

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

HALAVEN 0,44 mg/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml inniheldur eribúlínmesílat sem samsvarar 0,44 mg af eribúlíni.

Hvert 2 ml hettuglas inniheldur eribúlínmesílat sem samsvarar 0,88 mg af eribúlíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus vatnslausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

HALAVEN er ætlað til meðferðar fyrir fullorðna sjúklinga með staðbundið, langt gengið brjóstakrabbamein, eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem hefur farið versnandi eftir að minnsta kosti eina krabbameinslyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi (sjá kafla 5.1). Fyrri meðferð skal hafa innihaldið antracyklín og taxan, annaðhvort sem viðbótarmeðferð eða þegar um meinvörp er að ræða, nema sjúklingarnir hafi ekki getað gengist undir slíka meðferð.

HALAVEN er ætlað til meðferðar fyrir fullorðna sjúklinga með óskurðtækt fitusarkmein, sem áður hafa fengið meðferð sem fól í sér antracyklín (nema það hafi ekki verið ákjósanlegt) við langt gengnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu lækni sem hefur reynslu af viðeigandi notkun krabbameinslyfja á að ávísa HALAVEN. Eingöngu heilbrigðisstarfsmaður sem hefur viðeigandi reynslu á að gefa lyfið.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af eribúlíni, tilbúinni lausn, er 1,23 mg/m² sem skal gefa í bláæð á 2 til 5 mínútum á 1. og 8. degi í hverri 21 sólarhrings meðferðarlotu.

Vinsamlegast athugið:

Í ESB eiga ráðlagðir skammtar við um basann af virka efninu (eribúlíni). Útreikningar á einstökum skömmtum sem gefa skal sjúklingi verða að byggja á styrkleika tilbúinnar lausnar sem inniheldur 0,44 mg/ml af eribúlíni sem og ráðlögðum skammti sem er 1,23 mg/m². Ráðleggingar um minnkun skammta sem sýndar eru hér fyrir neðan eiga einnig við um þann skammt af eribúlíni sem á að gefa og sem miðaður er við styrkleika tilbúinnar lausnar.

Í lykilrannsóknunum, birtum greinum í tengslum við þær og í ákveðnum öðrum heimshlutum, t.d. Bandaríkjunum og Sviss, er ráðlagður skammtur byggður á saltinu (eribúlínmesílati).

Sjúklingar geta fundið fyrir ógleði eða uppköstum. Íhuga ætti fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum, þ.m.t. barksterum.

Seinkun skammta meðan á meðferð stendur

Seinka skal gjöf HALAVEN á 1. eða 8. degi ef eitthvað af eftirfarandi er til staðar:

- Heildarfjöldi daufkyrninga $< 1 \times 10^9/l$
- Blóðflögur $< 75 \times 10^9/l$
- Eiturverkanir aðrar en á blóð, af gráðu 3 eða gráðu 4

Minnkun skammta meðan á meðferð stendur

Ráðleggingar varðandi minnkun skammta við endurtekna meðferð eru settar fram í eftirfarandi töflu.

Ráðleggingar um minnkun skammta

Aukaverkanir eftir fyrri gjöf HALAVEN	Ráðlagður skammtur af eribúlíni
Á blóð:	
Heildarfjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$ sem stendur lengur en 7 sólarhringa	0,97 mg/m ²
Heildarfjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$ daufkyrningafæð ásamt hita eða sýkingu	
Blóðflögur $< 25 \times 10^9/l$ blóðflagnafæð	
Blóðflögur $< 50 \times 10^9/l$ blóðflagnafæð ásamt blæðingum eða þörf fyrir blóðgjöf eða blóðflagnagjöf	
Aðrar en á blóð:	
Hvaða eiturverkun sem er af gráðu 3 eða gráðu 4 í síðustu meðferðarlotu	
Endurtekning aukaverkana á blóð eða aðrar eiturverkanir, eins og tilgreint er hér að ofan	
Þrátt fyrir minnkun niður í 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Þrátt fyrir minnkun niður í 0,62 mg/m ²	Íhuga að stöðva meðferð

