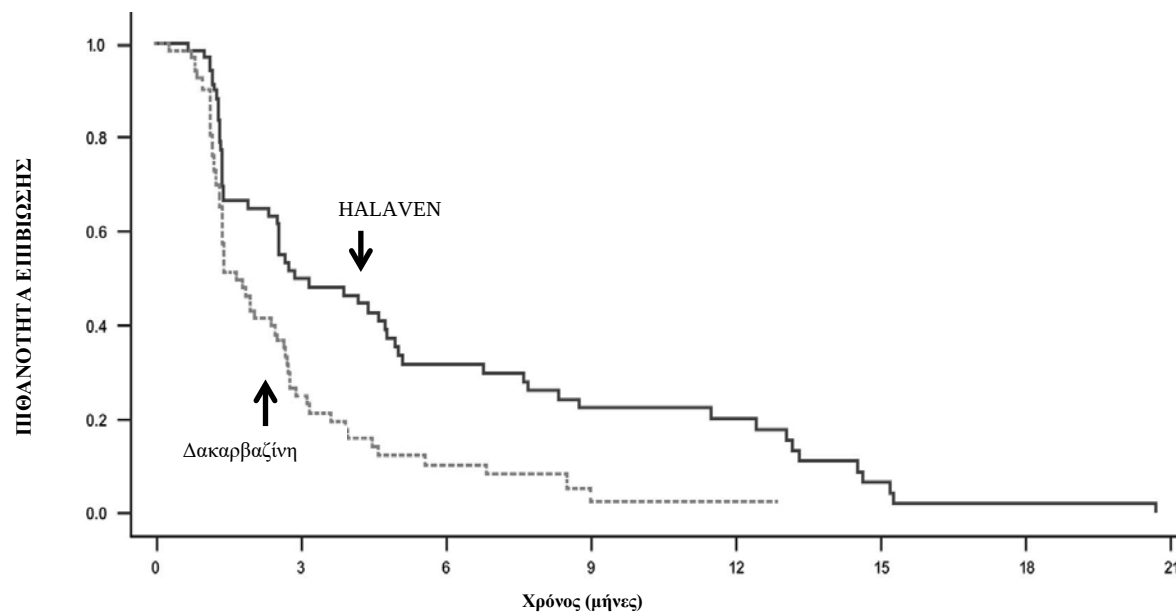
	Μελέτη 309 Υποομάδα λιποσαρκώματος		Μελέτη 309 Υποομάδα λειομυοσαρκώματος		Μελέτη 309 Πληθυσμός ITT	
	HALAVEN (n=71)	Δακαρβαζίνη (n=72)	HALAVEN (n=157)	Δακαρβαζίν η (n=152)	HALAVEN (n=228)	Δακαρβαζίνη (n=224)
Συνολική επιβίωση						
Αριθμός Περιστατικών	52	63	124	118	176	181
Διάμεσοι μήνες	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Ονομαστική τιμή p	0,0006		0,5730		0,0169	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου						
Αριθμός Περιστατικών	57	59	140	129	197	188
Διάμεσοι μήνες	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Ονομαστική τιμή p	0,0015		0,5848		0,2287	

Μελέτη 309 – Συνολική Επιβίωση στην Υποομάδα Λιποσαρκώματος



ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ:														
HALAVEN	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Δακαρβαζίνη	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Μελέτη 309 – Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της νόσου στην Υποομάδα Λιποσαρκώματος



ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ:								
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0
Δακαρβαζίνη	72	15	5	2	1	0	0	0

Παιδιατρικός πληθυσμός

Καρκίνος του μαστού

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το eribulin σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ένδειξη του καρκίνου του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Σάρκωμα μαλακών μορίων

Η αποτελεσματικότητα του eribulin αξιολογήθηκε αλλά δεν τεκμηριώθηκε σε τρεις ανοιχτές μελέτες:

Η Μελέτη 113 ήταν μια ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη εύρεσης δόσης Φάσης 1 που αξιολόγησε το eribulin σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς ή υποτροπιάζοντες συμπαγείς όγκους και λεμφώματα με εξαίρεση όγκους του ΚΝΣ. Εντάχθηκαν συνολικά 22 παιδιατρικοί ασθενείς (εύρος ηλικίας: 3 έως 17 ετών) και υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Στους ασθενείς χορηγήθηκε eribulin ενδοφλεβίως τις Ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών σε τρία επίπεδα δόσης (0,97, 1,23 και 1,58 mg/m²). Η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD)/συνιστώμενη δόση Φάσης 2 (RP2D) του eribulin προσδιορίστηκε στα 1,23 mg/m² τις Ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών.

