

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

HALAVEN 0,44 mg/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,44 mg eribulinnak megfelelő eribulin-mezilátot tartalmaz milliliterenként.

0,88 mg eribulinnak megfelelő eribulin-mezilátot tartalmaz 2 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen vizes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A HALAVEN olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél az előrehaladott betegségre kapott legalább egy kemoterápiás kúra után progresszió lépett fel (lásd 5.1 pont). Az adjuváns kezelésként vagy metasztatikus emlőrák kezelésére alkalmazott korábbi terápiának antraciklint és taxánt kellett tartalmaznia, kivéve, ha a beteg nem volt alkalmas ezekre a kezelésekre.

A HALAVEN irreszekábilis liposarcomában szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik előrehaladott vagy metasztatikus betegségükre korábban legalább egy, antraciklin-tartalmú terápiában részesültek (kivéve, ha ez nem volt alkalmazható) (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A HALAVEN-t daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas szakorvosnak kell felírnia. A gyógyszert csak megfelelő képezésű egészségügyi szakember adhatja be.

Adagolás

Felhasználásra kész oldat formájában az eribulin javasolt dózisa $1,23 \text{ mg/m}^2$, amelyet intravénásan, 2-5 perc alatt kell beadni minden 21 napos ciklus 1. és 8. napján.

Megjegyzés:

Az EU-ban az ajánlott adag a hatóanyag (eribulin) bázis formájára vonatkozik. A betegnek beadandó egyedi adagot a 0,44 mg/ml eribulint tartalmazó felhasználásra kész oldat hatásereossége és az $1,23 \text{ mg/m}^2$ javasolt dózis alapján kell kiszámítani. Az alábbiakban szereplő dóziscsökkentési ajánlások a felhasználásra kész oldat hatásereossége alapján beadandó eribulin-dózis formájában is megvannak adva.

A pivotális vizsgálatokban, a vonatkozó publikációkban, valamint bizonyos egyéb régiókban – például az Egyesült Államokban és Svájcban – a vegyület só formáján (eribulin-mezilát) alapul az ajánlott adag.

A betegek hányingert vagy hányást tapasztalhatnak. Meg kell fontolni antiemetikumok, köztük kortikoszteroidok profilaktikus adását.

Az adag elhalasztása a terápia során

A HALAVEN 1. és 8. napon történő beadását az alábbi okok bármelyike miatt el kell halasztani:

- Abszolút neutrophilszám (ANC) $<1 \times 10^9/l$
- Thrombocytaszám $<75 \times 10^9/l$
- 3-as vagy 4-es fokú, nem hematológiai toxicitás.

Dóziscsökkentés a terápia során

Az ismételt kezelés során javasolt dóziscsökkentést az alábbi táblázat mutatja be.

Dóziscsökkentési javaslatok

A HALAVEN korábbi alkalmazása után jelentkezett mellékhatás	Az eribulin javasolt dózisa
Hematológiai:	
7 napnál tovább tartó $0,5 \times 10^9/l$ alatti abszolút neutrophil granulocytaszám	0,97 mg/m²
$1 \times 10^9/l$ alatti abszolút neutrophil granulocytaszámmal járó, lázzal vagy fertőzéssel szövődött neutropenia	
$25 \times 10^9/l$ alatti vérlemezkeszámmal járó thrombocytopenia	
$50 \times 10^9/l$ alatti vérlemezkeszámmal járó thrombocytopenia, amely vérzéssel szövődött vagy vér-, illetve thrombocytá-traszfúziót igényel	
Nem hematológiai:	
Bármilyen 3-as vagy 4-es fokú mellékhatás az előző ciklus során	
A fent megadott bármelyik hematológiai vagy nem hematológiai mellékhatás kiújulása	
Az adag $0,97 \text{ mg/m}^2$ -re történt csökkentése ellenére	0,62 mg/m²
Az adag $0,62 \text{ mg/m}^2$ -re történt csökkentése ellenére	Megfontolandó a kezelés abbahagyása

Az eribulin dózisait annak lecsökkentése után nem szabad visszaemelni.

Májkárosodás

Metasztázis okozta májkárosodás:

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh A stádium) részére az eribulin ajánlott adagja $0,97 \text{ mg/m}^2$, amelyet intravénásan, 2-5 perc alatt kell beadni egy 21 napos ciklus 1. és 8. napján.

Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh B stádium) részére az eribulin ajánlott adagja $0,62 \text{ mg/m}^2$, amelyet intravénásan, 2-5 perc alatt kell beadni egy 21 napos ciklus 1. és 8. napján.

A súlyos májkárosodást (Child-Pugh C) nem vizsgálták, de amennyiben az eribulint ilyen betegeknél alkalmazzák, várhatóan jelentősebb dóziscsökkentésre lesz szükség.

Cirrhosis okozta májkárosodás:

Ezt a betegcsoportot nem vizsgálták. A fenti adagok alkalmazhatók enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban, de gyakori ellenőrzés javasolt, mivel az adagok ismételt módosítására lehet szükség.

Vesekárosodás

Néhány közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegnél (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) emelkedett lehet az eribulin-expozíció, és az adag csökkentésére lehet szükség. Minden vesekárosodásban szenvedő betegnél óvatosság és a mellékhatások gyakori ellenőrzése javasolt. (Lásd 5.2 pont)

Idősek

A beteg életkora alapján nincs specifikus adagmódosítási javaslat (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A HALAVEN-nek gyermekeknél és serdülőknél emlőrák javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

A HALAVEN-nek gyermekeknél és serdülőknél lágyszöveti sarcoma esetén nincs releváns alkalmazása (lásd 5.1 pont)

Az alkalmazás módja

A HALAVEN intravénás alkalmazásra szolgál. Az adag hígítható legfeljebb 100 ml 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióban. 5%-os glükóz oldatos infúzióban nem hígítható. A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. A beadás előtt gondoskodni kell megfelelő perifériás vénás hozzáférésről vagy átjárható centrális kanülről. Nincs jele annak, hogy az eribulin-mezilát hólyagképződést vagy irritációt okozna. Extravasatio esetén tüneti kezelést kell alkalmazni. A citotoxikus gyógyszerek kezelésére vonatkozó információk a 6.6 pontban találhatóak.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Szoptatás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hematológia

A myelosuppressio dózisfüggő, és elsősorban neutropenia formájában nyilvánul meg (lásd 4.8 pont). A teljes vérkép ellenőrzését minden betegnél el kell végezni az eribulin minden egyes adagjának beadása előtt. Az eribulin-kezelést csak olyan betegeknél szabad megkezdeni, akiknél az abszolút neutrophilszám legalább $1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig több mint $100 \times 10^9/l$.

Lázás neutropenia az eribulinnal kezelt betegek kevesebb mint 5%-ánál fordult elő. A lázas neutropeniában, súlyos neutropeniában vagy thrombocytopeniában szenvedő betegeket a 4.2 pontban ismertetett ajánlásoknak megfelelően kell kezelni.

Azok a betegek, akiknél a glutamát-piruvát transzamináz (GPT [ALT]) vagy a glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT [AST]) szintje meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát, nagyobb előfordulási gyakorisággal tapasztaltak 4-es fokú neutropeniát és lázas neutropeniát. A normálérték felső határának másfélszeresét meghaladó bilirubinszinttel rendelkező betegeknél szintén nagyobb a 4-es fokú neutropenia és a lázas neutropenia előfordulási gyakorisága, bár az adatok korlátozottak.

Lázás neutropenia, neutropeniás sepsis, sepsis és septicus sokk eseteit jelentették.

A súlyos neutropenia az orvos megítélése szerint, a vonatkozó iránymutatásoknak megfelelően kezelhető granulocita-kolónia stimuláló faktor (G-CSF) alkalmazásával vagy azzal egyenértékű terápiával (lásd 5.1 pont).

Perifériás neuropathia

Gyakran ellenőrizni kell a betegeknél, hogy fennállnak-e perifériás motoros és szenzoros neuropathia jelei. Súlyos perifériás neurotoxicitás kialakulása az adag elhalasztását vagy csökkentését teszi szükségessé (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálatokban előzetesen már fennálló 2-esnél súlyosabb fokú neuropathiában szenvedő betegek nem vehettek részt. Az előzetesen fennálló 1-es vagy 2-es fokú neuropathiában szenvedő betegeknél azonban nem volt valószínűbb új tünetek kialakulása vagy a meglévő tünetek súlyosbodása, mint azoknál, akiknél a vizsgálatba való belépés időpontjában nem állt fenn ez az állapot.