Skammtinn af eribúlíni skal ekki auka aftur eftir að hann hefur verið minnkaður.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Skert lifrarstarfsemi vegna meinvarpa

Ráðlagður skammtur af eribúlíni fyrir sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) er 0,97 mg/m² sem skal gefa í bláæð á 2–5 mínútum á 1. og 8. degi í hverri 21 sólarhrings meðferðarlotu. Ráðlagður skammtur af eribúlíni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) er 0,62 mg/m² sem skal gefa í bláæð á 2–5 mínútum á 1. og 8. degi í hverri 21 sólarhrings meðferðarlotu.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C), en gera má ráð fyrir að minnka þurfi skammtinn enn meira ef eribúlín er notað fyrir slíka sjúklinga.

Skert lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar

Þessi hópur sjúklinga hefur ekki verið rannsakaður. Nota má ofangreinda skammta ef um væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi er að ræða, en mælt er með nánu eftirliti þar sem þörf gæti verið á að aðlaga skammtana að nýju.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Sumir sjúklingar með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $< 50 \text{ ml/mín.}$) gætu haft aukna útsetningu fyrir eribúlíni og þörf gæti verið á að minnka skammtinn. Gæta skal varúðar hjá öllum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og náði eftirlit með sjúklingum er ráðlagt. (Sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Engar sértækar ráðleggingar liggja fyrir um aðlögun skammta með tilliti til aldurs sjúklings (sjá kafla 4.8).

Börn

Notkun HALAVEN á ekki við hjá börnum og unglingum við ábendingunni við brjóstakrabbameini.

Notkun HALAVEN á ekki við hjá börnum við ábendingunni við mjúkvæfjarsarkmeini (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

HALAVEN er til notkunar í bláæð. Þynna má skammtinn í allt að 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar. Lyfið má ekki þynna í 5% glúkósa innrennslislausn. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf. Tryggja skal gott aðgengi í bláæð, eða opinn miðlægan æðalegg, áður en lyfið er gefið. Ekkert bendir til þess að eribúlínmesílat valdi blöðrumyndun eða ertingu. Ef lyf fer utan æðar skal veita meðferð við einkennum. Sjá upplýsingar í kafla 6.6 um meðhöndlun frumudrepandi lyfja.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Brjóstagjöf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóð

Mergbæling er skammtaháð og kemur aðallega fram með daufkyrningafæð (sjá kafla 4.8). Athuga skal heildarfjölda blóðkorna hjá öllum sjúklingum í hvert sinn áður en þeir fá skammt af eribúlíni. Meðferð með eribúlíni skal aðeins hefja hjá sjúklingum sem eru með heildarfjölda blóðkorna $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $> 100 \times 10^9/l$.

Daufkyrningafæð ásamt hita kom fyrir hjá $< 5\%$ sjúklinga sem fengu meðferð með eribúlíni. Sjúklingum sem fá daufkyrningafæð ásamt hita, verulega daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð skal veita meðferð samkvæmt ráðleggingunum í kafla 4.2.

Sjúklingar með hærra gildi alanínamínótransferasa (ALT) eða aspartatamínótransferasa (AST) en sem nemur þreföldum eðlilegum efri mörkum ($> 3 \times \text{ULN}$) höfðu hærri tíðni daufkyrningafæðar af gráðu 4 og daufkyrningafæðar ásamt hita. Þótt upplýsingar séu takmarkaðar höfðu sjúklingar með bílirúbín $> 1,5 \times \text{ULN}$ einnig hærri tíðni daufkyrningafæðar af gráðu 4 og daufkyrningafæðar ásamt hita.

Tilkynnt hefur verið um dauðsföll af völdum daufkyrningafæðar ásamt hita, sýklasóttar ásamt daufkyrningafæð, sýklasóttar og sýklasóttarlosts.

Bregðast má við verulegri daufkyrningafæð með gjöf kyrningavaxtarþáttar (granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)) eða samsvarandi að mati læknis, samkvæmt viðeigandi leiðbeiningum (sjá kafla 5.1).

