

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

HALAVEN 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 0,44 mg eribulina v obliki eribulinijevega mesilata.

Ena 2 ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,88 mg eribulina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna vodna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo HALAVEN je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je napredoval po vsaj enem režimu kemoterapije za napredovalo bolezen (glejte poglavje 5.1). Predhodna zdravljenja morajo vključevati antraciklin in taksan, bodisi kot adjuvantno zdravljenje ali za zdravljenje metastatskega raka dojke, razen če to zdravljenje za bolnika ni bilo primerno.

Zdravilo HALAVEN je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim liposarkomom, ki so predhodno prejeli zdravljenje, ki vsebuje antraciklin (razen če ni bilo primerno) za napredovalo ali metastatsko bolezen (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo HALAVEN sme predpisovati samo usposobljen zdravnik z izkušnjami v uporabi terapij za zdravljenje raka. Dajati ga sme samo ustrezno usposobljen zdravstveni delavec.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek eribulina v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, je 1,23 mg/m² in se daje intravensko v obliki 2- do 5-minutne infuzije 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla.

Opomba:

Priporočeni odmerek v EU velja za bazo zdravilne učinkovine (eribulin). Izračun posamičnega odmerka za bolnika mora temeljiti na jakosti raztopine, pripravljene za uporabo, ki vsebuje 0,44 mg/ml eribulina, in priporočenem odmerku 1,23 mg/m². Spodaj navedena priporočila za zmanjšanje odmerka so prikazana tudi kot odmerek eribulina, ki se uporabi na podlagi jakosti raztopine, pripravljene za uporabo.

V ključnih preskušanjih, ustrezni publikaciji in v nekaterih drugih regijah, npr. v Združenih državah Amerike in Švici, temelji priporočeni odmerek na obliki soli (eribulinjev mesilat).

Bolnikom je lahko slabo ali bruhalo. Treba je razmisliti o antiemetični profilaksi, vključno s kortikosteroidi.

Preložitev odmerka med zdravljenjem

Dajanje zdravila HALAVEN na 1. ali 8. dan je treba preložiti, če se pojavi kaj od naslednjega:

- absolutno število nevtrofilcev (ANC – absolute neutrophil count) $< 1 \times 10^9/l$,
- trombociti $< 75 \times 10^9/l$,
- nehematološke toksičnosti 3. ali 4. stopnje.

Zmanjšanje odmerka med zdravljenjem

Priporočila za zmanjšanje odmerka za ponovno zdravljenje so predstavljena v naslednji tabeli.

Priporočila za zmanjšanje odmerka

| Neželeni učinki po predhodnem dajanju zdravila HALAVEN | Priporočeni odmerek eribulina |
|--|--------------------------------------|
| Hematološki: | |
| ANC $< 0,5 \times 10^9/l$, ki traja več kot 7 dni | 0,97 mg/m ² |
| ANC $< 1 \times 10^9/l$, nevtropenija z zapletom zaradi povišane telesne temperature ali okužbe | |
| Trombociti $< 25 \times 10^9/l$, trombocitopenija | |
| Trombociti $< 50 \times 10^9/l$, trombocitopenija z zapletom zaradi krvavitve ali potrebe po transfuziji krvi ali trombocitov | |
| Nehematološki: | |
| Vsaka 3. ali 4. stopnja v predhodnem ciklu | |
| Ponovni pojav katerih koli hematoloških ali nehematoloških neželenih učinkov, kot je opredeljeno zgoraj | |
| Kljub zmanjšanju na 0,97 mg/m ² | 0,62 mg/m ² |
| Kljub zmanjšanju na 0,62 mg/m ² | Razmislite o prekinitvi |

Odmerka eribulina ne zvišujte ponovno, ko je bil enkrat zmanjšan.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Okvarjeno delovanje jeter zaradi zasevkov

Priporočeni odmerek eribulina pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter (stopnje A po Child-Pughu) je 0,97 mg/m² v obliki 2- do 5-minutne intravenske infuzije 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla.

Priporočeni odmerek eribulina pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (stopnje B po Child-Pughu) je 0,62 mg/m² v obliki 2- do 5-minutne intravenske infuzije 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla.

Študij za hudo okvaro delovanja jeter (stopnje C po Child-Pughu) niso izvedli, toda pričakuje se, da je treba tem bolnikom dati še manjši odmerek eribulina.

Okvarjeno delovanje jeter zaradi ciroze

Te skupine bolnikov niso preučili. Zgornje odmerke se lahko uporabi za blago do zmerno okvaro, vendar se priporoča skrbno nadziranje, saj bo odmerke morda treba ponovno prilagoditi.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Nekateri bolniki z zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) utegnejo imeti zvečano izpostavljenost eribulinu in bodo morda potrebovali nižji odmerek. Pri vseh bolnikih z okvaro ledvic se priporoča pozornost in skrbno nadziranje varnosti (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Specifičnih priporočil za prilagoditev odmerka zaradi starosti bolnika ni (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Zdravilo HALAVEN ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih za indikacijo rak dojke.

Zdravilo HALAVEN ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo sarkoma mehkih tkiv (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo HALAVEN je namenjeno za intravensko uporabo. Odmerek se lahko razredči z do 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Ne sme se ga redčiti v 5-odstotni infuzijski raztopini glukoze. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Pred dajanjem se prepričajte, da obstaja dober periferni venski dostop ali prehodna centralna linija. Ni znakov, da bi eribulinijev mesilat povzročal mehurje ali dražil. V primeru ekstravazacije mora biti zdravljenje simptomatsko. Za informacije glede ravnanja s citotoksičnimi zdravili glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematologija

Mielosupresija je odvisna od odmerka in se primarno kaže kot nevtropenija (poglavje 4.8). Pri vseh bolnikih je treba pred vsakim odmerkom eribulina opraviti pregled celotne krvne slike. Zdravljenje z eribulinom se lahko uvede le pri bolnikih z vrednostmi ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in s trombociti $> 100 \times 10^9/l$.

Febrilna nevtropenija se je pojavila pri $< 5 \%$ bolnikov, zdravljenih z eribulinom. Bolnike, pri katerih se pojavijo febrilna nevtropenija, huda nevtropenija ali trombocitopenija, je treba zdraviti v skladu s priporočili v poglavju 4.2.

Pri bolnikih z alanin-aminotransferazo (ALT) ali aspartat-aminotransferazo (AST) > 3 x zgornja meja normale (ULN-upper limit of normal) je bila incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja. Čeprav je podatkov malo, je tudi pri bolnikih z bilirubinom $> 1,5$ x zgornja meja normale incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja.

Poročali so o smrtnih primerih febrilne nevtropenije, nevtropenične sepse, sepse in septičnega šoka.

Hudo nevtropenijo lahko zdravnik zdravi z uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja (G-CSF-granulocyte colony-stimulating factor,) ali enakovrednim zdravilom po presoji zdravnika v skladu z ustreznimi smernicami (glejte poglavje 5.1).

Periferna nevropatija

Bolnike je treba skrbno nadzirati za znake periferne motorične in senzorične nevropatije. Pri razvoju hude periferne nevrotoksičnosti je treba odmerek prestaviti ali zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

V kliničnih preskušanjih so bili bolniki z obstoječo nevropatijo več kot 2. stopnje izključeni. Pri bolnikih z obstoječo nevropatijo 1. ali 2. stopnje se simptomi niso razvili prej ali se poslabšali kot pri tistih bolnikih, ki ob vstopu v preskušanje niso imeli tega stanja.

Podaljšanje QT intervala

V nekontrolirani, odprti študiji z EKG so pri 26 bolnikih 8. dan opazili podaljšanje QT intervala, neodvisno od odmerka eribulina, pri čemer 1. dan niso opazili nikakršnega podaljšanja QT intervala. Če začnemo zdravljenje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, z bradiaritmijami ali s sočasnim zdravljenjem z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki razreda Ia in III, in z elektrolitskimi motnjami, je priporočljivo spremljanje EKG. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom HALAVEN je treba popraviti hipokaliemijo, hipokalcemijo in hipomagnezijo in te elektrolite je treba občasno kontrolirati med zdravljenjem. Eribulina ne smemo dajati bolnikom s prirojenim sindromom dolgega intervala QT.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), manj kot 100 mg na odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Eribulin se izloča pretežno (do 70 %) prek žolča. Beljakovina za prenos, ki sodeluje v tem procesu, ni znana. Eribulin ni substrat proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP - breast cancer resistant protein), prenašalcev organskih anionov (OAT - organic anion transporter) (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), prenašalcev proteinov, povezanih z odpornostjo proti številnim zdravilom (MRP - multi-drug resistance-associated protein) (MRP2, MRP4) in prenašalcev eksportne črpalke žolčnih soli (BSEP - bile salt export pump).