Η Μελέτη 223 ήταν μια ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 2 που αξιολόγησε την ασφάλεια και την προκαταρκτική δραστηριότητα του eribulin σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον ραβδομυοσάρκωμα (RMS), σάρκωμα μαλακών μορίων που δεν σχετίζεται με ραβδομυοσάρκωμα (NRSTS) ή σάρκωμα Ewing (EWS). Εντάχθηκαν 21 παιδιατρικοί ασθενείς (εύρος ηλικίας: 2 έως 17 ετών) και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με eribulin σε δόση 1,23 mg/m² ενδοφλεβίως τις Ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών (τη δόση RP2D από τη Μελέτη 113). Κανένας ασθενής δεν πέτυχε επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση (PR) ή πλήρη ανταπόκριση (CR).

Η Μελέτη 213 ήταν μια ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 1/2 για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του eribulin σε συνδυασμό με υδροχλωρική ιρινοτεκάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς ή υποτροπιάζοντες συμπαγείς όγκους και λεμφώματα με εξαίρεση όγκους του ΚΝΣ (Φάση 1), και για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της συνδυαστικής θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό RMS, NRSTS και EWS (Φάση 2). Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 40 παιδιατρικοί ασθενείς και υποβλήθηκαν σε

θεραπεία. Στη Φάση 1, εντάχθηκαν 13 παιδιατρικοί ασθενείς (εύρος ηλικίας: 4 έως 17 ετών) και υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Η RP2D προσδιορίστηκε ως eribulin 1,23 mg/m² τις Ημέρες 1 και 8 με υδροχλωρική ιρινοτεκάνη 40 mg/m² τις Ημέρες 1 και 5 ενός κύκλου 21 ημερών.

Στη Φάση 2, εντάχθηκαν 27 παιδιατρικοί ασθενείς (εύρος ηλικίας: 4 έως 17 ετών) και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη δόση RP2D. Τρεις ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη PR (1 ασθενής σε καθεμία από τις ιστολογικές κοόρτες RMS, NRSTS και EWS). Ο αντικειμενικός βαθμός ανταπόκρισης (ORR) ήταν 11,1%.

Δεν παρατηρήθηκαν νέα σημεία ασφάλειας στις τρεις παιδιατρικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, λόγω του μικρού πληθυσμού ασθενών δεν μπορούν να εξαχθούν σταθερά συμπεράσματα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η φαρμακοκινητική του eribulin χαρακτηρίζεται από μια φάση ταχείας κατανομής που ακολουθείται από μια φάση παρατεταμένης απομάκρυνσης, με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής περίπου 40 ώρες. Έχει μεγάλο όγκο κατανομής (εύρος μέσων τιμών 43 έως 114 l/m²).

Το eribulin δεσμεύεται ασθενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δέσμευση του eribulin με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (100-1000 ng/ml) κυμάνθηκε από 49% έως 65% στο ανθρώπινο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Το αμετάβλητο eribulin ήταν η βασική μορφή που κυκλοφορούσε στο πλάσμα μετά από χορήγηση ¹⁴C-eribulin στους ασθενείς. Οι συγκεντρώσεις μεταβολιτών αντιπροσώπευαν ένα ποσοστό < 0,6% της μητρικής ένωσης, επιβεβαιώνοντας ότι δεν υπάρχουν βασικοί ανθρώπινοι μεταβολίτες του eribulin.

Αποβολή

Το Eribulin έχει χαμηλή κάθαρση (εύρος μέσων τιμών 1,16 έως 2,42 l/h/m²). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσσώρευση του eribulin σε εβδομαδιαία χορήγηση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες δεν είναι δοσοεξαρτώμενες ή χρονοεξαρτώμενες στο εύρος δόσεων του eribulin 0,22 έως 3,53 mg/m².