Úttaugakvilli

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna úttaugakvilla í hreyfitaugum og skyntaugum. Ef um verulegar eiturvekanir á úttaugar er að ræða þarf að seinka skammtagjöf eða minnka skammta (sjá kafla 4.2).

Í klínískum rannsóknum voru þeir sjúklingar útilokaðir sem voru með taugakvilla sem var af hærri gráðu en gráðu 2. Samt sem áður voru sjúklingar með taugakvilla af gráðu 1 eða 2, þegar þeir voru teknir inn í rannsóknirnar, ekki líklegri til að fá ný eða aukin einkenni en þeir sem ekki höfðu taugakvilla við upphaf rannsókna.

Lenging QT bils

Í opinni rannsókn sem ekki var samanburðarrannsókn og gerð var á hjartalínuritum hjá 26 sjúklingum sem ekki voru með lengingu á QT bili á 1. degi var lenging QT bils greinileg á 8. degi, óháð blóðþéttni eribúlíns. Mælt er með eftirliti með hjartalínuriti ef hafin er meðferð hjá sjúklingum sem eru með hjartabilun, hægán hjartslátt eða eru á samhliða meðferð með lyfjum sem vitað er að lengja QT bil, þ.m.t. lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og III, eða eru með ójafnvægi á blóðsöltum. Áður en meðferð með HALAVEN er hafin þarf að leiðrétta of lág blóðgildi kalíums, kalsíums og magnesíums og fylgjast þarf reglulega með þessum blóðsöltum meðan á meðferðinni stendur. Forðast skal notkun eribúlíns hjá sjúklingum sem hafa heilkenni meðfæddrar lengingar á QT bili.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur etanól (alkóhól) í litlu magni, minna en 100 mg í hverjum skammti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Brotthvarf eribúlíns verður aðallega með galli (allt að 70%). Flutningspróteinið í þessu ferli er óþekkt. Eribúlín er ekki hvarfefni flutningspróteina fyrir eftirfarandi: viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP), lífrænar anjónir (OAT1, OAT3, OATP1B1 og OATP1B3), fjöllyfjaónæmistengd prótein (MRP2 og MRP4) og útflæðisdælu gallsalta (BSEP).

Ekki er búist við neinum milliverkunum við CYP3A4 hemla eða örva. Ketókónazól, sem er CYP3A4 og P-glýkóprótein hemill og rifampisín, sem er CYP3A4 örvi, höfðu engin áhrif á útsetningu fyrir eribúlíni (AUC og C_{max}).

Áhrif eribúlíns á lyfjahvörf annarra lyfja

In vitro rannsóknaniðurstöður sýna að eribúlín er vægur hemill á mikilvæga lyfjaumbrotsensímið CYP3A4. Engar *in vivo* upplýsingar eru fyrirbyggjandi. Gæta skal varúðar og mælt er með eftirliti með aukaverkunum þegar lyf sem hafa þröngt lækningalegt bil eru gefin samhliða og þegar brotthvarf verður aðallega fyrir tilstilli CYP3A4-miðlaðs umbrots (t.d. alfentaníl, kýklósporín, ergotamín, fentanýl, pímozíð, kínidín, sírólímús og takrólímús).

Eribúlín hefur ekki hamlandi verkun á CYP ensímin CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eða 2E1 við þá þéttni sem skiptir máli klínískt.

Við klínískt mikilvæga þéttni hamlaði eribúlín ekki BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 flutningspróteinamiðlaðri virkni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun eribúlíns hjá þunguðum konum. Hjá rottum hefur eribúlín eiturverkanir á fósturvísu/fóstur og veldur vansköpunum. Ekki skal nota HALAVEN á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi fyrir móðurina og áhættu fyrir fóstrið.

Ráðleggja ber konum sem geta orðið þungaðar að forðast að verða þungaðar á meðan þær eru á meðferð með HALAVEN og einnig að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með HALAVEN stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt.