Medsebojno delovanje zdravil se z zaviralci in induktorji CYP3A4 ne pričakuje. Ketokonazol, zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina (Pgp), in rifampicin, induktor CYP3A4, nista vplivala na izpostavljenost eribulinu (AUC in C_{max}).

Učinki eribulina na farmakokinetiko drugih zdravil

Podatki *in vitro* kažejo, da je eribulin blag inhibitor pomembnega encima CYP3A4, ki presnavlja zdravila. Podatki *in vivo* niso na voljo. Priporočljiva je previdnost in spremljanje glede neželenih učinkov, kadar sočasno uporabljamo snovi, ki imajo ozko terapevtsko okno in se odstranjujejo iz telesa predvsem s presnovo preko CYP3A4 (npr. alfentanil, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimizid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Eribulin ne zavira CYP encimov CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 2E1 v pomembnih kliničnih koncentracijah.

Eribulin v pomembnih kliničnih koncentracijah ni zaviral aktivnosti, ki jo posredujejo prenašalci BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 in OATP1B3.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi eribulina pri nosečnicah ni. Eribulin je pri podganah embriotoksičen, fetotoksičen in teratogen. Zdravila HALAVEN ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen kadar je to nujno potrebno in po skrbnem pretehtanju koristi za mater in tveganj za zarodek.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo v času, ko same ali njihov moški partner dobivajo zdravilo HALAVEN, in da morajo uporabljati učinkovit način kontracepcije med zdravljenjem in še do 3 mesece po njem.

Dojenje

Ni znano, ali se eribulin/presnovki izločajo v materino mleko pri človeku ali živalih. Ker tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti, se zdravilo HALAVEN med dojenjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Pri podganah in psih so opazili testikularno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Moški bolniki naj se pred zdravljenjem posvetujejo o shranjevanju sperme zaradi možnosti nepopravljive neplodnosti zaradi zdravljenja z zdravilom HALAVEN.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo HALAVEN lahko povzroči neželene učinke, kot sta utrujenost in omotičnost, ki lahko povzročita blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, naj ne vozijo in upravljajo s stroji, če so utrujeni ali omotični.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinek, o katerem najpogosteje poročajo v zvezi z zdravilom HALAVEN, je supresija kostnega mozga, ki se kaže kot nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija s pridruženimi okužbami. Poročali so tudi o novem začetku ali poslabšanju že obstoječe periferne nevropatije. Med neželenimi učinki, o katerih poročajo, je toksičnost za prebavila, ki se kaže kot anoreksija, navzea, bruhanje, driska, zaprtost in stomatitis. Med drugimi neželenimi učinki so utrujenost, alopecija, zvečani jetrni encimi, sepsa in mišičnoskeletni bolečinski sindrom.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Če ni zabeleženo drugače, prikazuje tabela stopnjo incidence neželenih učinkov, ki so jih opazili pri bolnikih z rakom dojke in sarkomom mehkih tkiv, ki so prejeli priporočeni odmerek v študijah 2. faze in študijah 3. faze.

Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti. Kjer so se učinki 3. ali 4. stopnje pojavili s pogostnostjo $\geq 1\%$, je navedena dejanska skupna pogostnost in pogostnost neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje.

| Organski sistem | Neželeni učinki vseh stopenj | | | |
|--|------------------------------|---|--|-------------------|
| | Zelo pogosti (pogostnost %) | Pogosti (pogostnost %) | Občasni (pogostnost %) | Redki ali neznani |
| Infekcijske in parazitske bolezni | | okužba sečil (8,5 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) pljučnica (1,6 %) (3./4. stopnje: 1,0 %) ustna kandidiaza ustni herpes okužba zgornjih dihal nazofaringitis rinitis herpes zoster | sepsa (0,5 %) (3./4. stopnje: 0,5 %) ^a nevtropenična sepsa (0,2 %) (3./4. stopnje: 0,2 %) ^a septični šok (0,2 %) (3./4. stopnje: 0,2 %) ^a | |

| Organski sistem | Neželeni učinki vseh stopenj | | | |
|--|--|---|---|---|
| | Zelo pogosti (pogostnost %) | Pogosti (pogostnost %) | Občasni (pogostnost %) | Redki ali neznani |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | nevtropenija (53,6 %) (3./4. stopnje: 46,0 %) levkopenija (27,9 %) (3./4. stopnje: 17,0 %) anemija (21,8 %) (3./4. stopnje: 3,0 %) | limfopenija (5,7 %) (3./4. stopnje: 2,1 %) febrilna nevtropenija (4,5 %) (3./4. stopnje: 4,4 %) ^a trombocitopenija (4,2 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) | | * diseminirana intravaskularna koagulacija ^b |
| Presnovne in prehranske motnje | zmanjšan apetit (22,5 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) ^d | hipokaliemija (6,8 %) (3./4. stopnje: 2,0 %) hipomagneziemija (2,8 %) (3./4. stopnje: 0,3 %) dehidracija (2,8 %) (3./4. stopnje: 0,5 %) ^d hiperglikemija hipofosfatemija hipokalcemija | | |
| Psihiatrične motnje | | nespečnost depresija | | |
| Bolezni živčevja | periferna nevropatija ^c (35,9 %) (3./4. stopnje: 7,3 %) glavobol (17,5 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) | disgevizija omotičnost (9,0 %) (3./4. stopnje: 0,4 %) ^d hipoestezija letargija nevrotoksičnost | | |
| Očesne bolezni | | obilnejše solzenje (5,8 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) ^d konjunktivitis | | |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | | vertoglavica tinitus | | |
| Srčne bolezni | | tahikardija | | |
| Žilne bolezni | | vročinski valovi pljučna embolija (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a | globoka venska tromboza | |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja (15,2 %) ^a (3./4. stopnje: 3,5 %) ^a kašelj (15,0 %) (3./4. stopnje: 0,5 %) | orofaringealna bolečina epistaksa rinoreja | intersticijska pljučna bolezen (0,2 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) | |
| Bolezni prebavil | navzea (35,7 %) (3./4. stopnje: 1,1 %) ^d zaprtost (22,3 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) ^d driska (18,7 %) (3./4. stopnje: 0,8 %) bruhanje (18,1 %) (3./4. stopnje: 1,0 %) | bolečina v trebuhu stomatitis (11,1 %) (3./4. stopnje: 1,0 %) ^d suha usta dispepsija (6,5 %) (3./4. stopnje: 0,3 %) ^d gastroezofagealna refluksna bolezen distenzija trebuha | razjede v ustih pankreatitis | |

| Organski sistem | Neželeni učinki vseh stopenj | | | |
|--|--|---|--|---|
| | Zelo pogosti (pogostnost %) | Pogosti (pogostnost %) | Občasni (pogostnost %) | Redki ali neznani |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | | <p>zvišanje aspartat-aminotransferaze (7,7 %) (3./4. stopnje: 1,4 %) ^d</p> <p>zvišanje alanin-aminotransferaze (7,6 %) (3./4. stopnje: 1,9 %) ^d</p> <p>zvišanje gama-glutamilttransferaze (1,7 %) (3./4. stopnje: 0,9 %) ^d</p> <p>hiperbilirubinemija (1,4 %) (3./4. stopnje: 0,4 %)</p> | hepatotoksičnost (0,8 %) (3./4. stopnje: 0,6%) | |
| Bolezni kože in podkožja | alopecija | <p>izpuščaj (4,9 %) (3./4. stopnje: 0,1 %)</p> <p>pruritus (3,9 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) ^d</p> <p>bolezni nohtov</p> <p>nočno potenje</p> <p>suha koža</p> <p>eritem</p> <p>hiperhidroza</p> <p>palmaro-plantarna eritrodisezija (1,0 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) ^d</p> | angioedem | **Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza ^b |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | <p>artralgija in mialgija (20,4 %) (3./4. stopnje: 1,0 %)</p> <p>bolečina v hrbtu (12,8 %) (3./4. stopnje: 1,5 %)</p> <p>bolečina v udu (10,0 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) ^d</p> | <p>bolečina v kosteh (6,7 %) (3./4. stopnje: 1,2 %)</p> <p>mišični spazmi (5,3 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) ^d</p> <p>mišično-skeletna bolečina</p> <p>mišično-skeletna bolečina v prsih</p> <p>mišična oslabeledost</p> | | |
| Bolezni sečil | | disurija | hematurija, proteinurija, odpoved ledvic | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | <p>utrujenost/astenija (53,2 %) (3./4. stopnje: 7,7 %)</p> <p>pireksija (21,8 %) (3./4. stopnje: 0,7 %)</p> | <p>vnetje sluznice (6,4 %) (3./4. stopnje: 0,9 %) ^d</p> <p>periferni edem</p> <p>bolečina</p> <p>mrzlica</p> <p>bolečina v prsih</p> <p>gripi podobna bolezen</p> | | |
| Preiskave | zmanjšanje telesne mase (11,4 %) (3./4. stopnje: 0,4 %) ^d | | | |