QT-megnyúlás

Egy 26 beteg bevonásával végzett, nem kontrollós, nyílt elrendezésű EKG-vizsgálat során az eribulin-koncentrációtól független QT-megnyúlást figyeltek meg a 8. napon, míg az 1. napon nem figyeltek meg QT-megnyúlást. Javasolt a beteg EKG-jának ellenőrzése, amennyiben a terápiát olyan betegnél kezdik meg, aki pangásos szívelégtelenségben vagy bradyarrhythmiában szenved, aki a QT-időt ismerten megnyújtó gyógyszerekkel, például az Ia vagy a III. csoportba tartozó antiarrhythmiaszerekkel végzett egyidejű kezelésben részesül, illetve akinél elektrolitzavarok állnak fenn. A HALAVEN-kezelés megkezdése előtt a hypokalaemiát, a hypocalcaemiát és a hypomagnesaemiát rendezni kell, és ezeket az elektroliteket a kezelés során időnként ellenőrizni kell. Az eribulin alkalmazását veleszületett hosszú QT-szindrómában szenvedő betegek esetén kerülni kell.

Segédanyagok

Ez a készítmény kis mennyiségű – kevesebb mint 100 mg per adag – etanolt (alkohol) tartalmaz.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az eribulin főként (legfeljebb 70%-a) az epével választódik ki. A folyamatban részt vevő transzportfehérje nem ismert. Az eribulin nem szubsztrátja az emlőrák rezisztencia proteinnek (breast cancer resistance protein, BCRP), a szerves anion- (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), a multidrug rezisztencia protein- (MRP2, MRP4) és az epesó-export pumpa- (BSEP) transzportereknek.

Gyógyszer-gyógyszer interakció nem várható a CYP3A4-gátlókkal és -induktorokkal. Az eribulin-expozíciót (AUC és C_{max}) nem befolyásolta a CYP3A4- és P-glikoprotein (Pgp) gátló ketokonazol, valamint a CYP3A4-induktor rifampicin.

Az eribulin hatásai más gyógyszerek farmakokinetikájára

In vitro adatok azt mutatják, hogy az eribulin a CYP3A4 nevű fontos gyógyszermetabolizáló enzim gyenge inhibitora. *In vivo* adatok nem állnak rendelkezésre. Óvatosság és a nemkívánatos események monitorozása ajánlott olyan szűk terápiás indexű hatóanyagok egyidejű alkalmazásakor, melyek eliminációja főként CYP3A4-mediált metabolizmus útján megy végbe (például alfentanil, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimozyd, kinidin, szirolimusz, takrolimusz).

Az eribulin releváns klinikai koncentrációban nem gátolja a CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vagy 2E1 CYP-enzimeket.

Releváns klinikai koncentrációkban az eribulin nem gátolta a BCRP-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, OATP1B1- és OATP1B3-transzporter-mediált aktivitást.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az eribulin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az eribulin patkányokban embryotoxikus, foetotoxikus és teratogén. A HALAVEN-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni, kivéve, ha egyértelműen szükséges, és miután megtörtént az anya igényeinek és a magzat kockázatának gondos mérlegelése.

Fogamzóképes korú nőknek feltétlenül fel kell hívni a figyelmét arra, hogy kerüljék el a teherbeesést, mialatt ők vagy férfi partnerük HALAVEN-t kap, valamint hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és 3 hónapig azt követően.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eribulin, illetve metabolitjai kiválasztódnak-e a humán vagy állati anyatejbe. Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve fennálló kockázat nem zárható ki, ezért a HALAVEN-t tilos szoptatás alatt alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Patkányoknál és kutyáknál testicularis toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Férfibetegeknek a kezelés előtt tanácsot kell kérniük a hímivarsejtek konzerválásával kapcsolatosan, mert fennáll a HALAVEN-terápia miatti irreverzibilis nemzőképtelenség lehetősége.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A HALAVEN okozhat olyan mellékhatásokat – például fáradtságot és szédülést – amelyek kis vagy közepes mértékben befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, ha fáradtnak érzik magukat vagy szédülnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatásprofil összefoglalása

A HALAVEN alkalmazásával összefüggésben álló, leggyakrabban jelentett mellékhatások a neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia és társuló fertőzések formájában megnyilvánuló csontvelő-szuppresszió. Újonnan kialakult perifériás neuropathiáról, illetve a már fennálló perifériás neuropathia rosszabbodásáról is beszámoltak. A jelentett nemkívánatos hatások között szerepelnek az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, obstipatio és stomatitis formájában megnyilvánuló gastrointestinalis toxicitások. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a fáradékonyság, alopecia, emelkedett májenzimszintek, sepsis és musculoskeletalis fájdalom szindróma.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

Amennyiben másként nincs jelezve, az alábbi táblázat azoknál az emlőrákban és lágyrézsarcomában szenvedő betegeknél megfigyelt mellékhatások gyakorisági arányait mutatja be, akik a II. és III. fázisú vizsgálatok során az ajánlott adagot kapták.

A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakorisági sorrendben kerülnek megadásra. Ahol 3-as vagy 4-es súlyossági fokú reakciók fordultak elő, ott fel vannak tüntetve a tényleges teljes gyakoriságok, valamint a 3-as vagy 4-es súlyossági fokú reakciók gyakorisága is megadásra került.

Szervrendszer	Mellékhatások – minden súlyossági fok			
	Nagyon gyakori (%-os gyakoriság)	Gyakori (%-os gyakoriság)	Nem gyakori (%-os gyakoriság)	Ritka vagy nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Húgyúti fertőzés (8,5%) (3-as/4-es fokú: 0,7%) Pneumonia (1,6%) (3-as/4-es fokú: 1,0%) Orális candidiasis Orális herpes Felső légúti fertőzés Nasopharyngitis Rhinitis Herpes zoster	Sepsis (0,5%) (3-as/4-es fokú: 0,5%) ^a Neutropeniás sepsis (0,2%) (3-as/4-es fokú: 0,2%) ^a Septicus sokk (0,2%) (3-as/4-es fokú: 0,2%) ^a	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (53,6%) (3-as/4-es fokú: 46,0%) Leukopenia (27,9%) (3-as/4-es fokú: 17,0%) Anaemia (21,8%) (3-as/4-es fokú: 3,0%)	Lymphopenia (5,7%) (3-as/4-es fokú: 2,1%) Lázás neutropenia (4,5%) (3-as/4-es fokú: 4,4%) ^a Thrombocytopenia (4,2%) (3-as/4-es fokú: 0,7%)		*Disseminá lt intravascu laris coagulatio
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy (22,5%) (3-as/4-es fokú: 0,7%) ^d	Hypokalaemia (6,8%) (3-as/4-es fokú: 2,0%) Hypomagnesaemia (2,8%) (3-as/4-es fokú: 0,3%) Dehydratio (2,8 %) (3-as/4-es fokú: 0,5%) ^d Hyperglykaemia Hypophosphataemia Hypocalcaemia		
Pszichiátriai kórképek		Insomnia Depresszió		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás neuropathia ^c (35,9%) (3-as/4-es fokú: 7, 3%) Fejfájás (17,5%) (3-as/4-es fokú: 0,7%)	Dysgeusia Szédülés (9,0%) (3-as/4-es fokú: 0,4%) ^d Hypaesthesia Letargia Neurotoxicitás		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (5,8%) (3-as/4-es fokú: 0,1%) ^d Conjunctivitis		
A fül és az egyensúly-érzékel ő szerv betegségei és tünetei		Vertigo Tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Tachycardia		
Érbetegségek és tünetek		Hóhullámok Tüdőembolia (1,3%) (3-as/4-es fokú: 1,1%) ^a	Mélyvénás thrombosis	

Szervrendszer	Mellékhatások – minden súlyossági fok			
	Nagyon gyakori (%-os gyakoriság)	Gyakori (%-os gyakoriság)	Nem gyakori (%-os gyakoriság)	Ritka vagy nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe (15,2%) ^a (3-as/4-es fokú: 3,5%) ^a Köhögés (15,0%) (3-as/4-es fokú: 0,5%) ^d	Oropharyngealis fájdalom Epistaxis Rhinorrhoea	Interstitialis tüdőbetegség (0,2%) (3-as/4-es fokú: 0,1%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (35,7%) (3-as/4-es fokú: 1,1%) ^d Székrekedés (22,3%) (3-as/4-es fokú: 0,7%) Hasmenés (18,7%) (3-as/4-es fokú: 0,8%) Hányás (18,1%) (3-as/4-es fokú: 1,0%)	Hasi fájdalom Stomatitis (11,1%) (3-as/4-es fokú: 1,0%) ^d Szájszárazság Dyspepsia (6,5%) (3-as/4-es fokú: 0,3%) ^d Gastrooesophagealis reflux betegség Haspuffadás	Szájüregi fekély Pancreatitis	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett aszpartát-aminotranszf eráz-szint (7,4%) (3-as/4-es fokú: 1,5%) ^d Emelkedett alanin-aminotranszfer áz-szint (7,6%) (3-as/4-es fokú: 1,9%) Emelkedett gamma-glutamil-trans zferáz-szint (1,7%) (3-as/4-es fokú: 0,9%) ^d Hyperbilirubinaemia (1,4%) (3-as/4-es fokú: 0,4%)	Hepatotoxicitás (0,8%) (3-as/4-es fokú: 0,6%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia	Kiütés (4,9%) (3-as/4-es fokú: 0,1%) Pruritus (3,9%) (3-as/4-es fokú: 0,1%) ^d Körömváltozások Éjszakai izzadás Száras bőr Erythema Hyperhidrosis Palmo-plantaris erythrodysaesthesia (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^d	Angiooedema	**Stevens- Johnson- szindróma / toxicus epidermalis necrolysis ^b

