

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HALAVEN 0,44 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioampulli).

Kirkas, väritön vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

HALAVEN-valmisteen saa määrätä vain syövän hoitoon perehtynyt lääkäri. Sen saa antaa vain asianmukaisesti koulutettu terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

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

Huom.:

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

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

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

Annon viivästyttäminen hoidon aikana

HALAVENin antoa tulee viivästyttää päivinä 1 tai 8 seuraavissa tapauksissa:

- absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) < 1 x 10⁹/l
- verihiutaleet < 75 x 10⁹/l
- gradus 3 tai 4 ei-hematologinen toksisuus.

Annoksen pienentäminen hoidon aikana

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

Annoksen pienentämistä koskevat suositukset

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Etäpesäkkeiden aiheuttama maksan vajaatoiminta

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

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

Kirroosin aiheuttama maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma <50 ml/min) altistuminen eribuliinille saattaa olla lisääntynyt ja heille annettavaa annosta voi olla tarpeen pienentää. Kaikkien munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta ja tarkkailtava turvallisuutta (ks. kohta 5.2)

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää HALAVEN-valmistetta pediatriksille ja nuorille potilaille rintasyövän hoitoon.

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

Ei ole asianmukaista käyttää HALAVEN-valmistetta pediatriksien potilaiden pehmytkudossarkooman hoitoon (ks. kohta 5.1).

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imettäminen

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologia

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

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

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

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

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

Perifeerinen neuropatia

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

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

QT-ajan piteneminen

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Eribuliinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista sinä aikana, kun he saavat HALAVEN-hoitoa, ja heidän tulee käyttää erittäin tehokasta ehkäisyä HALAVEN-hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, tulee neuvoa olemaan siittämättä lasta HALAVEN-hoidon aikana, ja heidän tulee käyttää tehokasta ehkäisyä HALAVEN-hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eribuliini ja/tai sen metaboliitit ihmisillä rintamaitoon tai maitoon koe-eläimillä. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, ja siksi HALAVEN-valmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

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

Esiintymislukat määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) ($< 1/10\ 000$). Kussakin esiintymislukassa haittavaikutukset esitetään vähenevässä järjestyksessä. Haittavaikutuksille, joihin sisältyi graduksen 3 tai 4 vaikutuksia, näytetään varsinainen kokonaisesiintyvyys sekä graduksen 3 tai 4 vaikutusten esiintyvyys.

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

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset - kaikki asteet			
	Hyvin yleinen (Esiintymistiheys %)	Yleinen (Esiintymistiheys %)	Melko harvinainen (Esiintymistiheys %)	Harvinainen tai tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (35,7 %) (G3/4: 1,1 %)d Ummetus (22,3 %) (G3/4: 0,7 %)d Ripuli (18,7 %) (G3/4: 0,8 %)d Oksentelu (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)d	Vatsakipu Suutulehdus (11,1 %) (G3/4: 1,0 %)d Suun kuivuminen Dyspepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %)d Gastroesofageaalinen refluktiauti Vatsan turvotus	Suuhaavauma Pankreatiitti	
Maksa ja sappi		Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (7,7 %) (G3/4: 1,4 %)d Kohonnut alaniiniaminotransferaasi (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)d Kohonnut gamma-glutamylitransferaasi (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)d Hyperbilirubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)d	Maksatoksisuus (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudosis	Alopesia	Ihottuma (4,9 %) (G3/4: 0,1 %)d Kutina (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)d Kynsimuutos Yöhikoilu Kuiva iho Eryteema Voimakas hikoilu Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)d	Angioedeema	**Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Nivelkipu ja lihaskipu (20,4 %) (G3/4: 1,0 %)d Selkäkipu (12,8 %) (G3/4: 1,5 %)d Kipu raajassa (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)d	Luukipu (6,7 %) (G3/4: 1,2 %)d Lihaskrampit (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)d Luustolihaskipu Luustolihaskipu rinnassa Lihasjeikkous		
Munuaiset ja virtsatie		Dysuria	Hematuria Proteinuria Munuaisten vajaatoiminta	