^a vključno z dogodki 5. stopnje

^b iz spontanega poročanja

^c Vključuje dogovorjene izraze za periferno nevropatijo, periferno motorično nevropatijo, polinevropatijo, parestezijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno senzomotorično nevropatijo in demielinizacijsko polinevropatijo.

^d brez dogodkov 4. stopnje

* redki

** pogostnost ni znana

V celoti gledano sta bila varnostna profila v populacijah bolnikov z rakom dojke in sarkomom mehkih tkiv podobna.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija

Nevtropenija, ki so jo opazili, je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; povprečni čas do najvišje točke je bil 13 dni in povprečni čas do okrevanja od hude nevtropenije ($<0,5 \times 10^9/l$) je bil 8 dni. Število nevtrofilcev $<0,5 \times 10^9/l$ s trajanjem več kot 7 dni se je pojavilo pri 13 % bolnikov z rakom dojke, zdravljenih z eribulinom v študiji EMBRACE.

O nevtropeniji so poročali kot o neželenem učinku, ki se je pojavil med zdravljenjem (TEAE - treatment emergent adverse event) pri 151/404 (37,4 % za vse stopnje) v populaciji s sarkomom, v primerjavi z 902/1559 (57,9 % za vse stopnje) v populaciji z rakom dojke. Pogostnosti združenega razvrščenega TEAE in laboratorijske nenormalnosti nevtrofilcev sta bili 307/404 (76,0 %) oziroma 1314/1559 (84,3 %). Mediana trajanja zdravljenja je bila 12,0 tedna za bolnike s sarkomom in 15,9 tedna za bolnike z rakom dojke.

Poročali so o smrtnih primerih febrilne nevtropenije, nevtropenične sepse, sepse in septičnega šoka. Od 1963 bolnikov z rakom dojke in sarkomi mehkih tkiv, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli eribulin v priporočenem odmerku, je bil po en smrtni dogodek zaradi nevtropenične sepse (0,1 %) in febrilne nevtropenije (0,1 %). Poleg tega so bili 3 smrtni primeri sepse (0,2 %) in en smrtni primer septičnega šoka (0,1 %).

Hudo nevtropenijo lahko zdravnik zdravi z uporabo G-CSF ali enakovrednim zdravilom po presoji zdravnika v skladu z ustreznimi smernicami. 18 % oziroma 13 % bolnikov, zdravljenih z eribulinom, je prejelo G-CSF v dveh študijah raka dojke 3. faze (študiji 305 oziroma 301). V študiji sarkoma 3. faze (študija 309) je 26 % bolnikov, zdravljenih z eribulinom, prejelo G-CSF.

Pri <1 % bolnikov, ki so dobivali eribulin, je zaradi nevtropenije prišlo do prekinitve zdravljenja.

Diseminirana intravaskularna koagulacija

Poročali so o primerih diseminirane intravaskularne koagulacije, običajno v povezavi z nevtropenijo in/ali sepsom.

Periferna nevropatija

Pri 1559 bolnikih z rakom dojke je bil najpogostejši neželeni učinek, ki je imel za posledico prekinitve zdravljenja z eribulinom, periferna nevropatija (3,4 %). Mediani čas do periferne nevropatije 2. stopnje je bil 12,6 tedna (po 4 ciklih). Od 404 bolnikov s sarkomom je pri dveh bolnikih prišlo do prekinitve zdravljenja z eribulinom zaradi periferne nevropatije. Mediani čas do periferne nevropatije 2. stopnje je bil 18,4 tedna.

Razvoj periferne nevropatije 3. ali 4. stopnje se je pojavil pri 7,4 % bolnikov z rakom dojke in pri 3,5 % bolnikov s sarkomom. V kliničnih preskušanjih se pri bolnikih z obstoječo nevropatijo simptomi niso razvili prej ali poslabšali kot pri tistih bolnikih, ki ob vstopu v preskušanje niso imeli tega stanja. Pri bolnikih z rakom dojke z obstoječo periferno nevropatijo 1. ali 2. stopnje je bila pogostnost periferne nevropatije 3. stopnje, ki je bila posledica zdravljenja, 14 %.

Hepatotoksičnost

Pri nekaterih bolnikih z normalnimi/nenormalnimi jetrnimi encimi pred zdravljenjem z eribulinom so ob uvedbi zdravljenja poročali o zvišanju ravni jetrnih encimov. Pri večini teh bolnikov se je takšno zvišanje pojavilo zgodaj med zdravljenjem z eribulinom, v 1. ali 2. ciklu zdravljenja, in čeprav gre verjetno za fenomen prilagajanja jeter na zdravljenje z eribulinom, ne pa znak pomembne toksičnosti za jetra, so poročali tudi o hepatotoksičnosti.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Od 1559 bolnikov z rakom dojke, zdravljenih s priporočenim odmerkom eribulina, je bilo 283 bolnikov (18,2 %) starih ≥ 65 let. V populaciji 404 bolnikov s sarkomom je bilo 90 bolnikov (22,3 %), zdravljenih z eribulinom, starih ≥ 65 let. Varnostni profil eribulina za starejše bolnike (≥ 65 let starosti) je bil podoben kot pri bolnikih, starih < 65 let, razen astenije/utrujenosti, ki sta z naraščajočo starostjo kazali trend naraščanja. Prilaganje odmerkov za starejše bolnike se ne priporoča.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri bolnikih z ALT ali AST > 3 x zgornja meja normale je bila incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja. Čeprav je podatkov malo, je tudi pri bolnikih z bilirubinom $> 1,5$ x zgornja meja normale incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2).

Pediatrična populacija

Tri odprte študije, študija 113, 213 in 223, so bile izvedene pri pediatričnih bolnikih z refraktarnimi ali ponavljajočimi se čvrstimi tumorji in limfomi, vendar brez tumorjev centralnega živčevja (CŽ) (glejte poglavje 5.1).

Varnost monoterapije z eribulinom je bila ocenjena pri 43 pediatričnih bolnikih, ki so prejeli do $1,58 \text{ mg/m}^2$ 1. in 8. dan v 21-dnevnem ciklu (študiji 113 in 223). Varnost eribulina skupaj z irinotekanom je bila prav tako ocenjena pri 40 pediatričnih bolnikih, ki so prejeli $1,23 \text{ mg/m}^2$ eribulina 1. in 8. dan ter 20 ali 40 mg/m^2 irinotekana od 1. do 5. dne v 21-dnevnem ciklu ali 100 ali 125 mg/m^2 irinotekana 1. in 8. dan v 21-dnevnem ciklu (Študija 213).

Najpogosteje opisani neželeni učinki zdravila v Študiji 113 (1. faza) so bili zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število limfocitov, anemija in zmanjšano število nevtrofilcev.

Najpogosteje opisani neželeni učinki zdravila v Študiji 213 (1./2. faza) so bili nevtropenija (1. faza) ter driska in zmanjšano število nevtrofilcev (2. faza).

Najpogosteje opisani neželeni učinki zdravila v Študiji 223 (2. faza) so bili zmanjšano število nevtrofilcev, anemija in zmanjšano število levkocitov.