Szervrendszer	Mellékhatások – minden súlyossági fok			
	Nagyon gyakori (%-os gyakoriság)	Gyakori (%-os gyakoriság)	Nem gyakori (%-os gyakoriság)	Ritka vagy nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia és myalgia (20,4%) (3-as/4-es fokú: 1,0%) Hátfájás (12,8%) (3-as/4-es fokú:1,5%) Végtagfájdalom (10,0%) (3-as/4-es fokú: 0,7%) ^d	Csontfájdalom (6,7%) (3-as/4-es fokú: 1,2,%) Izomgörcsök (5,3%) (3-as/4-es fokú: 0,1%) ^d Csont- és izomrendszeri fájdalom A mellkas csont- és izomrendszerének fájdalma Izomgyengeség		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria	Haematuria Proteinuria Veseelégtelenség	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség /gyengeség (53,2%) (3-as/4-es fokú: 7,7%) Láz (21,8%) (3-as/4-es fokú: 0,7%)	Nyálkahártya-gyulladás (6,4%) (3-as/4-es fokú: 0,9%) ^d Perifériás oedema Fájdalom Hidegrázás Mellkasi fájdalom Influenzaszerű megbetegedés		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testsúlycsökkenés (11,4%) (3-as/4-es fokú: 0,4%) ^d			

^a Köztük 5-ös fokú események.

^b Spontán jelentésekből származó adatok

^c A következő preferált kifejezések tartoznak bele: perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia, polyneuropathia, paraesthesia, perifériás szenzoros neuropathia, perifériás szenzomotoros neuropathia és demyelinizációs polyneuropathia.

^d 4-es fokú esemény nem volt.

* Ritka

** Gyakoriság nem ismert

Összességében a biztonságossági profil az emlőrákban és a lágyszarcomokban szenvedő betegpopulációkban hasonló volt.

Válogatott mellékhatások ismertetése

Neutropenia

Az észlelt neutropenia reverzibilis volt és nem kumulatív, a mélypontig eltelt átlagos idő 13 nap volt és a súlyos neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) megszűnéséig eltelt átlagos időtartam 8 nap volt.

Hét napnál tovább fennálló $0,5 \times 10^9/l$ alatti neutrophilszám az emlőrákban szenvedő, az EMBRACE-vizsgálat során eribulinnal kezelt betegek 13%-ánál fordult elő.

A sarcomás populációban a 404 beteg közül 151-nél (37,4% az összes súlyossági fokot belevéve), ezzel szemben az emlőrákos populációban 1559 beteg közül 902-nél (57,9% az összes súlyossági fokot belevéve) jelentettek neutropeniát a kezeléssel eredő nemkívánatos eseményként (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE). A TEAE és a neutrophilszám kóros laborértékének előfordulási

gyakorisága összevontan 307/404 (76,0%) volt a sarcomás, és 1314/1559 (84,3%) az emlőrákos populációban. A kezelés medián időtartama 12,0 hét volt a sarcomás betegeknél, és 15,9 hét az emlőrákos betegeknél.

Neutropenia, neutropeniás sepsis, sepsis és septicus sokk végzetes kimenetelű eseteit jelentették. Az 1963 emlőrákos és lágyszarcomás beteg közül, akik klinikai vizsgálatok során eribulint kaptak az ajánlott dózisban, egy-egy esetben lépett fel végzetes kimenetelű neutropeniás sepsis (0,1%) és lázas neutropenia (0,1%). Ezenkívül, 3 esetben lépett fel sepsis (0,2%) és egy esetben septicus sokk (0,1%), melyek végzetes kimenetelűek voltak.

A súlyos neutropenia kezelhető G-CSF alkalmazásával vagy az orvos megítélése szerint ezzel egyenértékű terápiával, a vonatkozó iránymutatásoknak megfelelően. Az emlőrák javallatban végzett két III. fázisú vizsgálat során eribulinnal kezelt betegek 18%-a (305. vizsgálat), illetve 13%-a (301. vizsgálat) kapott G-CSF-t. A sarcoma javallatban végzett III. fázisú vizsgálat során (309. vizsgálat) az eribulinnal kezelt betegek 26%-a kapott G-CSF-t.

A neutropenia az eribulin-kezelésben részesülő betegek kevesebb mint 1%-ánál vezetett a kezelés abbahagyásához.

Disseminált intravasculáris coagulatio

Disseminált intravasculáris coagulatio eseteiről számoltak be, jellemzően neutropeniával és/vagy szepszissel összefüggésben.

Perifériás neuropathia

Az 1559 emlőrákos beteg esetében az eribulin-kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a perifériás neuropathia volt (3,4%). A 2-es fokú perifériás neuropathia kialakulásáig eltelt idő mediánja 12,6 hét volt (4 ciklust követően). A 404 sarcomás beteg közül 2 beteg hagyta abba az eribulinnal végzett kezelést perifériás neuropathia miatt. A 2-es fokú perifériás neuropathia kialakulásáig eltelt idő mediánja 18,4 hét volt.

Az emlőrákos betegek 7,4%-ánál, a sarcomás betegeknél pedig 3,5%-ánál alakult ki 3-as vagy 4-es fokú perifériás neuropathia. Klinikai vizsgálatok során az előzetesen már fennálló neuropathiában szenvedő betegeknél ugyanolyan valószínűséggel alakultak ki új, vagy súlyosbodtak a meglévő tünetek, mint azoknál, akiknél a vizsgálatba való belépés időpontjában nem állt fenn ez az állapot. Az előzetesen már fennálló 1-es és 2-es fokú perifériás neuropathiában szenvedő emlőrákos betegeknél a kezelés által okozott 3-as fokú perifériás neuropathia gyakorisága 14% volt.

Hepatotoxicitás

Az eribulinnal végzett kezelés előtt normális/kóros májenzimszintekkel rendelkező néhány betegnél az eribulin-kezelés megkezdésekor kialakult emelkedett májenzimszintekről számoltak be. Ezek az emelkedések a betegek többségénél az eribulin-kezelés korai szakaszában, az 1-2. ciklusban alakultak ki, és bár a legtöbb beteg esetében valószínűleg a máj eribulin-kezeléshez való alkalmazkodásának jeleként, nem pedig jelentős májtoxicitásnak vélik, hepatotoxicitást szintén jelentettek.

Különleges populációk

Idős populáció

Az eribulin ajánlott adagjával kezelt 1559 beteg részvételével végzett vizsgálatok során 283 beteg (18,2%) volt 65 éves vagy idősebb. A sarcomás betegek 404 főből álló populációjában 90, eribulinnal kezelt beteg (22,3%) volt 65 éves vagy idősebb. Az eribulin biztonságossági profilja idős betegeknél (65 évesek és idősebbek) hasonló volt a 65. évesnél fiatalabb betegekéhez, kivéve a gyengeséget/fáradékonyságot, amelyek az életkorral emelkedő tendenciát mutattak. Idős populációban nem javasolt az adag módosítása.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azok a betegek, akiknél az ALT vagy az AST szintje meghaladta a normálérték felső határának háromszorosát, nagyobb előfordulási gyakorisággal tapasztaltak 4-es fokú neutropeniát és lázas neutropeniát. A normálérték felső határának másfélszeresét meghaladó bilirubinszinttel rendelkező betegeknél szintén nagyobb a 4-es fokú neutropenia és a lázas neutropenia előfordulási gyakorisága, bár az adatok korlátozottak (lásd még 4.2 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Három nyílt elrendezésű vizsgálatot folytattak (113., 213. és 223. sz. vizsgálat) refrakter vagy kiújult szilárd tumorban vagy lymphomában szenvedő gyermek- vagy serdülőkorú betegnél, de a központi idegrendszer (CNS) tumorait kizárták (lásd 5.1 pont).