Το Eribulin απεκκρίνεται κυρίως με χολική απέκκριση. Ο πρωτεϊνικός μεταφορέας που συμμετέχει στην απέκκριση δεν είναι αυτή τη στιγμή γνωστός. Προκλινικές in vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι το eribulin μεταφέρεται από την Pgp. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις το eribulin δεν είναι αναστολέας της Pgp in vitro. Επιπρόσθετα, in vivo, η συγχορήγηση κετοκοναζόλης, ενός αναστολέα της Pgp, δεν έχει καμία επίδραση στην έκθεση του eribulin (AUC και C_{max}). In vitro μελέτες έχουν επίσης υποδείξει ότι το eribulin δεν αποτελεί υπόστρωμα για το μεταφορέα 1 οργανικού κατιόντος (OCT1).

Μετά τη χορήγηση του ¹⁴C-eribulin στους ασθενείς, περίπου το 82% της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και το 9% στα ούρα υποδεικνύοντας ότι η νεφρική κάθαρση δεν αποτελεί σημαντική οδό απέκκρισης του eribulin.

Το αμετάβλητο eribulin αποτελούσε το μεγαλύτερο μέρος της συνολικής ραδιενέργειας στα κόπρανα και τα ούρα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια μελέτη αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική του eribulin σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A, n=7) και μέτρια (Child-Pugh B, n=4) ηπατική δυσλειτουργία λόγω ηπατικών μεταστάσεων. Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=6), η έκθεση του eribulin αυξήθηκε κατά 1,8 φορές και 3 φορές σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η χορήγηση του

HALAVEN σε δόση 0,97 mg/m² σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και σε δόση 0,62 mg/m² σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία οδήγησε σε κάπως υψηλότερη έκθεση από ό,τι μετά από μία δόση 1,23 mg/m² σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το HALAVEN δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Δεν υπάρχει μελέτη για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω κίρρωσης. Βλ. παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις.

Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε αυξημένη έκθεση του eribulin σε ορισμένους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή μείωση της νεφρικής λειτουργίας, με υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων. Η φαρμακοκινητική του eribulin αξιολογήθηκαν σε μια Φάσης 1 μελέτη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Κάθαρση κρεατινίνης: ≥ 80 ml/min, n = 6), μέτρια (30-50 ml/min, n = 7) ή σοβαρή (15-<30 ml/min, n = 6) νεφρική δυσλειτουργία. Η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίστηκε με τον τύπο Cockcroft-Gault. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη κατά 1,5 φορές (90% CI: 0,9-2,5) κανονικοποιημένη ως προς τη δόση AUC_(0-inf) σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Βλ. παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συλλέχθηκαν συγκεντρώσεις eribulin στο πλάσμα από 83 παιδιατρικούς ασθενείς (εύρος ηλικίας: 2 έως 17 ετών), με ανθεκτικούς ή υποτροπιάζοντες συμπαγείς όγκους και λεμφώματα, οι οποίοι έλαβαν eribulin στις Μελέτες 113, 213 και 223. Η φαρμακοκινητική του eribulin στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με αυτήν των ενηλίκων ασθενών με STS και των ασθενών με άλλους τύπους όγκου. Η έκθεση στο eribulin στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με την έκθεση σε ενήλικες ασθενείς. Η συγχρόνηση ιρινοτεκάνης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του eribulin σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς/υποτροπιάζοντες συμπαγείς όγκους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το eribulin δεν ήταν μεταλλαξιογόνο *in vitro* σε ανάλυση μικροβιακής αναστροφής μετάλλαξης (δοκιμασία Ames). Το eribulin ήταν θετικό σε ανάλυση μεταλλαξιογένεσης λεμφώματος ποντικού και ήταν κλαστογονικό σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων αρουαίου.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με το eribulin.

Δεν διεξήχθη μελέτη γονιμότητας με το eribulin, αλλά βάσει μη κλινικών ευρημάτων σε μελέτες χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων όπου παρατηρήθηκε τοξικότητα των όρχεων τόσο σε αρουαίους (υποκυτταροβρίθεια του σπερματικού επιθηλίου με υποσπερμία/ασπερμία) όσο και σε σκύλους, η ανδρική γονιμότητα μπορεί να επηρεάζεται αρνητικά από τη θεραπεία με eribulin. Μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουαίους επιβεβαίωσε την αναπτυξιακή τοξικότητα και την ενδεχόμενη τερατογόνο δράση του eribulin. Έγκυοι αρουαίοι έλαβαν θεραπεία με eribulin mesilate ισοδύναμο με δόση 0,009, 0,027, 0,088 και 0,133 mg/kg eribulin κατά την Ημέρα 8, 10 και 12 της κύησης. Μεγάλος αριθμός δοσοεξαρτώμενων επαναρροφήσεων και μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος παρατηρήθηκαν σε δόσεις $\geq 0,088$ mg/kg και καταγράφηκε αυξημένη συχνότητα δυσπλασιών (απουσία κάτω γνάθου, γλώσσας, στομάχου και σπλήνα) σε δόση 0,133 mg/kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρη αιθανόλη

Υδωρ για ενέσιμα

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά φιαλίδια

5 χρόνια.