Varnostni profil eribulina kot monoterapije ali skupaj z irinotekanovim hidrokloridom v tej pediatrični populaciji je skladen z znanim varnostnim profilom obeh preiskovanih zdravil pri odrasli populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V enem primeru prevelikega odmerjanja je bolnik nenamerno prejel $7,6 \text{ mg}$ eribulina (približno 4-kratni načrtovani odmerek), posledično sta se razvili preobčutljivostna reakcija (3. stopnje) 3. dne in nevtropenija (3. stopnje) 7. dne. Oba neželena učinka sta s podpornim zdravljenjem izzvenela.

Za preveliko odmerjanje eribulina ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja morate bolnika natančno spremljati. Zdravljenje prevelikega odmerka naj vključuje podporno zdravljenje nastalih kliničnih manifestacij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX41

Eribulinjev mesilat je zaviralec mikrotubularne dinamike, ki sodi v halihondrinski razred zdravil z delovanjem na novotvorbe. Po zgradbi je poenostavljen sintetični analog halihondrina B, naravnega produkta, izoliranega iz morske spužve *Halichondria okadai*.

Eribulin zavira fazo rasti mikrotubulov, ne da bi vplival na fazo krajšanja in sekvstrira tubulin v neproduktivne agregate. Eribulin izraža svoje učinke prek antimitotskega mehanizma na osnovi tubulina, kar povzroči blokado celičnega cikla G₂/M, prekinitvev mitotskega vretena, in v končni fazi apoptotsko smrt celic po podaljšani in ireverzibilni mitotski blokadi.

Klinična učinkovitost

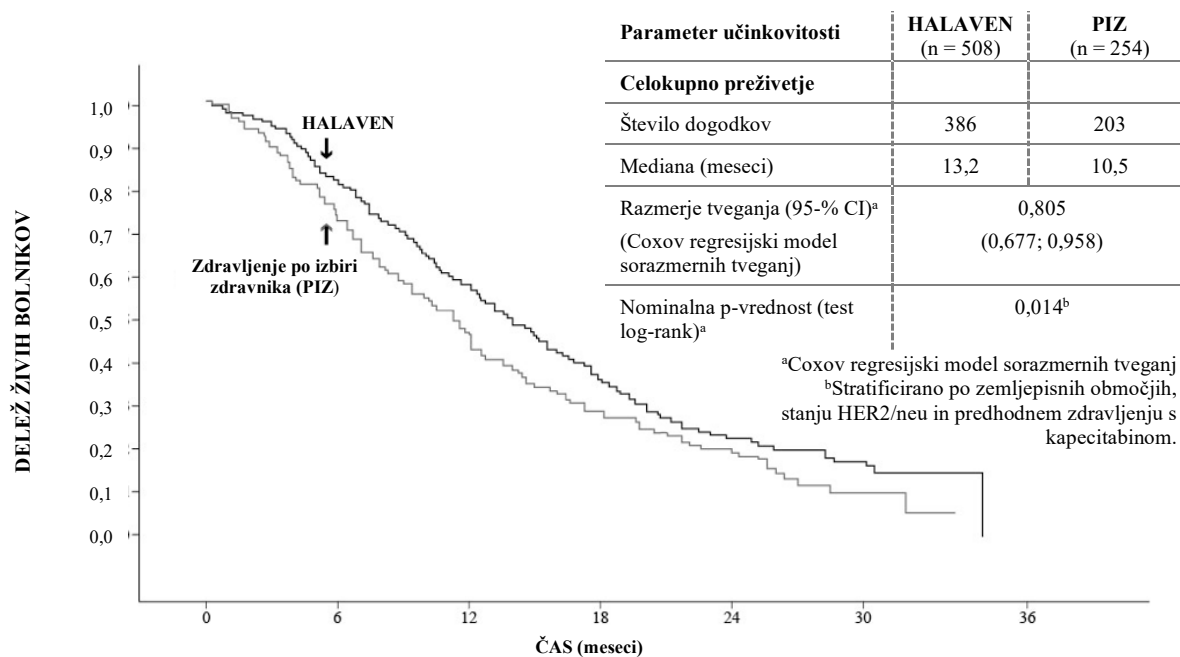
Rak dojke

Učinkovitost zdravila HALAVEN pri raku dojke podpirata predvsem dve randomizirani primerjalni študiji 3. faze.

762 bolnikov v osrednji študiji 3. faze EMBRACE (študija 305) je imelo lokalni recidiv ali metastatskega raka dojke in je pred tem prejelo vsaj dva in največ pet režimov kemoterapije, vključno z antraciklinom in taksanom (razen, kadar sta bila kontraindicirana). V roku 6 mesecev od zadnjega režima kemoterapije je morala bolezen pri bolnikih napredovati. Status bolnikov glede na HER2 je bilo: 16,1 % pozitivnih, 74,2 % negativnih, za 9,7 % je bilo stanje neznano, 18,9 % bolnikov pa je bilo trojno negativnih. Bolniki so bili randomizirani 2:1 v skupino, ki je prejela zdravilo HALAVEN, ali v skupino, ki se je zdravila po izbiri zdravnika (PIZ), kar je sestavljala v 97 % kemoterapija (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taksan, 9 % antraciklin, 10 % druga kemoterapija) ali v 3 % hormonsko zdravljenje.

Študija je primarni končni opazovan dogodek dosegla z rezultatom celokupnega preživetja (overall survival, OS), ki je bil statistično značilno boljši v skupini z eribulinom v primerjavi s skupino PIZ v 55 % dogodkov. Ta rezultat je bil potrjen s posodobljeno analizo celokupnega preživetja, opravljeno pri 77 % dogodkov.

Študija 305 - posodobljeni podatki celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja)



| | | ŠTEVILO BOLNIKOV S TVEGANJEM | | | | | |
|---------|-----|------------------------------|-----|-----|----|----|---|
| HALAVEN | 508 | 406 | 274 | 142 | 54 | 11 | 0 |
| PIZ | 254 | 178 | 106 | 61 | 26 | 5 | 0 |

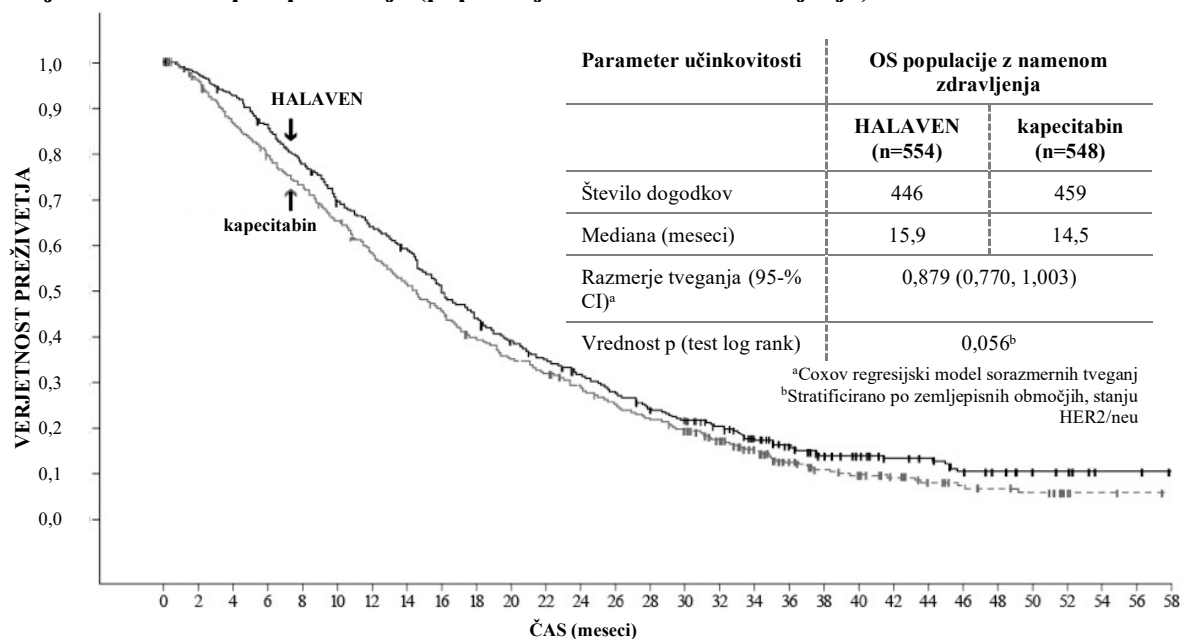
Pri neodvisnem pregledu je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival) v kraku z eribulinom 3,7 meseca, v kraku s TPC pa 2,2 meseca (HR 0,865, 95-% CI (interval zaupanja): 0,714, 1,048, $p=0,137$). Pri bolnikih, ki jih je bilo možno oceniti, je bila stopnja objektivnega odziva po kriterijih RECIST 12,2 % (95-% CI: 9,4 %; 15,5 %) glede na neodvisni pregled za krak z eribulinom in 4,7 % (95-% CI: 2,3 %; 8,4 %) za krak s PIZ.