Ráðleggja ber karlmönnum með kvenkyns maka sem getur orðið þungaður að feðra ekki barn á meðan þeir fá meðferð með HALAVEN og einnig að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með HALAVEN stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð er hætt.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort eribúlín/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk eða móðurmjólk dýra. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn og því má ekki nota HALAVEN meðan á brjóstagið stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Eiturverkanir á eistu hafa komið fram hjá rottum og hundum (sjá kafla 5.3). Karlkyns sjúklingar ættu að fá ráðleggingar varðandi varðveislu sæðis áður en meðferð er hafin vegna hugsanlegrar hættu á óafturkræfri ófrjósemi af völdum meðferðar með HALAVEN.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

HALAVEN getur valdið aukaverkunum, svo sem þreytu og sundli, sem geta leitt til minniháttar eða miðlungsmikilla áhrifa á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar ef þeir finna fyrir þreytu eða sundli.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi lyfs

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við HALAVEN eru vegna beinmergsbælingar, sem kemur fram með daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og meðfylgjandi sýkingum. Einnig hefur verið greint frá nýjum tilvikum úttaugakvilla eða versnun úttaugakvilla sem þegar var fyrir hendi. Eiturverkanir á meltingarveg, sem koma fram með lysterleysi, ógleði, uppköstum, niðurgangi, hægðatregðu og bólgu í munni, eru meðal tilkynnta aukaverkana. Aðrar aukaverkanir eru m.a. þreyta, hármisssir, hækkun lifrarendíma, sýklasótt og heilkenni stoðkerfisverkja.

Tafla yfir aukaverkanir

Nema annað sé tekið fram sýnir taflan tíðni aukaverkana sem fram komu hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og mjúkvæfjasarkmeið sem fengu ráðlagðan skammt í II. stigs og III. stigs rannsóknum.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Þar sem tíðni aukaverkana var af gráðu 3 eða 4 er heildartíðni ásamt tíðni aukaverkana af gráðu 3 og 4 gefin upp.

Líffærakerfi	Aukaverkanir – af öllum gráðum			
	Mjög algengar (Tíðni %)	Algengar (Tíðni %)	Sjaldgæfar (Tíðni %)	Mjög sjaldgæfar eða tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Þvagfærasýking (8,5%) (G3/4: 0,7%) Lungnabólga (1,6%) (G3/4: 1,0%) Þruska Áblástur Sýking í efri öndunarvegum Nefkoksbólga Bólga í nefslímhúð Ristill	Sýklasótt (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Sýklasótt með daufkyrningafæð (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Sýklasóttarlost (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (53,6%) (G3/4: 46,0%) Hvítkornafæð (27,9%) (G3/4: 17,0%) Blóðleysi (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Eitilfrumnafæð (5,7%) (G3/4: 2,1%) Daufkyrningafæð ásamt hita (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Blóðflagnafæð (4,2%) (G3/4: 0,7%)		*Blóðstorkusótt ^b
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^d	Blóðkalíumlækkun (6,8%) (G3/4: 2,0%) Blóðmagnesium- lækkun (2,8%) (G3/4: 0,3%) Vökvaskortur (2,8%) (G3/4: 0,5%) ^d Blóðsykurshækkun Blóðfosfatlækkun Blóðkalsíumlækkun		
Geðræn vandamál		Svefnleysi Þunglyndi		
Taugakerfi	Úttaugakvilli ^c (35,9%) (G3/4: 7,3%) Höfuðverkur (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Bragðskynstruflanir Sundl (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^d Skert snertiskyn Örmögnun Eiturverkanir á taugar		
Augu		Aukin táramyndun (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^d Augnslímhúðar-bólga		
Eyru og völundarhús		Svimi Eyrnasuð		
Hjarta		Hraður hjartsláttur		
Æðar		Hitakóf Lungnasegarek (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Segamyndun í djúp bláæðum	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a Hósti (15,0%) (G3/4: 0,5%) ^d	Verkur í munni og koki Blóðnasir Nefrennsli	Millivefslungna- sjúkdómur (0,2%) (G3/4: 0,1%)	