A monoterápiában alkalmazott eribulin biztonságosságát 43 gyermek- és serdülőkorú betegnél értékelték, akik legfeljebb 1,58 mg/m² adagot kaptak a 21 napos ciklus 1. és 8. napján (113. és 223. sz. vizsgálat). Az eribulin irinotecan-nal való együttes alkalmazásának biztonságosságát is értékelték 40 gyermek- és serdülőkorú betegnél, akik 1,23 mg/m² eribulin-t kaptak a 21 napos ciklus 1. és 8. napján és 20 vagy 40 mg/m² irinotecan-t a 21 napos ciklus 1-5. napján, vagy 100 vagy 125 mg/m² adagot a 21 napos ciklus 1. és 8. napján (213. sz. vizsgálat).

A leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások a 113. sz. vizsgálatban (1. fázis) a következők voltak: fehérvérsejtek számának csökkenése, lymphociták számának csökkenése, anémia és neutrofilek számának csökkenése.

A leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások a 213. sz. vizsgálatban (1/2. fázis) a következők voltak: neutropenia (1. fázis), valamint hasmenés és neutrofilek számának csökkenése (2. fázis).

A leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások a 223. sz. vizsgálatban (2. fázis) a következők voltak: neutrofilek számának csökkenése, anémia és fehérvérsejtek számának csökkenése.

A monoterápiában vagy irinotecan hidrokloriddal együttesen alkalmazott eribulin biztonsági profilja ebben a gyermek- és serdülőkorú populációban megfelelt bármelyik vizsgálati készítmény felnőtt populációban ismert biztonsági profiljának.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy túladagolós esetben a beteg véletlenül 7,6 mg eribulint kapott (a tervezett dózis körülbelül négyszeresét) és ezt követően a 3. napon túlérzékenységi reakció (3-as fokú), a 7. napon pedig neutropenia (3-as fokú) alakult ki nála. Szupportív kezelés mellett mindkét mellékhatás elmúlt.

Az eribulin túladagolásra nincs ismert antidotum. Túladagolás esetén a beteget szorosan ellenőrizni kell. A túladagolás kezelésének részét kell képeznie a jelentkező klinikai manifesztációk kezelésére szolgáló, szupportív orvosi beavatkozások.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XX41

Az eribulin-mezilát a mikrotubulusok dinamikus átrendeződésének inhibitora, amely a daganatellenes szerek halikondrin osztályába tartozik. A *Halichondria okadai* nevű tengeri szivacsból izolált természetes anyag, a halikondrin B szerkezetileg egyszerűsített szintetikus analógja.

Az eribulin gátolja a mikrotubulusok növekedési fázisát anélkül, hogy hatással lenne a rövidülési fázisra, valamint a tubulint működésképtelen aggregátumokká szekvesztrálja. Az eribulin tubulin alapú mitózisgátló mechanizmus útján fejt ki hatásait, ami a G₂/M sejtciklus gátlásához, a mitotikus orsók kialakulásának megakadályozásához, és a hosszas és irreverzibilis mitózisgátlás után végső soron apoptotikus sejthalálhoz vezet.

Klinikai hatásosság

Emlőrák

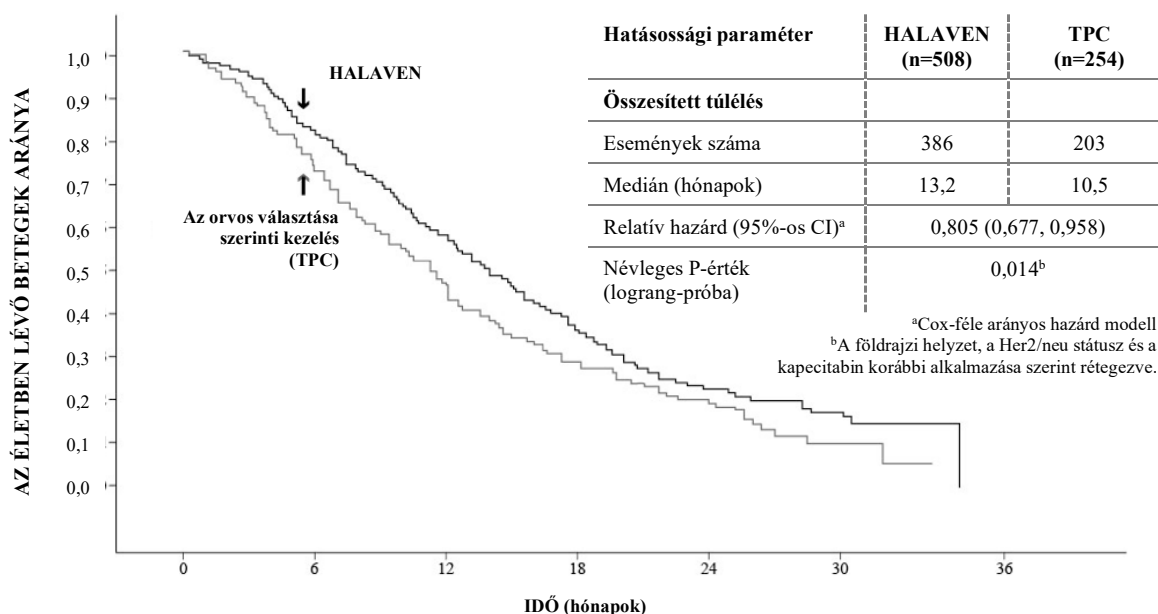
A HALAVEN hatásosságát emlőrákban elsősorban két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálat támasztja alá.

A pivotális III. fázisú EMBRACE vizsgálatba (305. vizsgálat) bevont 762 betegnek lokálisan recidivált vagy metasztatikus emlőrákja volt, és korábban legalább két, de maximum öt, antraciklint és taxánt tartalmazó (kivéve ha ellenjavallt volt) kemoterápiás kúrában részesültek. Feltétel volt, hogy a betegnél az utolsó kemoterápiás kúra után 6 hónapon belül progresszió lépett fel. A betegek HER2-státusza a következő volt: 16,1% pozitív, 74,2% negatív és 9,7% nem ismert, míg a betegek 18,9%-a háromszorosan negatív volt. A betegeket 2:1 arányban randomizálták HALAVEN-re vagy az orvos választása szerinti kezelésre (treatment of physician's choice, TPC), amely 97%-ban kemoterápiából (26% vinorelbin, 18% gemcitabin, 18% kapecitabin, 16% taxán, 9% antraciklin, 10% más kemoterápia), illetve 3% hormonális kezeléssel állt.

A vizsgálat elsődleges végpontja olyan összesített túlélési (overall survival, OS) eredménnyel teljesült, amely az események 55%-ának bekövetkezésekor értékelve statisztikailag szignifikáns mértékben jobb volt az eribulin-csoportban, mint a TPC-csoportban.

Ezt az eredményt megerősítette az események 77%-ánál elvégzett aktualizált összesített túlélési elemzés.

305. vizsgálat - Aktualizált összesített túlélés (ITT-populáció)



KOCKÁZATNAK KITETT BETEGEK SZÁMA							
HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