Pozitivni učinek na OS so opazili v skupini bolnikov, ki se ne odzivajo na taksan, in v skupini bolnikov, ki se odzivajo na taksan. V posodobljenem OS je bil HR za eribulin v primerjavi s PIZ 0,90 (95-% CI: 0,71; 1,14) v korist eribulina za bolnike, ki se ne odzivajo na taksan in 0,73 (95-% CI: 0,56; 0,96) za bolnike, ki se odzivajo na taksan.

Pozitivni učinek na OS so opazili v skupini bolnikov, ki se še niso zdravili s kapecitabinom, in v skupini, ki se je predhodno zdravila s kapecitabinom. Analiza posodobljenega OS je bila v korist preživetja za skupino z eribulinom v primerjavi s PIZ tako pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kapecitabinom, s HR 0,787 (95-% CI 0,645; 0,961) in pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili s kapecitabinom, z ustreznim HR 0,865 (95-% CI 0,606; 1,233).

Druga študija 3. faze, v zgodnejši fazi zdravljenja metastatičnega raka dojke, študija 301, je bila odprta randomizirana študija pri bolnikih ($n=1102$) z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, v kateri so raziskovali učinkovitost monoterapije z zdravilom HALAVEN v primerjavi z monoterapijo s kapecitabinom glede OS in preživetja brez napredovanja bolezni kot primarnega opazovanega dogodka. Bolniki so predhodno prejeli največ po tri predhodne režime kemoterapije, vključno tako z antraciklinom kot s taksanom, in največ dva za napredovalo bolezen, odstotni delež tistih, ki so prejeli 0, 1 ali 2 predhodni kemoterapevtski zdravljenji za metastatičnega raka dojke, pa je bil 20,0 %, 52,0 % oziroma 27,2 %. Status bolnikov glede na HER2 je bil: 15,3 % pozitivnih, 68,5 % negativnih, 16,2 % neznan, 25,8 % bolnikov pa je bilo trojno negativnih.

Študija 301 – celokupno preživetje (populacija z namenom zdravljenja)



| | ŠTEVILO BOLNIKOV S TVEGANJEM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| 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 |
| kapecitabin | 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 |

Preživetje brez napredovanja bolezni, ocenjeno z neodvisnim pregledom, je bilo pri eribulinu in kapecitabinu podobno, z medianama 4,1 meseca proti 4,2 meseca (HR 1,08; [95-% CI: 0,932, 1,250]). Tudi objektivna odzivnost, ocenjena z neodvisnim pregledom, je bila pri eribulinu in kapecitabinu podobna; 11,0 % (95-% CI: 8,5, 13,9) v skupini z eribulinom in 11,5 % (95-% CI: 8,9, 14,5) v skupini s kapecitabinom.

Celokupno preživetje bolnikov, negativnih oziroma pozitivnih glede na HER2 v skupini z eribulinom in kontrolni skupini v študiji 305 in študiji 301 je prikazano spodaj:

| Parameter učinkovitosti | Študija 305 – posodobljeno celokupno preživetje populacije z namenom zdravljenja | | | |
|-----------------------------|--|---------------|-------------------------|--------------|
| | negativni glede na HER2 | | pozitivni glede na HER2 | |
| | HALAVEN (n = 373) | PIZ (n = 192) | HALAVEN (n = 83) | PIZ (n = 40) |
| Število dogodkov | 285 | 151 | 66 | 37 |
| Mediana (meseci) | 13,4 | 10,5 | 11,8 | 8,9 |
| Razmerje tveganja (95-% CI) | 0,849 (0,695, 1,036) | | 0,594 (0,389, 0,907) | |
| Vrednost p (test log rank) | 0,106 | | 0,015 | |

| Parameter učinkovitosti | Študija 301 - celokupno preživetje populacije z namenom zdravljenja | | | |
|-----------------------------|---|-----------------------|-------------------------|----------------------|
| | negativni glede na HER2 | | pozitivni glede na HER2 | |
| | HALAVEN (n = 375) | kapecitabin (n = 380) | HALAVEN (n = 86) | kapecitabin (n = 83) |
| Število dogodkov | 296 | 316 | 73 | 73 |
| Mediana (meseci) | 15,9 | 13,5 | 14,3 | 17,1 |
| Razmerje tveganja (95-% CI) | 0,838 (0,715; 0,983) | | 0,965 (0,688; 1,355) | |
| Vrednost p (test log rank) | 0,030 | | 0,837 | |

Opozorilo: sočasno anti-HER2 zdravljenje v študijo 305 in študijo 301 ni bilo vključeno.

Liposarkom

Učinkovitost eribulina pri liposarkomu podpira ključna študija sarkoma 3. faze (študija 309). Bolniki v tej študiji (n=452) so imeli lokalno recidiven, inoperabilen in/ali metastatski sarkom mehkih tkiv ene od dveh podvrst – leiomiosarkom ali liposarkom. Bolniki so predhodno prejeli vsaj dve kemoterapevtski shemi, ena od katerih je morala biti antraciklin (če ni bil kontraindiciran).

V roku 6 mesecev od zadnjega režima kemoterapije je morala bolezen pri bolnikih napredovati.

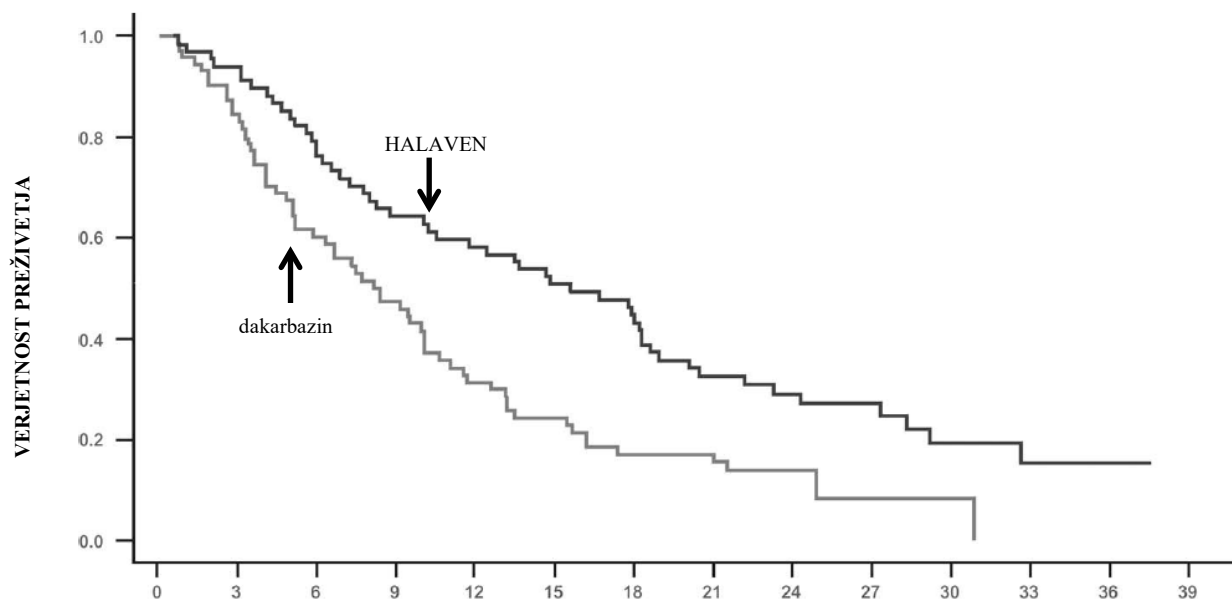
Randomizirali so jih v razmerju 1:1 na prejemanje bodisi eribulina 1,23 mg/m² na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla bodisi dakarbazina 850 mg/m², 1000 mg/m² ali 1200 mg/m² (odmerek je določil raziskovalec pred randomizacijo), vsakih 21 dni.