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset - kaikki asteet			
	Hyvin yleinen (Esiintymistiheys %)	Yleinen (Esiintymistiheys %)	Melko harvinainen (Esiintymistiheys %)	Harvinainen tai tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus/ Voimattomuus (53,2 %) (G3/4 : 7,7 %) Kuume (21,8 %) (G3/4 : 0,7 %)	Limakalvontulehdus (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Perifeerinen turvotus Kipu Kylmänväreet Rintakipu Influenssan kaltainen sairaus		
Tutkimukset	Painonlasku (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Sisältää graduksen 5 tapaukset

^b Spontaanista raportoinnista

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

^d Ei graduksen 4 tapauksia

* Harvinainen

** Esiintyvyyksiä tuntematon

Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen rintasyöpää ja pehmytkudossarkoomaa sairastavissa väestöissä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

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

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

Neutropeniaa hoidon aikaisena haittatapahtumana raportoitiin (TEAE) 151/404 potilaalla (37,4 % kaikille graduksille) sarkoomapopulaatioissa ja 902/1 559 potilaalla (57,9 % kaikille graduksille) rintasyöpäpopulaatioissa. Hoidon aikaisten haittatapahtumien ja neutrofiilien poikkeavien laboratoriolöydösten yhteisesiintyvyydet olivat vastaavasti 307/404 potilasta (76,0 %) ja 1 314/1 559 potilasta (84,3 %). Hoidon mediaanikesto oli sarkoomapotilailla 12,0 viikkoa ja rintasyöpäpotilailla 15,9 viikkoa.

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

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

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

Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio

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

Perifeerinen neuropatia

Yleisin 1 559 rintasyöpäpotilaalla todettu eribuliinihoidon lopettamisen aiheuttanut haittavaikutus oli perifeerinen neuropatia (3,4 %). Mediaaniaika graduksen 2 perifeerisen neuropatian kehittymiseen oli

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

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

Maksatoksisuus

Maksaentsyymien kohoamista eribuliinihoidon aloittamisen jälkeen on raportoitu joillakin potilailla riippumatta siitä olivatko hoitoa edeltävät arvot normaaleja vai ei. Useimmilla näistä potilaista maksaentsyymien kohoaminen vaikutti tapahtuneen eribuliinihoidon aikaisessa vaiheessa, hoitajaksoina 1–2. Vaikka arvojen kohoamista pidetään useimmilla potilailla todennäköisenä merkinä maksan adaptaatiosta eribuliinihoitoon eikä merkinä merkittävästä maksatoksisuudesta, myös maksatoksisuutta on raportoitu.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Pediatriiset potilaat

Kolmessa avoimessa tutkimuksessa (tutkimukset 113, 213 ja 223) tutkittiin pediatriasia potilaita, joilla oli hoitoon vastaamattomia tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia ja lymfoomia, pois lukien keskushermoston kasvaimet (ks. kohta 5.1).

Eribuliinimonoterapien turvallisuutta arvioitiin 43 pediatriisella potilaalla, jotka saivat eribuliinia enimmillään $1,58 \text{ mg/m}^2$ kunkin 21 vrk kestäväen hoitajakson päivinä 1 ja 8 (tutkimukset 113 ja 223). Eribuliinin turvallisuutta arvioitiin myös yhdistelmähoidossa irinotekaanin kanssa 40 pediatriisella potilaalla, jotka saivat kullakin 21 vrk kestäväällä hoitajaksolla eribuliinia $1,23 \text{ mg/m}^2$ päivinä 1 ja 8 ja irinotekaaania 20 tai 40 mg/m^2 päivinä 1–5 tai 100 tai 125 mg/m^2 päivinä 1 ja 8 (tutkimus 213).

Tutkimuksessa 113 (faasi 1) useimmin raportoidut lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset olivat valkosolumäärän pieneneminen, lymfosyyttimäärän pieneneminen, anemia ja neutrofiilimäärän pieneneminen.