Διάρκεια ζωής κατά τη διάρκεια της χρήσης

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν υπευθυνότητα του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός κι αν η αραιώση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του HALAVEN ως μη αραιωμένο διάλυμα σε σύριγγα έχουν καταδειχθεί για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία 15-25 °C και σε φωτεινό περιβάλλον ή για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του HALAVEN ως αραιωμένο διάλυμα [0,018 mg/ml έως 0,18 mg/ml eribulin σε χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %)] έχουν καταδειχθεί για έως και 72 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα ή την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 5 ml, με πώμα από ελαστικό βουτύλιο με επικάλυψη από τεφλόν και κάλυμμα αλουμινίου με αυτοαποσπώμενη σφράγιση, περιεκτικότητας 2 ml διαλύματος.

Τα μεγέθη συσκευασίας είναι κουτιά του 1 ή 6 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το HALAVEN είναι ένα κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως και με άλλες τοξικές ενώσεις, πρέπει να δίνεται προσοχή στο χειρισμό του. Συνιστάται η χρήση γαντιών, γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού. Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα πρέπει να πλένεται αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Εάν έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες, οι υμένες πρέπει να ξεπλένονται σχολαστικά με νερό. Το HALAVEN πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στον χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Μέλη του προσωπικού σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζονται το HALAVEN.

Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική το HALAVEN μπορεί να αραιωθεί σε έως και 100 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Μετά τη χορήγηση, συνιστάται η έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να εξασφαλιστεί η

χορήγηση της πλήρους δόσης. Δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δεν πρέπει να αραιώνεται σε διάλυμα προς έγχυση γλυκόζης 5%.

Σε περίπτωση χρήσης ακίδας (spike) για τη χορήγηση του προϊόντος, ανατρέξτε στις οδηγίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή του ιατροτεχνολογικού προϊόντος. Τα φιαλίδια του HALAVEN διαθέτουν πώμα 13 mm. Το επιλεγμένο ιατροτεχνολογικό προϊόν θα πρέπει να είναι συμβατό με μικρά πώματα φιαλιδίου.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Γερμανία
E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/678/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Μαρτίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου, 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί φιαλίδιο των 2 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HALAVEN 0,44 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
Eribulin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει eribulin mesilate ισοδύναμο με 0,88 mg eribulin

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανυδρη αιθανόλη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο των 2 ml

6 φιαλίδια των 2 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/678/001 1 φιαλίδιο
EU/1/11/678/002 6 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Φιαλίδιο των 2 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

HALAVEN 0,44 mg/ml ενέσιμο
Eribulin
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Περιέχει 0,88 mg eribulin σε 2 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

HALAVEN 0,44 mg/ml ενέσιμο διάλυμα eribulin

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το HALAVEN και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το HALAVEN
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το HALAVEN
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το HALAVEN
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το HALAVEN και ποια είναι η χρήση του

Το HALAVEN περιέχει τη δραστική ουσία eribulin και είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που δρα σταματώντας την ανάπτυξη και την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού (καρκίνος του μαστού που έχει εξαπλωθεί πέραν του αρχικού όγκου) όταν τουλάχιστον μία άλλη θεραπεία έχει δοκιμαστεί, αλλά έχει χάσει την επίδρασή της.

Χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες για προχωρημένο ή μεταστατικό λιποσάρκωμα (μια μορφή καρκίνου που προκύπτει από τον λιπώδη ιστό) όταν έχει δοκιμαστεί προηγούμενη θεραπεία, αλλά έχει χάσει την επίδρασή της.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το HALAVEN

Μην χρησιμοποιήσετε το HALAVEN

- σε περίπτωση αλλεργίας στο eribulin mesilate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το HALAVEN:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν έχετε πυρετό ή κάποια λοίμωξη
- εάν παρουσιάσετε αιμωδία, μυρμηκίαση, αίσθημα νυγμών, ευαισθησία στο άγγιγμα ή μυϊκή αδυναμία
- εάν έχετε καρδιακά προβλήματα

Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει στην περίπτωσή σας, ενημερώστε τον γιατρό σας ο οποίος μπορεί να επιθυμήσει να διακόψει τη θεραπεία ή να ελαττώσει τη δόση.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών επειδή δεν θα έχει αποτέλεσμα.