V študiji 309 so ugotovili statistično signifikantno izboljšanje celotnega preživetja pri bolnikih, randomiziranih na krak z eribulinom v primerjavi s kontrolnim krakom. To je pomenilo 2-mesečno izboljšanje medianega OS (13,5 meseca pri bolnikih, zdravljenih z eribulinom, proti 11,5 meseca pri bolnikih, zdravljenih z dakarbazinom). Med obema krakoma zdravljenja v celotni populaciji ni bilo signifikantne razlike v preživetju brez napredovanja bolezn ali celotni odzivnosti.

Učinki zdravljenja z eribulinom so bili omejeni na bolnike z liposarkomom (45 % dediferenciranih, 37 % miksoidnih/okrogloceličnih in 18 % pleomorfnih v študiji 309) na podlagi vnaprej načrtovanih analiz OS in PFS v podskupinah. Razlike v učinkovitosti med eribulinom in dakarbazinom pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim leiomiosarkomom ni bilo.

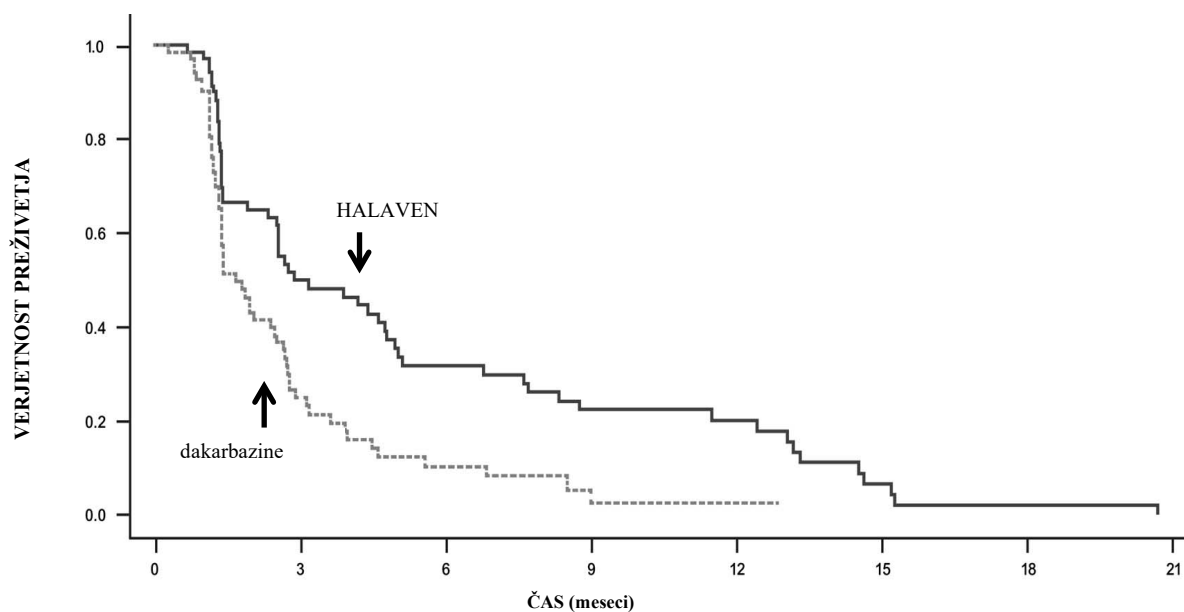
| | Študija 309 podskupina liposarkom | | Študija 309 podskupina leiomiosarkom | | Študija 309 populacija ITT | |
|--|--------------------------------------|----------------------|---|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| | HALAVEN (n=71) | dakarbazin (n=72) | HALAVEN (n=157) | dakarbazin (n=152) | HALAVEN (n=228) | dakarbazin (n=224) |
| Celotno preživetje | | | | | | |
| Število dogodkov | 52 | 63 | 124 | 118 | 176 | 181 |
| Mediana (meseči) | 15,6 | 8,4 | 12,7 | 13,0 | 13,5 | 11,5 |
| Razmerje tveganja (95-% CI) | 0,511 (0,346, 0,753) | | 0,927 (0,714, 1,203) | | 0,768 (0,618, 0,954) | |
| Nominalna vrednost p | 0,0006 | | 0,5730 | | 0,0169 | |
| Preživetje brez napredovanja bolezn | | | | | | |
| Število dogodkov | 57 | 59 | 140 | 129 | 197 | 188 |
| Mediana (meseči) | 2,9 | 1,7 | 2,2 | 2,6 | 2,6 | 2,6 |
| Razmerje tveganja (95-% CI) | 0,521 (0,346, 0,784) | | 1,072 (0,835, 1,375) | | 0,877 (0,710, 1,085) | |
| Nominalna vrednost p | 0,0015 | | 0,5848 | | 0,2287 | |

Študija 309 – celokupno preživetje v podskupini liposarkom



| | ČAS (meseči) | | | | | | | | | | | | | |
|------------|-------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| | ŠTEVILO BOLNIKOV S TVEGANJEM: | | | | | | | | | | | | | |
| 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 |

Študija 309 – preživetje brez napredovanja bolezni v podskupini liposarkom



| | ČAS (meseči) | | | | | | | |
|------------|-------------------------------|----|----|----|---|---|---|---|
| | ŠTEVILO BOLNIKOV S TVEGANJEM: | | | | | | | |
| HALAVEN | 71 | 28 | 17 | 12 | 9 | 3 | 1 | 0 |
| dakarbazin | 72 | 15 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Pediatrična populacija

Rak dojke

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z eribulinom za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo raka na dojki (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Sarkom mehkih tkiv

Učinkovitost eribulina je bila ocenjena, vendar ne tudi dokazana v treh odprtih študijah:

Študija 113 je bila odprta, multicentrična študija za ugotavljanje odmerkov 1. faze, v kateri je bil ocenjen eribulin pri pediatričnih bolnikih z refraktarnimi ali ponavljajočimi se čvrstimi tumorji in limfomi, vendar brez tumorjev centralnega živčevja (CŽ). Vključenih in zdravljenih je bilo skupno 22 pediatričnih bolnikov (starost: od 3 do 17 let). Bolniki so eribulin prejeli intravensko 1. in 8. dan v 21-dnevnem ciklu v treh odmerkih (0,97, 1,23 in 1,58 mg/m²). Največji tolerančni odmerek (MTD)/priporočeni odmerek v 2. fazi (RP2D) za eribulin je bil določen kot 1,23 mg/m² 1. in 8. dan v 21-dnevnem ciklu.

Študija 223 je bila odprta, multicentrična študija 2. faze, v kateri sta bila ocenjeni varnost in preliminarna aktivnost eribulina pri pediatričnih bolnikih z refraktarnimi ali ponavljajočimi se rabdomiosarkomi (RMS), sarkomi mehkega tkiva, ki niso rabdomiosarkomi (NRSTS), ali Ewingovim sarkomom (EWS). Enaindvajset pediatričnih bolnikov (starost: od 2 do 17 let) je bilo vključenih in zdravljenih z eribulinom v odmerku 1,23 mg/m², ki so ga intravensko prejeli 1. in 8. dan v 21-dnevnem ciklu (RP2D iz Študije 113). Noben bolnik ni dosegel potrjenega delnega odziva (PR) ali popolnega odziva (CR).

Študija 213 je bila odprta, multicentrična študija 1./2. faze, v kateri sta bila ocenjeni varnost in učinkovitost eribulina skupaj z irinotekanovim hidrokloridom pri pediatričnih bolnikih z recidivnimi/refraktarnimi čvrstimi tumorji in limfomi, vendar brez tumorjev centralnega živčevja (CŽ) (1. faza), ocenjena pa je bila tudi učinkovitost kombiniranega zdravljenja pri pediatričnih bolnikih z recidivnimi/refraktarnimi RMS, NRSTS in EWS (2. faza). V tej študiji je bilo vključenih in zdravljenih skupno 40 pediatričnih bolnikov. V 1. fazi je bilo vključenih in zdravljenih 13 pediatričnih bolnikov (starost: od 4 do 17 let); kot RP2D je bil določen odmerek eribulina 1,23 mg/m² 1. in 8. dan skupaj z odmerkom irinotekanovega hidroklorida 40 mg/m² od 1. do 5. dne v 21-dnevnem ciklu. V 2. fazi je bilo vključenih 27 pediatričnih bolnikov (starost: od 4 do 17 let) in zdravljenih z odmerkom RP2D. Trije bolniki so dosegli PR (1 bolnik v vsaki kohorti RMS, NRSTS in EWS glede na histologijo). Stopnja objektivnega odziva (ORR) je bila 11,1 %.