Tutkimuksessa 213 (faasit 1 ja 2) useimmin raportoidut lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset olivat neutropenia (faasi 1) ja ripuli ja neutrofiilimäärän pieneneminen (faasi 2).

Tutkimuksessa 223 (faasi 2) useimmin raportoidut lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset olivat neutrofiilimäärän pieneneminen, anemia ja valkosolumäärän pieneneminen.

Eribuliinin turvallisuusprofiili oli näillä pediatriisilla potilailla sekä monoterapiassa että yhdistelmähoidossa irinotekaanihydrokloridin kanssa yhdenmukainen sen turvallisuusprofiilin kanssa, joka kummallakin tutkimuslääkkeellä tunnetaan aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX41

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

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

Kliininen teho

Rintasyöpä

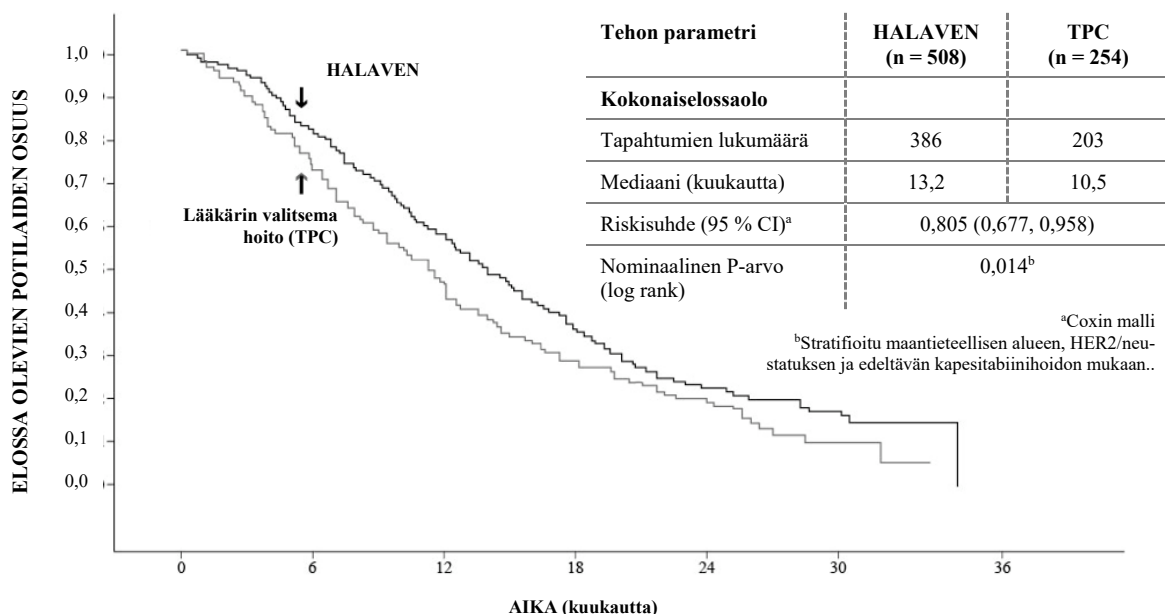
HALAVEN-valmisteen tehoa rintasyövän hoidossa tukee ensisijaisesti kaksi satunnaistettua faasin 3 vertailututkimusta.

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

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

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

Tutkimus 305 – Päivitetty kokonaiselossaolo (ITT-väestö)



		RISKIPOTILAIDEN LUKUMÄÄRÄ						
		0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	>36
HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0	
TPC	254	178	106	61	26	5	0	