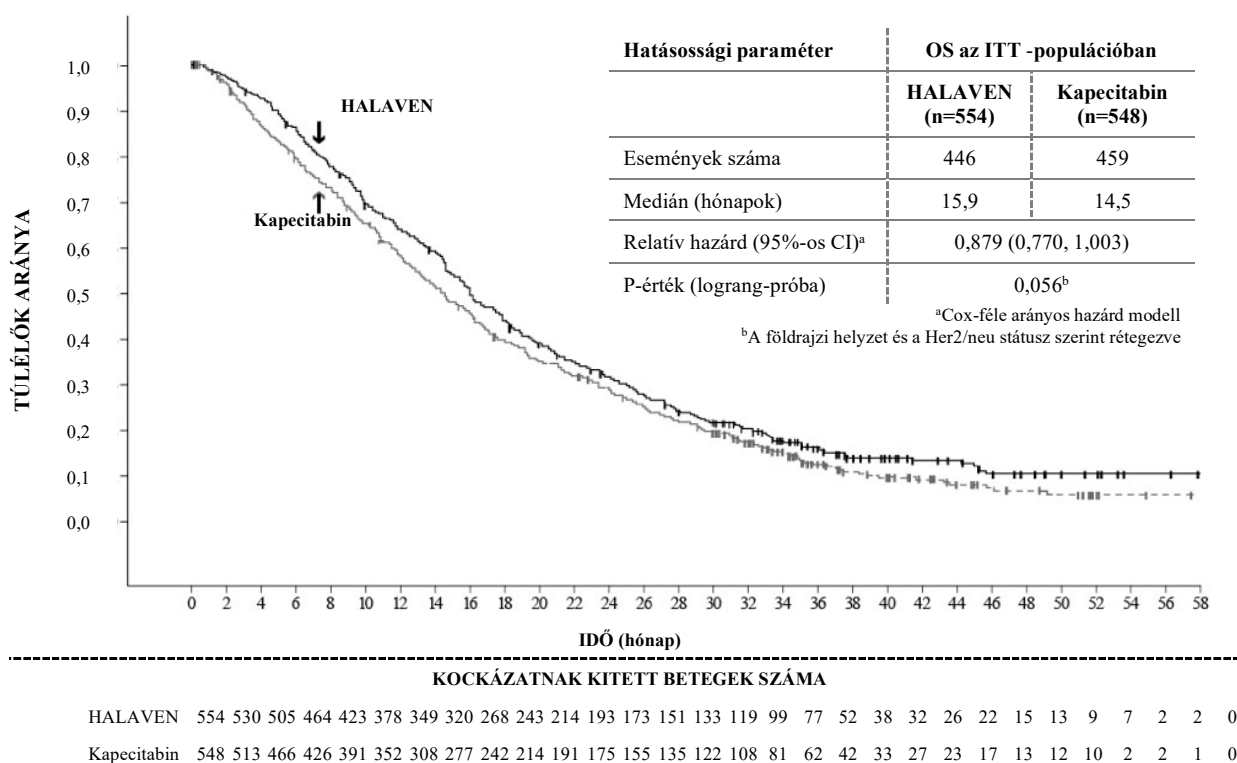
Független értékelés szerint a progressziómentes túlélés (PFS) medián időtartama az eribulin esetében 3,7 hónap volt, szemben a TPC-karon tapasztalt 2,2 hónappal (HR: 0,865, 95%-os CI: 0,714, 1,048, p = 0,137). Azoknál a betegeknél, akiknél a terápiás válasz értékelhető volt, az objektív válaszarány a RECIST-kritériumok alapján az eribulin-karon 12,2% (95%-os CI: 9,4%, 15,5%), ezzel szemben a TPC-karon 4,7% (95%-os CI: 2,3%, 8,4%) volt a független értékelés szerint.

A betegek taxánra rezisztens és nem rezisztens csoportjában egyaránt megfigyelték az összesített túlélésre gyakorolt pozitív hatást. Az összesített túlélés aktualizálása során a HR az eribulin versus TPC esetében 0,90 (95%-os CI: 0,71, 1,14) volt az eribulin javára a taxán-rezisztens betegeknél és 0,73 (95%-os CI: 0,56, 0,96) a taxánra nem rezisztens betegek esetében.

A kapecitabinnal korábban még nem kezelt és a kapecitabinnal előzőleg már kezelt betegeknél egyaránt megfigyelték az összesített túlélésre gyakorolt pozitív hatást. Az aktualizált összesített túlélés elemzése az eribulin-csoportban túlélési előnyt mutatott a TPC-csoporthoz képest mind a kapecitabinnal előzőleg kezelt betegeknél (HR: 0,787 (95%-os CI 0,645, 0,961), mind a kapecitabinnal korábban még nem kezelt betegeknél (HR: 0,865, 95%-os CI: 0,606, 1,233).

A kevesebb terápiás vonallal kezelt metasztatikus emlőrákban végzett második III. fázisú vizsgálat, a 301. számú vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálat volt, amelyet lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő betegeknél (n = 1102) végeztek a HALAVEN monoterápia OS és PFS, mint elsődleges összetett végpontok tekintetében mutatott hatásosságának értékelésére kapecitabin monoterápiával összehasonlítva. A betegek legfeljebb három korábbi kemoterápiás kúrát kaptak, köztük egy antraciklint és egy taxánt is, valamint az előrehaladott betegség kezelésére legfeljebb két kemoterápiás kúrát; a 0 korábbi kemoterápiában részesültek százalékos aránya 20,0%, az 1 korábbi kemoterápiában részesülteké 52,0%, míg a 3 korábbi kemoterápiában részesülteké 27,2%. A betegek HER2-státusza a következő volt: 15,3% pozitív, 68,5% negatív és 16,2% nem ismert, míg a betegek 25,8%-a háromszorosan negatív volt.

301. vizsgálat - Aktualizált összesített túlélés (ITT-populáció)



A független értékeléssel megállapított progressziómentes túlélés hasonló volt az eribulin- és a kapecitabin-csoportban, a medián túlélési idő az előbbiben 4,1 hónap, míg az utóbbiban 4,2 hónap volt (HR 1,08; [95%-os CI: 0,932; 1,250]). A független értékeléssel megállapított objektív válaszarány szintén hasonló volt az eribulin- és a kapecitabin-csoportban; 11,0% (95%-os CI: 8,5; 13,9) az eribulin-csoportban és 11,5% (95%-os CI: 8,9; 14,5) a kapecitabin-csoportban.

A 305. és 301. vizsgálat eribulin- és kontrollcsoportjában részt vevő HER2-negatív és HER2-pozitív betegek összesített túlélési adatai az alábbiakban láthatók:

Hatásossági paraméter	305. vizsgálat - aktualizált összesített túlélés az ITT-populációban			
	HER2-negatív		HER2-pozitív	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Események száma	285	151	66	37
Hónapok medián száma	13,4	10,5	11,8	8,9
Relatív házárd (95%-os CI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
p-érték (lograng-próba)	0,106		0,015	

Hatásossági paraméter	301. vizsgálat - aktualizált összesített túlélés az ITT-populációban			
	HER2-negatív		HER2-pozitív	
	HALAVEN (n = 375)	Kapecitabin (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Kapecitabin (n = 83)
Események száma	296	316	73	73
Hónapok medián száma	15,9	13,5	14,3	17,1
Relatív házárd (95%-os CI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
p-érték (lograng-próba)	0,030		0,837	

Megjegyzés: a 305. és 301. vizsgálatban nem szerepelt egyidejű anti-HER2 terápia.

Liposarcoma

Liposarcoma javallatban az eribulin hatásosságát a pivotális, III. fázisú sarcoma vizsgálat (309. vizsgálat) támasztja alá. Ebben a vizsgálatban olyan betegek (n = 452) vettek részt, akik lokálisan kiújult, inoperábilis és/vagy metasztatikus lágyrészsarcoma kétféle altípusa – leiomyosarcoma vagy liposarcoma – egyikében szenvedtek. A betegek legalább két korábbi kemoterápiás kúrát kaptak, amelyek egyikének antraciklin tartalmúnak kellett lennie (kivéve, ha ellenjavallt volt).

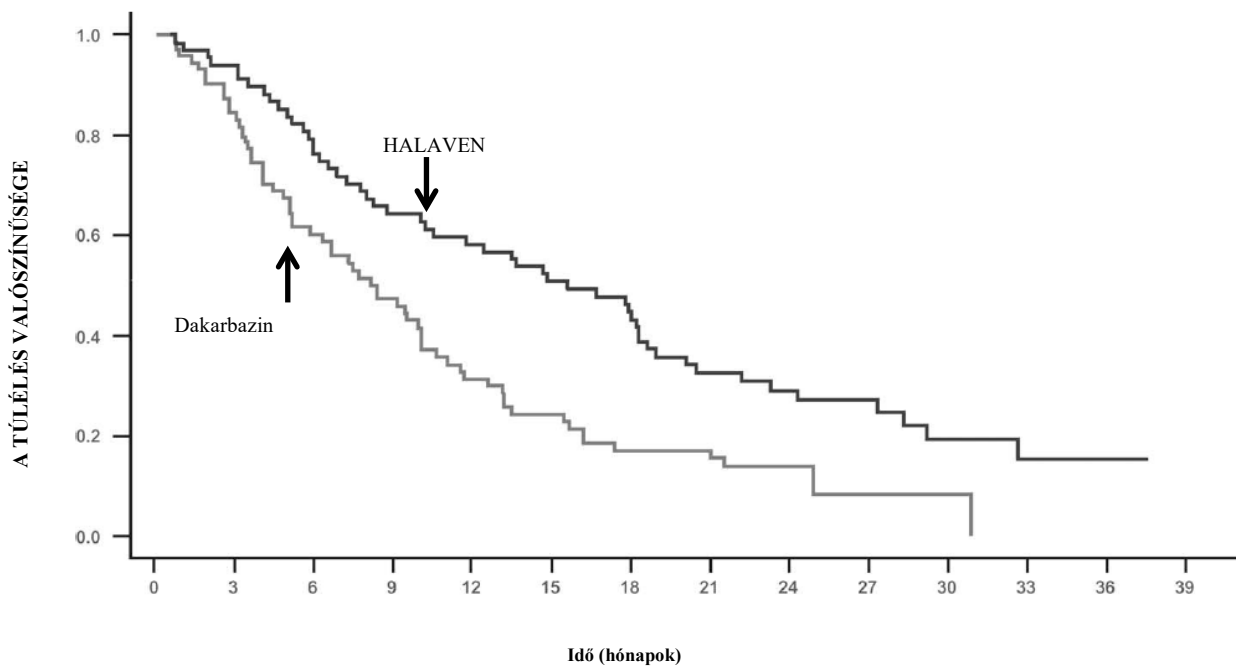
Feltétel volt, hogy a betegnél az utolsó kemoterápiás kúra után 6 hónapon belül progresszió lépett fel. A betegeket 1:1 arányban randomizálták 1,23 mg/m² eribulinra, amelyet 21 napos ciklus 1. és 8. napján alkalmaztak, vagy 850 mg/m², 1000 mg/m² vagy 1200 mg/m² dakarbazinra (az adagot a vizsgálatot végző orvos határozta meg a randomizáció előtt), amelyet 21 naponta alkalmaztak.