V treh pediatričnih študijah niso opazili novih varnostnih signalov (glejte poglavje 4.8), vendar zaradi majhne populacije bolnikov ni mogoče podati zanesljivih zaključkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Za farmakokinetiko eribulina je značilna hitra faza porazdelitve, ki ji sledi podaljšana časa izločanja, s povprečno končno razpolovno dobo približno 40 ur. Ima velik volumen porazdelitve (razpon sredin 43 do 114 l/m²).

Eribulin se slabo veže na beljakovine plazme. Razpon vezave eribulina na beljakovine v plazmi (100-1.000 ng/ml) je bil od 49 % do 65 % v človeški plazmi.

Biotransformacija

Po dajanju ¹⁴C-eribulina bolnikom je bila glavna cirkulirajoča oblika v plazmi nespremenjeni eribulin. Koncentracije presnovka so predstavljale <0,6 % izvorne spojine, kar potrjuje, da ni glavnih človeških presnovkov eribulina.

Izločanje

Izločanje eribulina je majhno (razpon sredin 1,16 do 2,42 l/h/m²). Značilnega kopičenja eribulina ob tedenskem dajanju niso opazili. Farmakokinetične lastnosti eribulina v razponu odmerka 0,22 do 3,53 mg/m² niso odvisne od odmerka ali časa.

Eribulin se izloča predvsem z žolčem. Transportna beljakovina, ki sodeluje v procesu izločanja, trenutno ni znana. Predklinične študije *in vitro* kažejo, da eribulin prenaša Pgp. Vendar pa se je pokazalo, da eribulin v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* ni zaviralec Pgp. Dodatno sočasna uporaba ketokonazola, zaviralca Pgp, *in vivo* ni imela vpliva na izpostavljenost eribulinu (AUC in C_{max}). Študije *in vitro* so pokazale, da eribulin ni substrat za OCT1.

Po dajanju ¹⁴C-eribulina bolnikom se je približno 82 % odmerka izločilo v blatu in 9 % v urinu, kar kaže, da ledvični očistek ni pomembna pot izločanja eribulina.

Nespremenjeni eribulin predstavlja večino od skupne radioaktivnosti v blatu in urinu.

Okvarjeno delovanje jeter

V študiji so ocenili farmakokinetiko eribulina pri bolnikih z blagim (stopnje A po Child-Pughu; n = 7) in zmernim (stopnje B po Child-Pughu; n = 4) okvarjenim delovanjem jeter zaradi zasevkov na jetrih. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (n = 6) se je izpostavljenost eribulinu povečala za 1,8-krat pri bolnikih z blago okvarjenim in 3-krat pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter. Dajanje zdravila HALAVEN v odmerku 0,97 mg/m² bolnikom z blago okvarjenim delovanjem jeter in 0,62 mg/m² bolnikom z zmerno okvarjenim delovanjem jeter je povzročilo nekoliko višjo izpostavljenost kot po odmerku 1,23 mg/m² pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Zdravila HALAVEN niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughu). Študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter zaradi ciroze ni. Glejte poglavje 4.2 za priporočila o odmerjanju.

Okvarjeno delovanje ledvic

Zvečano izpostavljenost eribulinu so ugotovili pri nekaterih bolnikih z zmerno ali hudo okvaro delovanja ledvic, z veliko variabilnostjo med preiskovanci. Farmakokinetiko eribulina so ovrednotili v študiji Faze 1 pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina: ≥ 80 ml/min; n=6), zmerno (30-50 ml/min; n=7) in s hudo (15-<30 ml/min; n=6) okvaro ledvic. Očistek kreatinina so ocenili s Cockcroft-Gaultovo enačbo. Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic so ugotovili 1,5-krat (90 % CI: 0,9-2,5) večjo AUC_(0-inf), normalizirano na odmerek. Glejte poglavje 4.2 za priporočila o zdravljenju.

Pediatrična populacija

Koncentracijo eribulina v plazmi so zbrali pri 83 pediatričnih bolnikih (starost: od 2 do 17 let) z refraktarnimi/recidivnimi čvrstimi tumorji in limfomi, ki so prejeli eribulin v študijah 113, 213 in 223. Farmakokinetika eribulina pri pediatričnih bolnikih je bila primerljiva z odraslimi bolniki s STS in bolniki z drugimi vrstami tumorja. Izpostavljenost eribulinu pri pediatričnih bolnikih je bila podobna izpostavljenosti pri odraslih bolnikih. Sočasna uporaba irinotekana ni vplivala na farmakokinetiko eribulina pri pediatričnih bolnikih z refraktarnimi/recidivnimi in ponavljajočimi se čvrstimi tumorji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Eribulin *in vitro* v preskusu bakterijske reverzne mutacije (Amesov preskus) ni bil mutagen. Eribulin je bil pozitiven v testu mutageneze mišjega limfoma in klastogen v *in vivo* testu podganjih mikro jeder.

Z eribulinom niso izvajali študij kancerogenosti.

Študije plodnosti z eribulinom niso izvajali, toda na podlagi predkliničnih podatkov študij ponavljajočih odmerkov, kjer so opazovali testikularno toksičnost tako pri podganah (hipocelularnost seminiferne epitelija s hipospermijo/aspermijo) kot pri psih, je možno, da zdravljenje z eribulinom vpliva na plodnost pri moških. Študija razvoja zarodka/plodu pri podganah je potrdila potencial eribulina za vpliv na sposobnost razmnoževanja in teratogenost. Brejim podganjim samicam so dajali eribulinijev mesilat, ki ustreza 0,009; 0,027; 0,088 in 0,133 mg/kg eribulina, na 8., 10. in 12. dan brejosti. Od odmerka odvisno zvišano število resorpcij in znižano telesno maso zarodka so opazili pri odmerkih $\geq 0,088$ mg/kg, zvišano incidenco deformacij (odsotnost spodnje čeljusti, jezika, želodca in vranice) pa so opazili pri 0,133 mg/kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viale

5 let

Rok uporabnosti med uporabo

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je za čase shranjevanja med uporabo in za pogoje odgovoren uporabnik; shranjevanje naj ne bi bilo daljše od 24 ur pri 2 °C - 8 °C, razen kadar je redčenje potekalo pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

Med uporabo kemična in fizikalna stabilnost zdravila HALAVEN kot nerazredčene raztopine v brizgi dokazano traja do 4 ure pri 15 °C - 25 °C in na sobni svetlobi ali do 24 ur pri 2 °C - 8 °C.

Med uporabo kemična in fizikalna stabilnost zdravila HALAVEN kot razredčene raztopine (0,018 mg/ml do 0,18 mg/ml eribulina v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (9 mg/ml)) dokazano traja do 72 ur pri 2 °C - 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, obloženim s teflonom, in dvizžno aluminijasto vrhnjo zaporko prek tesnila, ki vsebuje 2 ml raztopine.

Velikosti pakiranja so škatle z 1 ali 6 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo HALAVEN je citotoksično zdravilo proti raku, zato je treba z njim, kot z drugimi strupenimi snovmi, ravnati previdno. Priporoča se uporaba rokavic, očal in zaščitnih oblačil. Po stiku kože z raztopino moramo kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo. Pri stiku s sluznico moramo sluznico temeljito sprati z vodo. Zdravilo HALAVEN sme pripraviti in dati le osebe, ki je bilo ustrezno usposobljeno za ravnanje s citotoksičnimi snovmi. Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom HALAVEN.

Z aseptično tehniko se lahko zdravilo HALAVEN razredči z do 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml). Po dajanju zdravila je priporočljivo, da intravensko cevko splaknete z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje, s čimer boste zagotovili, da bo bolnik prejel ves odmerek. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali redčiti s 5-odstotno raztopino glukoze za infundiranje.

Če pri dajanju zdravila s koničastim nastavkom prebodete zamašek vial, preberite navodila proizvajalca nastavka. Vial z zdravilom HALAVEN imajo 13-mm zamašek. Izbrani pripomoček mora biti združljiv z majhnimi zamaški za vial.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/678/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. marec 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 19. november 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 2 ml viala

1. IME ZDRAVILA

HALAVEN 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje
eribulin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 2 ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,88 mg eribulina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

brezvodni etanol, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala z 2 ml

6 vial z 2 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/678/001 1 viala
EU/1/11/678/002 6 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

2 ml viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

HALAVEN 0,44 mg/ml injekcija
eribulin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml
Vsebuje 0,88 mg eribulina v 2 ml.