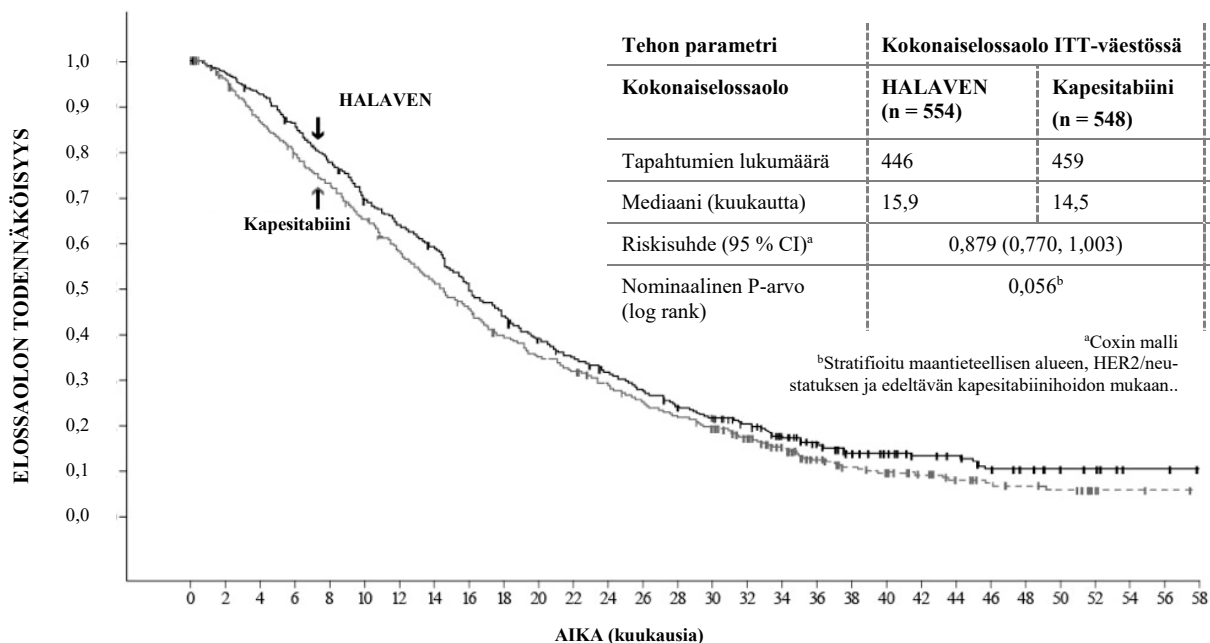
Riippumattoman selvityksen mukaan etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 3,7 kuukautta eribuliinille verrattuna TCP-ryhmän 2,2 kuukauteen (riskisuhde 0,865, 95 % CI: 0,714, 1,048, $p = 0,137$). Potilailla, joiden vastetta voitiin arvioida, objektiivisen vasteen osuus RECIST-kriteereillä mitattuna oli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

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

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

Toinen faasin 3 tutkimus (tutkimus 301) oli avoin, satunnaistettu tutkimus, joka tehtiin aikaisemman vaiheen metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla ($n = 1\ 102$), joiden syöpä oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastasoitunut. Tutkimuksessa arvioitiin HALAVEN-monoterapian tehoa kapesitabiini-monoterapiaan verrattuna siten, että kokonaiselossaolo ja etenemisvapaa elossaolo olivat molemmat ensisijaisia päätetapahtumia. Potilaat olivat aiemmin saaneet enintään kolme kemoterapiahoitojaksoa, antrasykliini ja taksaani mukaan lukien, joista enintään kahta oli saatu pitkälle edenneeseen sairauteen. Potilaista 20,0 % ei ollut saanut yhtään kemoterapiahoitojaksoa metastasoituneeseen rintasyöpään, kun taas 52,0 % oli saanut yhden ja 27,2 % kaksi. Potilaiden HER2-statukset olivat: 15,3 % positiivisia, 68,5 % negatiivisia ja 16,2 % tuntemattomia. Potilaista 25,8 % oli kolmoisnegatiivisia.