Líffærakerfi	Aukaverkanir – af öllum gráðum			
	Mjög algengar (Tíðni %)	Algengar (Tíðni %)	Sjaldgæfar (Tíðni %)	Mjög sjaldgæfar eða tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Ógleði (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^d Hægðatregða (22,3%) (G3/4: 0,7%) ^d Niðurgangur (18,7%) (G3/4: 0,8%) Uppköst (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Kviðverkir Munnbólga (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^d Munnþurrkur Meltingartruflanir (6,5%) (G3/4: 0,3%) ^d Bakflæðissjúkdómur í maga og vélinda þaninn kviður	Sár í munni Brisbólga	
Lifur og gall		Hækkun aspartat amínótransferasa (7,7%) (G3/4: 1,4%) ^d Hækkun alanín amínótransferasa (7,6%) (G3/4: 1,9%) ^d Hækkun gamma glútamýl transferasa (1,7%) (G3/4: 0,9%) ^d Of hátt bílirúbín í blóði (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Eiturverkanir á lifur (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
Húð og undirhúð	Hármissir	Útbrot (4,9%) (G3/4: 0,1%) Klái (3,9%) (G3/4: 0,1%) ^d Sjúkdómur í nøglum Nætursviti Húðþurrkur Roði Aukin svitamyndun Handa- og fótaheilkenni (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^d	Ofnæmisbjúgur	**Stevens-Johnson heilkenni/ Drep í húðþekju ^b
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir og vöðvaverkir (20,4%) (G3/4: 1,0%) Bakverkir (12,8%) (G3/4: 1,5%) Verkur í útlím (10,0%) (G3/4: 0,7%) ^d	Beinverkir (6,7%) (G3/4: 1,2%) Vöðvakrampar (5,3%) (G3/4: 0,1%) ^d Verkir í stoðkerfi Stoðkerfisverkir í brjósti Vöðvamáttleysi		
Nýru og þvaghæri		Sársauki eða tregða við þvaglát	Blóð í þvagi Prótein í þvagi Nýrnabilun	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta/þróttleysi (53,2%) (G3/4: 7,7%) Hiti (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Slímhúðarbólga (6,4%) (G3/4: 0,9%) ^d Bjúgur á útlímum Verkir Kuldahrollur Brjóstverkur Inflúensulík einkenni		
Rannsóknar- niðurstöður	Þyngdartap (11,4%) (G3/4: 0,4%) ^d			

^a Þ.m.t. tilvik af gráðu 5

^b Samkvæmt almennum aukaverkanatilkynningum

^c Tekur einnig til kjörheita (preferred terms) fyrir úttaugakvilla, úttaugakvilli í hreyfitaugum, fjöltaugakvilli, húðskynstruflanir, úttaugakvilli í skyntaugum, úttaugakvilli í skynhreyfitaugum og afmýlingarfjöltaugakvilli

- ^d Engin tilvik af gráðu 4
- * Mjög sjaldgæfar
- ** Tíðni ekki þekkt

Á heildina litið var öryggi svipað hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og sjúklingum með mjúkvæfjasarkmein.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Daufkynningafæð

Daufkynningafæðin sem átti sér stað var afturkræf, ekki var um uppsöfnun að ræða; meðaltíminn fram að lágmarksfjölda daufkynninga var 13 sólarhringar og meðaltíminn að bata eftir verulega daufkynningafæð ($< 0,5 \times 10^9/l$) var 8 sólarhringar.

Daufkynningafæð sem var $< 0,5 \times 10^9/l$ og stóð lengur en í 7 sólarhringa kom fyrir hjá 13% brjóstakrabbameinssjúklinga sem fengu meðferð með eribúlíni í EMBRACE rannsókninni.

Tilkynnt var um daufkynningafæð sem aukaverkun sem fram kom meðan á meðferð stóð (e. Treatment Emergent Adverse Event [TEAE]) hjá 151/404 (37,4% af öllum stigum) hjá hópnum sem var með sarkmein samanborið við 902/1.559 (57,9% af öllum stigum) hjá hópnum sem var með brjóstakrabbamein. Sameinuð tíðni (úr báðum hópnum) aukaverkunarinnar sem kom fram meðan á meðferð stóð var 307/404 (76,0%) og sameinuð tíðni óeðlilegra gilda daufkynninga var 1.314/1.559 (84,3%). Miðgildi tímalengdar meðferðar var 12,0 vikur hjá sjúklingum með sarkmein og 15,9 vikur hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein.