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

HALAVEN 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje eribulin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo HALAVEN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo HALAVEN
3. Kako uporabljati zdravilo HALAVEN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila HALAVEN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo HALAVEN in za kaj ga uporabljamo

HALAVEN vsebuje zdravilno učinkovino eribulin in je zdravilo proti raku, ki učinkuje tako, da ustavi rast in širjenje rakavih celic.

Uporablja se pri odraslih za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke (rak dojke, ki se je razširil zunaj prvotnega tumorja), ko je vsaj en predhodni poskus zdravljenja z drugim zdravilom postal neučinkovit.

Uporablja se tudi pri odraslih za zdravljenje napredovalega ali metastatskega liposarkoma (vrsta raka, ki vznikne iz maščobnega tkiva), kadar se je poskusilo s predhodnim zdravljenjem, a je postalo neučinkovito.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo HALAVEN

Ne uporabljajte zdravila HALAVEN:

- če ste alergični na eribulinijev mesilat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila HALAVEN se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z jetri,
- če imate zvišano telesno temperaturo ali okužbo,
- če občutite otrplost, ščemenje, zbadanje, občutljivost na dotik ali mišično oslabelost,
- če imate težave s srcem.

Če kar koli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku, ki bo morda prekinil zdravljenje ali zmanjšal odmerek zdravila.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, starim od 0 do 18 let, saj ne učinkuje.

Druga zdravila in zdravilo HALAVEN

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravilo HALAVEN lahko povzroči hude prirojene okvare, zato ga nosečnice ne smejo uporabljati, razen kadar je to nujno potrebno in po skrbnem pretehtanju vseh tveganj za vas in za otroka. Zdravilo lahko povzroči tudi stalne težave s plodnostjo v prihodnosti za moške, ki ga uporabljajo, zato se morajo pred začetkom zdravljenja pogovoriti z zdravnikom. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še do 3 mesece po zdravljenju z zdravilom HALAVEN.

Zdravilo HALAVEN se med dojenjem ne sme uporabljati zaradi možnega tveganja za otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo HALAVEN lahko povzroči neželene učinke, kot sta utrujenost (zelo pogosto) in omotica (pogosto). Če ste utrujeni ali omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo HALAVEN vsebuje etanol (alkohol)

Zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), manj kot 100 mg na vialo.

3. Kako uporabljati zdravilo HALAVEN

Zdravilo HALAVEN vam bo dal usposobljen zdravstveni delavec v obliki 2- do 5-minutne injekcije v veno. Odmerek, ki ga boste prejeli, temelji na vaši telesni površini (izraženo v kvadratnih metrih ali m^2), kar se izračuna iz vaše telesne mase in višine. Običajni odmerek zdravila HALAVEN je $1,23 \text{ mg}/m^2$, vendar ga lahko zdravnik prilagodi glede na izide vaših krvnih preiskav in druge dejavnike. Priporočljivo je, da se po dajanju zdravila HALAVEN injicira v veno še fiziološka raztopina, da se zagotovi, da boste prejeli ves odmerek zdravila HALAVEN.

Kako pogosto boste dobili zdravilo HALAVEN?

Zdravilo HALAVEN se običajno daje 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Vaš zdravnik bo določil, koliko ciklov zdravljenja potrebujete. Glede na rezultate vaših krvnih preiskav se lahko zdravnik odloči, da bo dajanje zdravila prestavil, dokler se rezultati krvnih preiskav ne vrnejo na normalne. Zdravnik se lahko odloči tudi, da bo zmanjšal odmerek, ki ga boste dobili.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kakega od resnih simptomov, ki so navedeni v nadaljevanju, prenehajte jemati zdravilo HALAVEN in nemudoma poiščite zdravniško pomoč:

- zvišana telesna temperatura z močno pospešenim srčnim utripom, hitro plitvo dihanje, hladna, bleda, znojna ali pisana koža in/ali zmedenost. To so lahko znaki stanja, ki se imenuje sepsa – težka in resna reakcija na okužbo. Sepsa je občasna (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov) in je lahko smrtno nevarna in se lahko konča s smrtjo.
- oteženo dihanje ali otekline obraza, ust, jezika ali žrela. To bi lahko bili znaki občasne alergijske reakcije (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov).
- resni kožni izpuščaji z mehurjenjem kože, ust, oči in spolovil. To utegnejo biti znaki bolezni, ki

se imenuje Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza. Pogostnost te bolezni ni znana, je pa lahko smrtno nevarna.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- zmanjšanje števila levkocitov ali eritrocitov
- utrujenost ali oslabelost
- slabost, bruhanje, zaprtje, driska
- otopelost, ščemenje ali zbadanje
- zvišana telesna temperatura
- izguba apetita, hujšanje
- oteženo dihanje, kašelj
- bolečina v sklepih, mišicah in hrbtu
- glavobol
- izpadanje las

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- zmanjšanje števila trombocitov (kar lahko povzroči nastajanje modric ali podaljša čas za ustavitev krvavenja)
- okužba z zvišano telesno temperaturo, pljučnica, mrzlica
- hiter srčni utrip, oblivanje
- vrtoglavica, omotičnost
- večje izločanje solz, konjunktivitis (pordelost in vnetje površine očesa), krvavitev iz nosu
- dehidracija, suha usta, herpes (boleči mehurčki okrog ustnic), izpuščaji v ustih, prebavne motnje, zgaga, bolečina v trebuhu ali otekanje
- otekanje mehkih tkiv, bolečine (zlasti prsi, hrbta in kosti), mišični spazmi ali oslabelost
- okužbe ust, dihal ali sečil, bolečine pri uriniranju
- vnetje v žrelu, boleč nos ali nahod, gripi podobni simptomi, bolečine v žrelu
- nenormalni testi delovanja jeter, spremenjena raven sladkorja, bilirubina, fosfatov, kalija, magnezija ali kalcija v krvi
- nezmožnost spanja, depresija, spremenjeno okušanje
- težave z dihanjem, kašelj, bolečina v žrelu
- izpuščaj, srbenje, težave z nohti, suha ali pordela koža
- prekomerno znojenje (vključno z nočnim potenjem)
- zvonjenje v ušesih
- krvni strdki v pljučih
- pasovec
- otekanje kože in odrevenelost rok in nog

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov) so:

- krvni strdki
- nenormalni testi delovanja jeter (hepatotoksičnost)
- odpoved ledvic, kri ali beljakovine v urinu
- obsežno vnetje pljuč, ki lahko povzroči brazgotinjenje
- vnetje trebušne slinavke
- razjede v ustih

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov) so:

- resna motnja strjevanja krvi, ki povzroči obsežno nastajanje krvnih strdkov in notranje krvavitve.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila HALAVEN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Če se zdravilo HALAVEN redči za infuzijo, je treba razredčeno raztopino takoj porabiti. Če razredčene raztopine ne porabite takoj, jo je treba shraniti pri 2 °C - 8 °C, vendar ne za dlje kot 72 ur.

Če se zdravilo HALAVEN kot nerazredčeno raztopino prenese v brizgo, jo je treba shraniti pri 15 °C - 25 °C in na sobni svetlobi, vendar ne dlje kot 4 ure, ali pri 2 °C - 8 °C, vendar ne dlje kot 24 ur.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo HALAVEN

- Učinkovina je eribulin. Ena 2 ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,88 mg eribulina.
- Drugi sestavini zdravila sta etanol in voda za injekcije; obstaja možnost, da sta klorovodikova kislina in natrijev hidroksid prisotna v zelo majhnih količinah.

Izgled zdravila HALAVEN in vsebina pakiranja

Zdravilo HALAVEN je bistra, brezbarvna vodna raztopina za injekcije v steklenih vialah, ki vsebujejo 2 ml raztopine. Ena škatla vsebuje bodisi 1 ali 6 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

България
Ewopharma AG
Тел: +359 2 962 12 00

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

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

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

Eesti
Ewopharma AG
Tel. +370 5 248 73 50

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

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)

Lietuva
Ewopharma AG
Tel: +370 5 248 73 50

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

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

Malta
Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

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

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

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

Polska
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)

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

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)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.