Tutkimus 301 - Kokonaiselossaolo (ITT-väestö)



RISKIPOTILAIDEN LUKUMÄÄRÄ

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
Kapesitabiini	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

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

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

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

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

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

Liposarkooma

Eribuliinin tehoa liposarkooman hoidossa tukee keskeinen faasin 3 sarkoomatutkimus (tutkimus 309). Tämän tutkimuksen potilailla (n = 452) oli paikallisesti uusiutunut, ei leikattavissa oleva ja/tai

metastasoitunut pehmyskudossarkoomaa, jonka alatyyppejä oli joko leiomyosarkooma tai liposarkooma. Potilaat olivat aiemmin saaneet vähintään kaksi kemoterapiahoitajaksoa, joista toisen piti olla antrasykliinillä (ellei vasta-aiheinen).

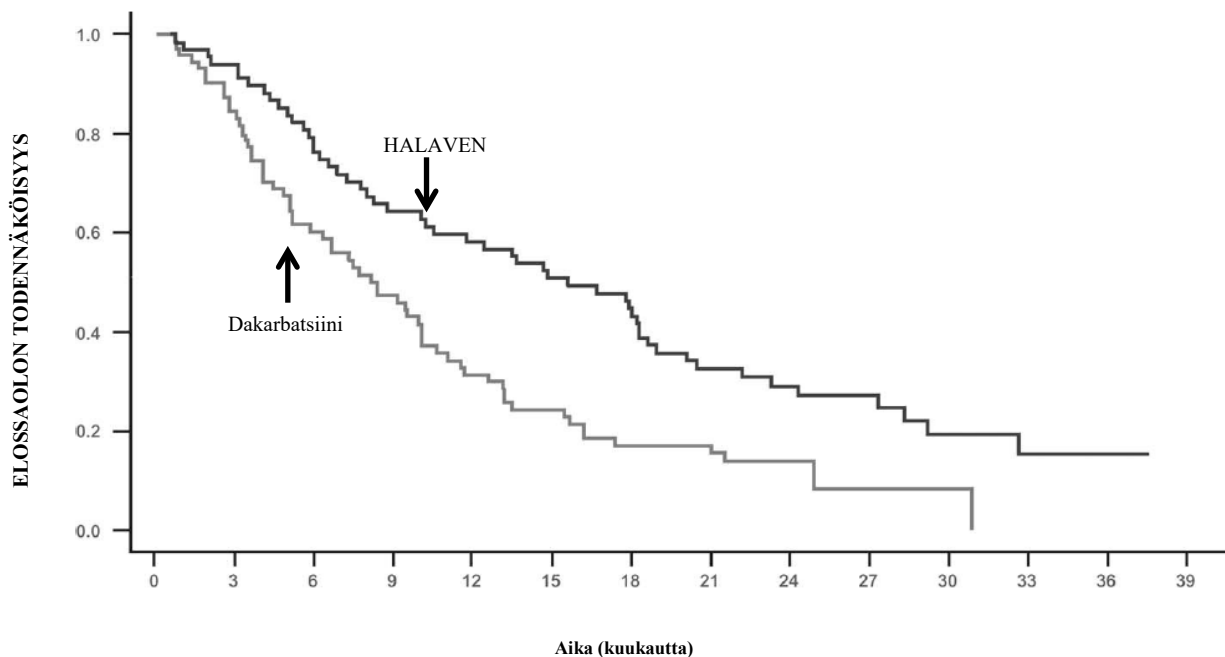
Potilaiden sairauden oli täytynyt edetä 6 kuukauden kuluessa viimeisimmästä kemoterapiahoitajaksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko eribuliinia 1,23 mg/m²:n annoksena 21 vuorokauden hoitajakson päivinä 1 ja 8 tai dakarbatsiinia 850 mg/m²:n, 1 000 mg/m²:n tai 1 200 mg/m²:n annoksena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