A 309. vizsgálatban az eribulin-karra randomizált betegeknél az OS statisztikailag szignifikáns mértékű javulását figyelték meg, a kontroll karhoz viszonyítva. Ez az OS medián értékében (13,5 hónap az eribulinnal kezelt betegeknél vs. 11,5 hónap a dakarbazinnal kezelt betegeknél) bekövetkezett 2 hónapos javulásában nyilvánult meg. A progressziómentes túlélésben vagy az összesített válaszarányban nem volt szignifikáns különbség a kezelési karok között az összesített populációban.

Az eribulin kezelési hatásainak meghatározása a liposarcomás betegekre (45% differenciálatlan, 37% myxoid/kereksejtes és 18% pleomorf a 309. vizsgálatban) korlátozódik, és az OS és PFS előre tervezett alcsoportelemzésén alapul. Előrehaladott vagy metasztatikus leiomyosarcomában szenvedő betegeknél nem volt különbség az eribulin és a dakarbazin között a hatásosság tekintetében.

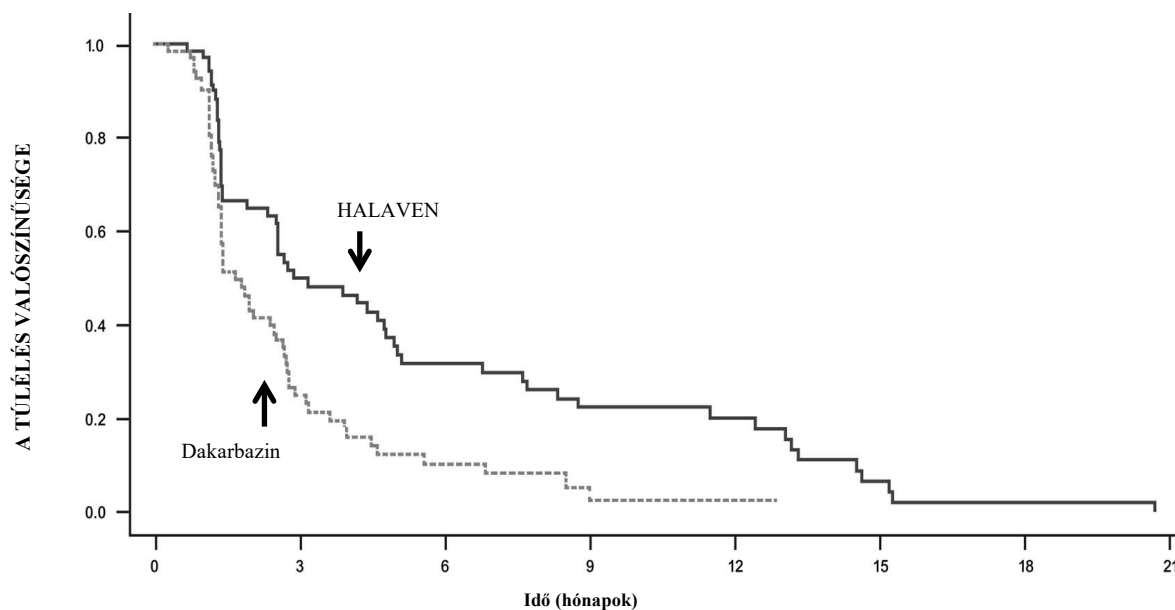
	309. vizsgálat Liposarcoma alcsoport		309. vizsgálat Leiomyosarcoma alcsoport		309. vizsgálat ITT-populáció	
	HALAVEN (n=71)	Dakarbazin (n=72)	HALAVEN (n=157)	Dakarbazin (n=152)	HALAVEN (n=228)	Dakarbazin (n=224)
Összesített túlélés						
Események száma	52	63	124	118	176	181
Hónapok medián száma	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Relatív hazard (95%-os CI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Névleges p-érték	0,0006		0,5730		0,0169	
Progressziómentes túlélés						
Események száma	57	59	140	129	197	188
Hónapok medián száma	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Relatív hazard (95%-os CI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Névleges p-érték	0,0015		0,5848		0,2287	

309. vizsgálat – Összesített túlélés a liposarcoma alcsoportban



		KOCKÁZATNAK KITETT BETEGEK SZÁMA:													
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
HALAVEN	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0	
Dakarbazin	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0	

309. vizsgálat – Progressziómentes túlélés a liposarcoma alcsoportban



KOCKÁZATNAK KITETT BETEGEK SZÁMA:

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

Gyermekek és serdülők

Emlőrák

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az eribulin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az emlőrák javallatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Lágyszöveti sarcoma

Az eribulin hatásosságát három nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, de a hatásosság nem volt megállapítható:

A 113. sz. vizsgálat egy 1. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, dóziskereső vizsgálat volt, amely refrakter vagy kiújult szilárd tumorban és lymphomában szenvedő gyermek- vagy serdülőkorú betegeknél vizsgálta az eribulin-t, de a központi idegrendszer (CNS) tumorait kizárták. A vizsgálatba összesen 22 gyermek- és serdülőkorú beteget (korcsoport: 3-17 év) vontak be és kezeltek. A betegek 3 dózisszintet kaptak intravénás eribulint-t (0,97, 1,23 és 1,58 mg/m²) a 21 napos ciklus 1. és 8. napján. A maximálisan tolerálható dózist (MTD)/2. fázisban javasolt dózist (RP2D) 1,23 mg/m² adagban állapították meg a 21 napos ciklus 1. és 8. napján.

A 223. sz. vizsgálat egy 2. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat volt, amely refrakter vagy kiújult rhabdomyosarcoma-ban (RMS), nem rhabdomyosarcoma lágyszöveti sarcoma-ban (NRSTS) vagy Ewing sarcoma-ban (EWS) szenvedő gyermek- vagy serdülőkorú betegeknél vizsgálta az eribulin biztonságosságát és elsődleges működését. 21 gyermek- és serdülőkorú beteget (korcsoport: 2-17 év) vontak be és kezeltek eribulin-nal 1,23 mg/m² adaggal intravénásan a 21 napos ciklus 1. és 8. napján (113. sz. vizsgálat RP2D dózisa). Egyetlen beteg sem ért el megerősített részleges választ (PR) vagy teljes választ (CR).

A 213. sz. vizsgálat egy 1/2. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat volt, amely az eribulin irinotecan hidrokloriddal együttes alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát vizsgálta relabáló/refrakter szilárd tumorban és lymphomában szenvedő gyermek- vagy serdülőkorú betegeknél,

de a központi idegrendszer (CNS) tumorait kizárva (1. fázis), illetve a kombinált kezelés hatásosságát vizsgálta relabáló/refrakter RMS-ben, NRSTS-ben és EWS-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél (2. fázis). A vizsgálatba összesen 40 gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be és kezeltek. Az 1. fázisban 13 gyermek- és serdülőkorú beteget kezeltek (korcsoport: 4-17 év); az eribulin RP2D értékét $1,23 \text{ mg/m}^2$ adagban állapították meg a 21 napos ciklus 1. és 8. napján és irinotecan hidrokloriddal kombinálták 40 mg/m^2 dózisban a 21 napos ciklus 1-5. napján. A 2. fázisban 27 gyermek- és serdülőkorú beteget (korcsoport: 4-17 év) vontak be és kezeltek RP2D dózissal. Három betegnél erősítették meg PR-t (1-1 beteg az RMS, NRSTS és EWS hisztológiai kohorszból). Az objektív válaszarány (ORR) 11,1% volt.