Άλλα φάρμακα και HALAVEN

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το HALAVEN μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν θεωρείται σαφώς απαραίτητο μετά από προσεκτική εξέταση όλων των κινδύνων για εσάς και το έμβρυο. Μπορεί επίσης να προκαλέσει μελλοντικά, μόνιμα προβλήματα γονιμότητας στους άνδρες αν το λάβουν και θα πρέπει να το συζητήσουν με τον γιατρό τους πριν την έναρξη της θεραπείας. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν άκρως αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HALAVEN και για 7 μήνες μετά τη θεραπεία.

Το HALAVEN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού λόγω της πιθανότητας κινδύνου για το παιδί.

Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους αναπαραγωγικής ηλικίας δεν θα πρέπει να κάνουν παιδί ενώ λαμβάνουν θεραπεία με HALAVEN. Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HALAVEN και για 4 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το HALAVEN μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση (πολύ συχνή) και ζάλη (συχνή). Μην οδηγείτε ή μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα εάν αισθάνεστε κουρασμένοι ή ζαλισμένοι.

Το HALAVEN περιέχει αιθανόλη (αλκοόλη)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μικρές ποσότητες αιθανόλης (αλκοόλη), λιγότερο από 100 mg σε κάθε φιαλίδιο.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το HALAVEN

Το HALAVEN θα σας χορηγείται από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας ως ένεση στη φλέβα σας, για περίοδο 2 έως 5 λεπτών. Η δόση που θα λάβετε βασίζεται στην επιφάνεια του σώματός σας (που εκφράζεται σε τετραγωνικά μέτρα, ή m²) η οποία υπολογίζεται με βάση το βάρος σας και το ύψος σας. Η συνήθης δόση του HALAVEN είναι 1,23 mg/m², αλλά αυτή μπορεί να ρυθμιστεί από τον γιατρό σας βάσει των αποτελεσμάτων της αιματολογικής εξέτασής σας ή άλλων παραγόντων. Για να εξασφαλιστεί η χορήγηση όλης της δόσης του HALAVEN συνιστάται η έκπλυση με ένα διάλυμα φυσιολογικού ορού μέσα στη φλέβα μετά τη χορήγηση του HALAVEN.

Πόσο συχνά θα σας χορηγείται HALAVEN;

Το HALAVEN συνήθως χορηγείται την Ημέρα 1 και 8 του κάθε κύκλου διάρκειας 21 ημερών. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσους κύκλους θεραπείας θα πρέπει να λάβετε. Στιριζόμενος στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεών σας, ο γιατρός μπορεί να χρειαστεί να καθυστερήσει τη χορήγηση του φαρμάκου μέχρι οι αιματολογικές εξετάσεις να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο γιατρός μπορεί επίσης τότε να αποφασίσει να ελαττώσει τη δόση που σας χορηγείται.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σε περίπτωση όπου παρουσιάσετε κάποιο από τα ακόλουθα σοβαρά συμπτώματα, διακόψτε τη λήψη του HALAVEN και αναζητήστε άμεσα ιατρική συμβουλή:

- Πυρετός, με ταχύ καρδιακό παλμό, γρήγορη ρηχή αναπνοή, δέρμα ψυχρό, χλωμό, ιδρωμένο/υγρό ή με κηλίδες ή/και σύγχυση. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας κατάστασης που ονομάζεται σηψαιμία – μια βαριά και σοβαρή αντίδραση σε μια λοίμωξη. Η σηψαιμία είναι όχι συχνή (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα) και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.
- Οποιαδήποτε δύσπνοια, ή οίδημα στο πρόσωπο, το στόμα, τη γλώσσα ή τον λαιμό σας. Αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία μιας όχι συχνής αλλεργικής αντίδρασης (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα).
- Σοβαρά δερματικά εξανθήματα με φλύκταινες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας κατάστασης που ονομάζεται σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Η συχνότητα αυτής της κατάστασης είναι μη γνωστή και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) είναι:

- Μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων του αίματος ή των ερυθροκυττάρων του αίματος
- Κόπωση ή αδυναμία
- Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- Αιμωδία, μυρμηκίαση ή αίσθημα νυγμών
- Πυρετός
- Απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους
- Δύσπνοια, βήχας
- Πόνος στις αρθρώσεις, τους μύες και την πλάτη
- Πονοκέφαλος
- Τριχόπτωση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα) είναι:

- Μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων (που μπορεί να οδηγήσει σε μώλωπες ή παράταση του συνήθους χρόνου που χρειάζεται προκειμένου να σταματήσει η αιμορραγία)
- Λοίμωξη με πυρετό, πνευμονία, ρίγη
- Γρήγορος καρδιακός ρυθμός, έξαψη
- Τίλλοι, ζάλη
- Αυξημένη παραγωγή δακρύων, επιπεφυκίτιδα (ερυθρότητα και πόνος στην επιφάνεια του ματιού), αιμορραγία της μύτης
- Αφυδάτωση, ξηροστομία, στοματικός έρπης, στοματική ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση, δυσπεψία, αίσθημα καύσου, κοιλιακός πόνος ή οίδημα
- Οίδημα μαλακών ιστών, πόνοι (συγκεκριμένα θωρακικός πόνος, οσφυαλγία και οστικός πόνος), μυϊκός σπασμός ή αδυναμία
- Στοματικές λοιμώξεις, λοιμώξεις αναπνευστικής οδού και ουρολοιμώξεις, επώδυνη ούρηση
- Πονόλαιμος, ερεθισμένη μύτη ή ρινική καταρροή, γριπώδη συμπτώματα, πονόλαιμος
- Ανωμαλίες στα αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, μεταβολή στο επίπεδο του σακχάρου, της χολερυθρίνης, των φωσφορικών, του καλίου, του μαγνησίου ή του ασβεστίου στο αίμα
- Αϋπνία, κατάθλιψη, αλλοιωμένη αίσθηση της γεύσης
- Εξάνθημα, κνησμός, διαταραχές των νυχιών, ξηροδερμία ή ερυθρότητα δέρματος
- Εκτεταμένη εφίδρωση (συμπεριλαμβανομένων των νυχτερινών ιδρώτων)

- Βούσιμα στα αυτιά
- Θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες
- Έρπης ζωστήρας
- Δερματικό οίδημα και αιμωδία των παλαμών και των πελμάτων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα) είναι:

- Θρόμβοι αίματος
- Ανωμαλία στα αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (ηπατοτοξικότητα)
- Νεφρική ανεπάρκεια, αίμα ή πρωτεΐνη στα ούρα
- Εκτεταμένη φλεγμονή των πνευμόνων η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε ουλές
- Φλεγμονή του παγκρέατος
- Έλκη στόματος

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα) είναι:

- Μια σοβαρή διαταραχή της πήξης του αίματος που οδηγεί σε εκτεταμένο σχηματισμό θρόμβων αίματος και εσωτερική αιμορραγία.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το HALAVEN

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά τη συντομογραφία «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Εάν το HALAVEN αραιωθεί για έγχυση, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2-8 °C για έως 72 ώρες.

Εάν το HALAVEN ως μη αραιωμένο διάλυμα μεταφερθεί σε σύριγγα, θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 15-25 °C και σε φωτεινό περιβάλλον για έως 4 ώρες ή σε θερμοκρασία 2-8 °C για έως 24 ώρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το HALAVEN

- Η δραστική ουσία είναι το eribulin. Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει eribulin mesilate ισοδύναμο με 0,88 mg eribulin.

- Τα άλλα συστατικά είναι αιθανόλη και ύδωρ για ενέσιμα, με υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου που ενδεχομένως υπάρχουν σε πολύ μικρές ποσότητες.

Εμφάνιση του HALAVEN και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το HALAVEN είναι ένα διαυγές, άχρωμο υδατικό ενέσιμο διάλυμα που παρέχεται σε γυάλινα φιαλίδια τα οποία περιέχουν 2 ml διαλύματος. Κάθε κουτί περιέχει 1 ή 6 φιαλίδια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Γερμανία
E-mail: medinfo_de@eisai.net

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

Polska

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

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)

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.