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

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

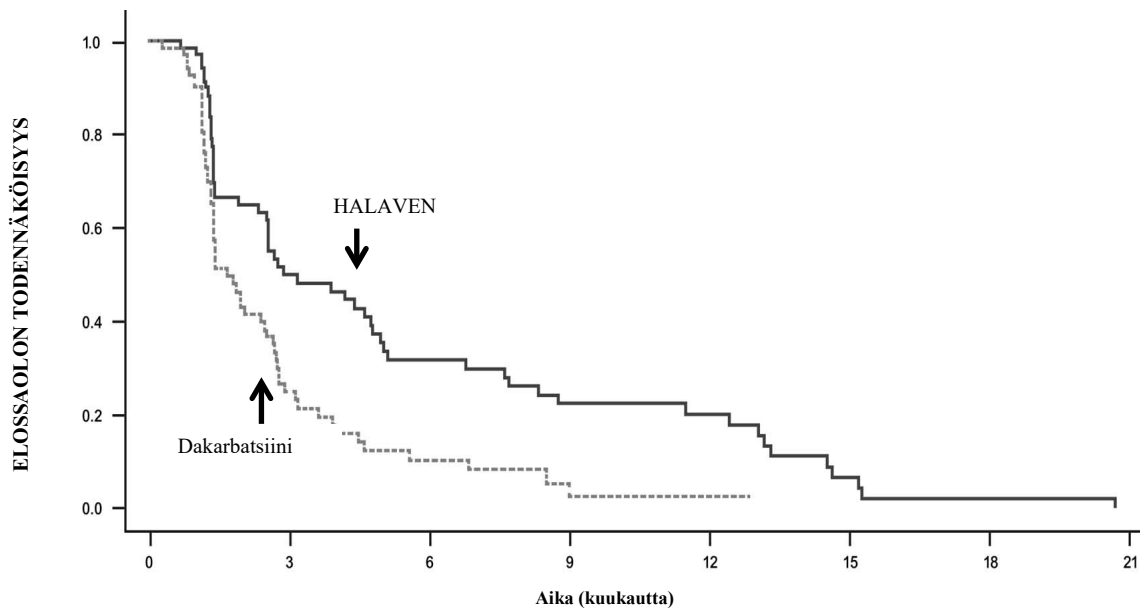
	Tutkimus 309 Liposarkoomaa sairastavien alaryhmä		Tutkimus 309 Leiomyosarkoomaa sairastavien alaryhmä		Tutkimus 309 ITT-väestö	
	HALAVEN (n = 71)	Dakarbatsiini (n = 72)	HALAVEN (n = 157)	Dakarbatsiini (n = 152)	HALAVEN (n = 228)	Dakarbatsiini (n = 224)
Kokonaiselossaolo						
Tapahtumien lukumäärä	52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

Tutkimus 309 - Kokonaiseossaolo liposarkoomaa sairastavien alaryhmässä



	RISKIPOTILAIDEN LUKUMÄÄRÄ:													
	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
Dakarba- tsiini	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Tutkimus 309 - Eloassaolo ilman taudin etenemistä liposarkoomaa sairastavien alaryhmässä



	RISKIPOTILAIDEN LUKUMÄÄRÄ:								
	0	3	6	9	12	15	18	21	
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0	0
Dakarba- tsiini	72	15	5	2	1	0	0	0	0

Pediatriset potilaat

Rintasyöpä

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset eribuliinin käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Pehmytkudossarkooma

Eribuliinin tehoa on arvioitu mutta ei varmistettu kolmessa avoimessa tutkimuksessa:

Tutkimus 113 oli annoksen määrittämistä varten tehty faasin 1 avoin monikeskustutkimus, jossa eribuliinia arvioitiin pediatrisilla potilailla, joilla oli hoitoon vastaamattomia tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia ja lymfoomia, pois lukien keskushermoston kasvaimet. Tutkimukseen otettuja ja hoitoa saaneita pediatrisia potilaita (3–17-vuotiaita) oli yhteensä 22. Potilaille annettiin kunkin 21 vrk kestävä hoitojakson päivinä 1 ja 8 laskimoon jokin seuraavista kolmesta eribuliiniannoksesta: 0,97, 1,23 ja 1,58 mg/m². Suurimmaksi siedetyksi annokseksi / suositelluksi faasin 2 eribuliiniannokseksi (RP2D) määritettiin 1,23 mg/m² kunkin 21 vrk kestävä hoitojakson päivinä 1 ja 8.