A három gyermek- és serdülőkorú vizsgálatban nem figyeltek meg a biztonságosságra vonatkozó új jeleket (lásd 4.8 pont), bár tekintettel a betegpopuláció kis méretére, nem lehet szilárd következtetéseket levonni.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a HALAVEN vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően rhabdomyosarcoma és nem-rhabdomyosarcoma típusú lágyszövetű sarcoma kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Az eribulin farmakokinetikáját gyors eloszlási fázis jellemzi, amelyet körülbelül 40 órás átlagos terminális felezési idővel egy elnyújtott eliminációs fázis követ. Eloszlási térfogata nagy (az átlagok tartománya $43\text{-}114 \text{ l/m}^2$).

Az eribulin gyengén kötődik plazmafehérjékhez. Az eribulin plazmafehérje kötődése ($100\text{-}1000 \text{ ng/ml}$) humán plazmában a 49% és 65% közötti tartományba esett.

Biotranszformáció

^{14}C -eribulin betegeknek történt beadása után a változatlan eribulin volt a fő keringő vegyülettípus a plazmában. A metabolitok koncentrációi az anyavegyület kevesebb mint 0,6%-t tették ki, ami megerősíti, hogy az eribulinnak nincsenek jelentősebb humán metabolitjai.

Elimináció

Az eribulin clearance-e alacsony (az átlagok tartománya $1,16\text{-}2,42 \text{ l/h/m}^2$). Heti alkalmazás mellett nem figyelhető meg az eribulin jelentős akkumulációja. A farmakokinetikai tulajdonságok a $0,22\text{-}3,53 \text{ mg/m}^2$ -es eribulin dózistartományban nem dózis- vagy időfüggőek.

Az eribulin elsősorban az epével választódik ki. A kiválasztódásában szerepet játszó transzportfehérje jelenleg nem ismert. *In vitro* preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az eribulint a Pgp transzportálja. Ugyanakkor azt is kimutatták, hogy az eribulin klinikailag jelentős koncentrációkban *in vitro* nem Pgp-gátló. Továbbá a Pgp-gátló ketokonazol egyidejű alkalmazása *in vivo* nem befolyásolja az eribulin expozíciót (AUC és C_{max}). Az *in vitro* vizsgálatok azt is jelezték, hogy az eribulin nem szubsztrátja a szerves kation transzporter 1-nek (OCT1).

^{14}C -eribulin betegeknek történt adása után az adag körülbelül 82%-a választódott ki a széklettel és 9% a vizelettel, ami azt jelzi, hogy a renális clearance nem jelentős útja az eribulin eliminációjának.

A teljes radioaktivitás legnagyobb részét a változatlan eribulin tette ki a székletben és a vizeletben.

Májkárosodás

Egy vizsgálat során értékelték az eribulin farmakokinetikáját májmetasztázisok miatt enyhe (Child-Pugh A; n = 7) és közepesen súlyos (Child-Pugh B; n = 4) májkárosodásban szenvedő betegek esetében. A normál veseműködésű betegekhez (n = 6) képest az eribulin-expozíció enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél 1,8-szeresére, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél pedig 3-szorosára emelkedett. A HALAVEN enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknek 0,97 mg/m²-es adagban, és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek 0,62 mg/m²-es adagban történt beadása valamelyest magasabb eribulin-expozíciót eredményezett, mint amely normál veseműködésű betegnél 1,23 mg/m²-es adag beadása után létrejött. A HALAVEN alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Cirrhosis miatt májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem végeztek vizsgálatot. Az adagolásra vonatkozó ajánlást lásd a 4.2 pontban.

Vesekárosodás

Néhány közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegnél fokozott eribulin-expozíciót észleltek nagy mértékű interindividuais változékonyság mellett. Az eribulin farmakokinetikáját egy I. fázisú vizsgálat során értékelték, amelybe normál veseműködésű (kreatinin-clearance: ≥ 80 ml/perc; n = 6), közepes fokú (30-50 ml/perc; n = 7) vagy súlyos fokú (15-<30 ml/perc; n = 6) vesekárosodásban szenvedő betegeket vontak be. A kreatinin-clearance-et a Cockcroft-Gault-képlettel határozták meg. Közepes és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél 1,5-szer (90%-os CI: 0,9-2,5) magasabb dózis-normalizált AUC_(0-inf)-értéket figyeltek meg. A kezelésre vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.2 pontban.

Gyermekek és serdülők

Eribulin plazmakoncentrációjára vonatkozó mintákat vettek le 83 refrakter/relabáló és kiújult szilárd tumorban és limfómában szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegtől (korsorozat: 2-17 év), akik eribulin-kezelést kaptak a 113., 213. és 223. sz. vizsgálatban. Az eribulin farmakokinetikája összevethető volt az STS-ben és más tumortípusokban szenvedő felnőtt betegekkel. Az eribulin expozíciója a gyermek- és serdülőkorú betegeknél hasonló volt a felnőtt betegeknél tapasztalt expozícióval. Az egyidejűleg adagolt irinotecan nem volt hatással az eribulin farmakokinetikájára a refrakter/relabáló és kiújult szilárd tumorban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az eribulin *in vitro* a bakteriális fordított mutációs vizsgálat (Ames-teszt) során nem volt mutagén hatású. Az eribulin pozitív volt az eger lymphoma mutagenézis vizsgálatban, és klasztogén volt az *in vivo* patkány micronucleus vizsgálat során.

Az eribulinnal karcinogenitás-vizsgálatokat nem végeztek.

Az eribulinnal nem végeztek fertilitási vizsgálatot, de az ismételt adagolású, nem klinikai vizsgálatok eredményei alapján, amelyek testicularis toxicitást mutattak mind patkányoknál (a tubulus seminiferus epitheliumának hypocellularitása hypospermiával/aspermiával), mind kutyáknál, az eribulin-kezelés a férfiak nemzőképességét veszélyeztetheti. Egy patkányokon végzett embryofoetális fejlődési vizsgálat megerősítette, hogy az eribulin toxikus hatású az embrionális fejlődés során, és teratogén hatása van. Vemhes patkányokat 0,009, 0,027, 0,088 és 0,133 mg/kg-nak megfelelő eribulin-meziláttal kezeltek a 8., 10. és 12. gesztációs napon. Dózisfüggő hatásként a vemhességek felszívódásának emelkedett számát, valamint csökkent magzati testtömeget figyeltek meg 0,088 mg/kg és ennél nagyobb adagok esetében, valamint 0,133 mg/kg-os adag mellett a fejlődési rendellenességek (az alsó állkapocs, a nyelv, a gyomor és a lép hiánya) fokozott előfordulási gyakoriságát regisztrálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes etanol
Injekcióhoz való víz
Sósav (a pH beállításához)
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üvegek

5 év.

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam

Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felbontás utáni tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, de ez az időszak normál esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C – 8 °C-on, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

A HALAVEN kémiai és fizikai stabilitása felhasználás közben, hígítatlan oldatként, fecskendőben tárolva, környezeti fény mellett és 15 °C – 25 °C-on legfeljebb 4 órán át, illetve 2 °C – 8 °C-on legfeljebb 24 órán át volt kimutatható.

A HALAVEN kémiai és fizikai stabilitása felhasználás közben, hígított oldatként (0,018 mg/ml eribulinhez, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloridban) 2 °C – 8 °C-on legfeljebb 72 órán át volt kimutatható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer első felbontás vagy hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

2 ml oldatot tartalmazó 5 ml-es, I-es típusú üvegből készült injekciós üveg, teflonbevonatú butil gumidugóval és lepattintható alumínium borítólemezzel.

Kiszerelés: 1 vagy 6 db injekciós üveget tartalmazó doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A HALAVEN citotoxikus daganatellenes gyógyszer, és mint minden toxikus vegyületet, óvatosan kell kezelni. Kesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése javasolt. Ha az oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, szappannal és vízzel azonnal és alaposan le kell mosni. Ha nyálkahártyára kerül, a területet alaposan le kell öblíteni vízzel. A HALAVEN-t csak a citotoxikus szerek kezelésében megfelelő

képzettséggel rendelkező személyzet készítheti el és adhatja be. A személyzet terhes tagja nem dolgozhat HALAVEN-nel.

Aszeptikus technika alkalmazásával a HALAVEN legfeljebb 100 ml-re hígítható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval. Beadást követően ajánlott átöblíteni az infúziós szerelékkel 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval, biztosítandó, hogy a teljes dózis beadásra kerüljön. Nem keverhető más gyógyszerekkel, és nem hígítható 5%-os glükóz oldatos infúzióban.