Tutkimus 223 oli faasin 2 avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin eribuliinin turvallisuutta ja alustavaa aktiivisuutta pediatrisilla potilailla, joilla oli hoitoon vastaamaton tai uusiutunut rabdomyosarkooma (RMS), jokin muu pehmytkudossarkooma kuin rabdomyosarkooma (NRSTS) tai Ewingin sarkooma (EWS). Tutkimukseen otettiin 21 pediatrista potilasta (2–17-vuotiaita), joille annettiin laskimoon 1,23 mg/m² eribuliinia kunkin 21 vrk kestävä hoitojakson päivinä 1 ja 8 (tutkimuksen 113 RP2D). Yhdelläkään potilaalla ei saavutettu vahvistettua osittaista vastetta tai täydellistä vastetta.

Tutkimus 213 oli faasien 1 ja 2 avoin monikeskustutkimus: faasissa 1 arvioitiin eribuliinin turvallisuutta ja tehoa yhdistelmähoidossa irinotekaanihydrokloridin kanssa pediatrisilla potilailla, joilla oli uusiutuneita tai hoitoon vastaamattomia kiinteitä kasvaimia ja lymfoomia, pois lukien keskushermoston kasvaimet, ja faasissa 2 arvioitiin yhdistelmähoiton tehoa pediatrisilla potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton RMS, NRSTS tai EWS. Tähän tutkimukseen otettuja ja hoitoa saaneita pediatrisia potilaita oli yhteensä 40. Faasiin 1 otettuja ja hoitoa saaneita pediatrisia potilaita (4–17-vuotiaita) oli 13. Yhdistelmähoiton RP2D-annokseksi määritettiin kullakin 21 vrk kestäväällä hoitojaksolla annettu 1,23 mg/m² eribuliinia päivinä 1 ja 8 ja 40 mg/m² irinotekaanihydrokloridia päivinä 1–5. Faasiin 2 otettiin 27 pediatrista potilasta (4–17-vuotiaita), joita hoidettiin RP2D-annoksella. Kolmella potilaalla vahvistettiin osittainen vaste (1 potilaalla kussakin histologisessa RMS-, NRSTS- ja EWS-kohortissa). Objektiivisen vasteen osuus oli 11,1 %.

Näissä kolmessa pediatrisessa tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja (ks. kohta 4.8), mutta potilasryhmien pienen koon vuoksi mitään varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

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

Eribuliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on heikkoa. Eribuliinin (100–1 000 ng/ml) sitoutuminen plasman proteiineihin vaihteli 49 %:n ja 65 %:n välillä ihmisen plasmassa.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

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

Muuttumaton eribuliini edusti suurinta osaa ulosteessa ja virtsassa havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

Eribuliinipitoisuus plasmassa määritettiin 83 pediatriiselta potilaalta (2–17-vuotiaita), joilla oli hoitoon vastaamattomia tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia ja lymfoomia ja jotka saivat eribuliinia tutkimuksissa 113, 213 ja 223. Eribuliinin farmakokinetiikka oli pediatriisissa potilailla vastaavaa kuin aikuisilla, joilla oli pehmytkudossarkooma, ja potilailla, joilla oli jokin muuntyyppinen kasvain. Pediatriisten potilaiden altistuminen eribuliinille oli samaa luokkaa kuin aikuispotilailla. Samanaikaisesti annettu irinotekaani ei vaikuttanut eribuliinin farmakokinetiikkaan pediatriisilla potilailla, joilla oli hoitoon vastaamattomia tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu eribuliinilla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot

5 vuotta.

Käytön aikainen kesto aika

Valmiste tulee mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset kestoajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa normaalisti ylittää 24:tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Ruiskussa olevan laimentamattoman HALAVEN-liuoksen käytön aikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi stabiliteetiksi on osoitettu enintään 4 tuntia 15–25 °C:n lämpötilassa ja ympäristön vallitsevassa valaistuksessa tai enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Laimennetun HALAVEN-liuoksen (0,018 mg/ml – 0,18 mg/ml eribuliinia natriumkloridiliuoksessa 9 mg/ml [0,9 %]) käytön aikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi stabiliteetiksi on osoitettu enintään 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu 5 ml:n injektiopullo, jossa on teflonpäällystetty butyylikuminen tulppa ja alumiininen repäisy suljin ja joka sisältää 2 ml liuosta.

Pakkauskoot ovat 1 tai 6 injektiopulloa sisältävät rasiat.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Jos käytät valmisteen antoon piikkiä, noudata laitevalmistajan ohjeita. HALAVEN-injektiopulloissa on 13 mm:n tulppa. Valitun laitteen on oltava yhteensopiva injektiopullojen pienten tulppien kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/678/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. maaliskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 2 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HALAVEN 0,44 mg/ml injektioneste, liuos
eribuliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo 2 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Sisältää 0,88 mg eribuliinia 2 ml:ssa.

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

HALAVEN 0,44 mg/ml injektioneste, liuos eribuliini

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä HALAVEN on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

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

Älä käytä HALAVEN-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä 0–18-vuotiaille lapsille, koska se ei tehoa heihin.

Muut lääkevalmisteet ja HALAVEN

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

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

HALAVEN saattaa aiheuttaa vakavia syntymävaurioita eikä sitä saa käyttää, jos olet raskaana, paitsi silloin, kun sen käytön on katsottu olevan selvästi välttämätöntä ja kaikkien sinulle ja vauvalle mahdollisesti aiheutuvien riskien huolellisen harkinnan jälkeen. Miehillä HALAVEN saattaa myös aiheuttaa pysyviä hedelmällisyysongelmia tulevaisuudessa, jos he käyttävät sitä, ja heidän tulee keskustella lääkkeen käytöstä lääkärinsä kanssa ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää erittäin tehokasta ehkäisyä HALAVEN-hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

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

Miesten, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, tulee olla siittämättä lasta HALAVEN-hoidon aikana. Miesten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä HALAVEN-hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

HALAVEN sisältää etanolia (alkoholia)

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

3. Miten HALAVEN-valmistetta käytetään

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

Miten usein sinulle annetaan HALAVEN-valmistetta?

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

- Kuume, johon liittyy hakkaava sydämensyke, nopea, pinnallinen hengitys, ihon kylmyys, kalpeus, kosteus tai täpläisyys ja/tai sekavuus. Nämä saattavat olla merkkejä sepsiksestä, joka

on vaikea, vakava infektion aiheuttama reaktio. Sepsis on melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä 100:sta henkilöstä), ja se voi olla hengenvaarallinen ja saattaa johtaa kuolemaan.

- Hengitysvaikeudet tai kasvojen, suun, kielen tai kurkun turvotus. Nämä voivat olla merkkejä melko harvinaisesta allergisesta reaktiosta (saattaa esiintyä enintään yhdellä 100:sta henkilöstä).
- Vakavat rakkuloivat ihottumat iholla, suussa, silmissä ja sukupuolielimissä. Nämä voivat olla merkkejä Stevens-Johnsonin oireyhtymästä/toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä. Tämän sairauden esiintyvyyttä ei tunneta, mutta se voi olla hengenvaarallinen.

Muut haittavaikutukset:

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

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

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

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

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

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

- Haimatulehdus
- Suun haavaumat

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. HALAVEN-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Jos HALAVEN laimennetaan infuusiota varten, laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä saa säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 72 tuntia.

Jos laimentamaton HALAVEN-liuos on siirretty ruiskuun, sitä saa säilyttää 15–25 °C:n lämpötilassa ja ympäristön vallitsevassa valaistuksessa enintään 4 tuntia tai 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 24 tuntia.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä HALAVEN sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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.
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

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

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