Ha a készítmény beadásához adagolótüskét alkalmaz, akkor tekintse meg az eszköz gyártója által mellékelte használati utasítást. A HALAVEN injekciós üvegek 13 mm-es dugóval vannak ellátva. A kiválasztott eszköznek kompatibilisnek kell lennie a kis injekciós üvegekhez való dugókkal.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/678/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. március 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. november 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz 2 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

HALAVEN 0,44 mg/ml oldatos injekció
Eribulin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,88 mg eribulinnak megfelelő eribulin-mezilátot tartalmaz 2 ml-es injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Vízmentes etanol, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid
A további információkat illetően lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db 2 ml-es injekciós üveg
6 db 2 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/678/001 1 db injekciós üveg
EU/1/11/678/002 6 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

HALAVEN 0,44 mg/ml injekció
Eribulin
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,88 mg eribulin 2 ml-ben

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

HALAVEN 0,44 mg/ml oldatos injekció eribulin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a HALAVEN és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a HALAVEN alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a HALAVEN-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a HALAVEN-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a HALAVEN és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A HALAVEN az eribulin nevű hatóanyagot tartalmazó daganatellenes gyógyszer, amely a rákos sejtek növekedésének és terjedésének megállítására hat.

A HALAVEN-t felnőtteknél használják, ha a helyileg előrehaladott vagy áttéteket adó (az eredeti tumorból továbbterjedt) emlőrák ellen legalább egy egyéb terápiát kipróbáltak, de az már nem hatásos.

Felnőtteknél előrehaladott vagy áttéteket adó liposzarkóma (rákos megbetegedés, amely a zsírszövetből indul ki) kezelésére is alkalmazzák, ha korábban legalább egy, egyéb terápiát kipróbáltak, de az már nem hatásos.

2. Tudnivalók a HALAVEN alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a HALAVEN-t:

- ha allergiás az eribulin-mezilátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A HALAVEN alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- ha májproblémái vannak,
- ha lázas vagy fertőzése van,
- ha zsibbadást, bizsergést, szúró érzést, érintéssel szembeni érzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal.
- ha szívproblémái vannak.

Ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre, mondja el kezelőorvosának kezelés leállítására vagy az adag csökkentésére mellett dönthet.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszert nem szabad 0 és 18 év közötti gyermekeknek vagy serdülőknek adni, mert nem hatásos.

Egyéb gyógyszerek és a HALAVEN

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A HALAVEN súlyos születési rendellenességeket okozhat, és terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve, ha az Önre és a gyermekre nézve fennálló valamennyi kockázat alapos mérlegelése után egyértelműen szükségesnek ítélik. A gyógyszer alkalmazása férfiaknál maradandó nemzőképességi problémákat is okozhat a későbbiekben, ezért a kezelés megkezdése előtt ezt meg kell beszélniük kezelőorvosukkal. Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a HALAVEN-kezelés alatt és 3 hónapig azt követően.

A HALAVEN-t a gyermekre nézve fennálló kockázat lehetősége miatt tilos szoptatás alatt alkalmazni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A HALAVEN mellékhatásokat, például fáradtságot (nagyon gyakori) és szédülést (gyakori) okozhat. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha fáradtnak érzi magát vagy szédül.

A HALAVEN etanolt (alkoholt) tartalmaz

Ez a készítmény kis mennyiségű – injekciós üvegenként kevesebb mint 100 mg – etanolt (alkohol) tartalmaz.

3. Hogyan kell alkalmazni a HALAVEN-t?

A HALAVEN-t megfelelő képesítésű egészségügyi szakember adja be Önnek vénás injekció formájában, körülbelül 2-5 perc alatt. Az alkalmazandó adag a négyzetméterben (m²) kifejezett testfelülettől függ, amit a testtömegeből és a testmagasságból kiszámítanak ki. A HALAVEN szokásos adagja 1,23 mg/m², de az Ön vérvizsgálati eredményei vagy egyéb tényezők alapján kezelőorvosa ezen változtathat.

Milyen gyakorisággal adják be a HALAVEN-t?

A HALAVEN-t általában minden 21 napos ciklus 1. és 8. napján adják be. Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy Önnek hány kezelési ciklust kell kapnia. Vérvizsgálati eredményeitől függően előfordulhat, hogy a vérvizsgálati eredmények normalizálódásáig kezelőorvosának el kell halasztania a gyógyszer beadását. Kezelőorvosa ekkor az alkalmazott adag csökkentése mellett is dönthet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben a következő súlyos tünetek bármelyikét észleli, hagyja abba a HALAVEN alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz:

- Szapora szívveréssel, gyors, felületes légzéssel, hideg, sápadt, nyirkos vagy márványozott bőrrel és/vagy zavartsággal kísért láz. Ezek az úgynevezett vérmérgezés (szepszis) tünetei lehetnek, amely a szervezet fertőzésre adott intenzív és súlyos válaszreakciója. A szepszis nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet), és életveszélyes lehet, és halálhoz vezethet.
- Bármilyen légzési nehézség, vagy az arc, a száj, a nyelv, illetve a torok duzzanata. Ezek egy nem gyakori allergiás reakció jelei lehetnek (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Súlyos bőrkiütés a bőr, a száj, a szem és a nemi szerv felhólyagosodásával. Ezek a Stevens-Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis nevű betegség tünetei lehetnek. Ennek a betegségnek a gyakorisága nem ismert, de életveszélyes lehet.

Egyéb mellékhatások.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek):

- a fehérvérsejtek vagy a vörösvértestek számának csökkenése,
- fáradtság vagy gyengeség,
- hányinger, hányás, székrekedés, hasmenés,
- zsibbadás, bizsergés vagy szúró érzés,
- láz,
- étvágytalanság, testsúlycsökkenés,
- nehézlégzés, köhögés,
- ízületi és izomfájdalom, valamint hátfájás,
- fejfájás,
- hajhullás.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- a vérlemezkek számának csökkenése (ami véraláfutásokat okoz, vagy azt, hogy a vérzések hosszabb idő alatt állnak el),
- lázzal, tüdőgyulladással, hidegrázással járó fertőzések,
- gyors szív működés, kipirulás,
- forgó jellegű szédülés vagy szédülés,
- a könnytermelődésk fokozódása, kötőhártya-gyulladás (a szem felszínének vörössége és fájdalma), orrvérzés,
- kiszáradás, szájszárazság, ajakherpesz, szájpenész, emésztési zavar, gyomorégés, hasi fájdalom vagy puffadás,
- a légyrészek duzzanata, fájdalom (főleg mellkasi, hát és csontfájdalom), izomgörcsök vagy izomgyengeség,
- szájüregi, légúti vagy húgyúti fertőzések, fájdalmas vizelet,
- torokfájás, fájdalmas orr vagy orrfolyás, influenzaszerű tünetek,
- kóros májfunkciós laborértékek, a vér megváltozott cukor-, bilirubin-, foszfát-, kálium-, magnézium-, illetve kalciumszintje,
- álmatlanság, depresszió, az érzés megváltozása,
- kiütés, viszketés, körömproblémák, száraz bőr vagy bőrvörösség,
- fokozott verejtékezés (például éjszakai izzadás),
- fülcsengés,
- vérrögképződés a tüdőben,
- övsömör,
- bőrduzzanat, valamint kéz- és lábzsibbadás.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- vérrögképződés,
- kóros májfunkciós laborértékek (májtoxicitás),

- veseelégtelenség, vér vagy fehérje a vizeletben,
- a tüdők szöveteinek kiterjedt gyulladása, ami hegesedéshez vezethet,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- szájüregi fekélyek.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- A véralvadás súlyos zavara, amely kiterjedt vérrögképződéshez és belső vérzésekhez vezet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a HALAVEN-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ha a HALAVEN-t felhígítják infúzióhoz, akkor a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a hígított oldat 2 °C – 8 °C-on legfeljebb 72 órán át tárolható.

Ha a HALAVEN-t hígítatlan oldatként felszívják fecskendőbe, akkor környezeti fény mellett és 15 °C – 25 °C-on legfeljebb 4 órán át, illetve 2 °C – 8 °C-on legfeljebb 24 órán át tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a HALAVEN?

- A készítmény hatóanyaga az eribulin. 0,88 mg eribulinnak megfelelő eribulin-mezilátot tartalmaz 2 ml-es injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők az etanol és az injekcióhoz való víz, valamint nagyon kis mennyiségben sósav és nátrium-hidroxid lehet jelen.

Milyen a HALAVEN külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A HALAVEN tiszta, színtelen vizes oldatos injekció, 2 ml oldatot tartalmazó, üvegből készült injekciós üvegben. 1 vagy 6 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

E-mail: medinfo_de@eisai.net

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG
Tel: +370 5 248 73 50

България

Ewopharma AG
Тел: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG
Tel. +370 5 248 73 50

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG
Tel: +371 677 04000

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.