Tilkynnt hefur verið um dauðsföll af völdum daufkynningafæðar ásamt hita, sýklasóttar ásamt daufkynningafæð, sýklasóttar og sýklasóttarlosts. Af 1.963 sjúklingum með brjóstakrabbamein og sjúklingum með mjúkvæfjasarkmein, sem fengu ráðlagða skammta af eribúlíni í klínískum rannsóknum, varð eitt dauðsfall af völdum sýklasóttar ásamt daufkynningafæð (0,1%) og eitt dauðsfall af völdum daufkynningafæðar ásamt hita (0,1%). Að auki urðu 3 dauðsföll af völdum sýklasóttar (0,2%) og eitt dauðsfall af völdum sýklasóttarlosts (0,1%).

Bregðast má við verulegri daufkynningafæð með gjöf G-CSF eða samsvarandi að mati lækis, samkvæmt viðeigandi leiðbeiningum. Í III. stigs rannsóknunum tveimur á brjóstakrabbameini (rannsóknum 305 og 301) fengu 18% og 13% sjúklinga sem fengu meðferð með eribúlíni einnig G-CSF, talið upp í sömu röð. Í III. stigs rannsókninni á sarkmeini (rannsókn 309) fengu 26% sjúklinganna sem fengu meðferð með eribúlíni einnig G-CSF.

Daufkynningafæð leiddi til þess að meðferð var hætt hjá $< 1\%$ sjúklinga sem fengu meðferð með eribúlíni.

Blóðstorkusótt

Greint hefur verið frá tilvikum af blóðstorkusótt, yfirleitt í tengslum við daufkynningafæð og/eða sýklasótt.

Úttaugakvilli

Hjá 1.559 sjúklingum með brjóstakrabbamein var úttaugakvilli algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð með eribúlíni var hætt (3,4%). Miðgildi tímalengdar fram að úttaugakvilla af gráðu 2 var 12,6 vikur (eftir 4 meðferðarlotur). Af sarkmeinssjúklingunum 404 hættu 2 sjúklingar á meðferð með eribúlíni vegna úttaugakvilla. Miðgildi tímalengdar fram að úttaugakvilla af gráðu 2 var 18,4 vikur.

Taugakvilli af gráðu 3 eða 4 kom fyrir hjá 7,4% sjúklinga með brjóstakrabbamein og 3,5% sjúklinga með sarkmein. Í klínískum rannsóknum var jafn líklegt að sjúklingar sem höfðu úttaugakvilla og sjúklingar sem ekki höfðu úttaugakvilla, þegar þeir voru teknir inn í rannsóknina, fengu ný eða aukin einkenni.

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem voru fyrir með úttaugakvilla af gráðu 1 eða 2 var tíðni úttaugakvilla sem voru af gráðu 3 og komu fram meðan á rannsókninni stóð 14%.

Eiturverkanir á lifur

Hjá sumum sjúklingum með eðlileg/óeðlileg lifrarensím áður en meðferð með eribúlíni hófst, hefur verið greint frá hækkuðum gildum lifrarensíma eftir að meðferð með eribúlíni hófst. Slíkar hækkanir virðast hafa átt sér stað fljótlega eftir upphaf eribúlín meðferðar, í lotu 1-2 hjá flestum þessara

sjúklinga, en þrátt fyrir að þetta sé álitíð vera vegna þarfar á aðlögun lifrarinnar að meðferð með eribúlíni og ekki merki um marktækar eiturverkanir á lifur hjá flestum sjúklingum, hefur einnig verið tilkynnt um eiturverkanir á lifur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Af þeim 1.559 sjúklingum með brjóstakrabbamein sem fengu meðferð með ráðlögðum skammti af eribúlíni voru 283 sjúklingar (18,2%) ≥ 65 ára. Í hópi 404 sjúklinga með sarkmeið sem fengu meðferð með eribúlíni voru 90 sjúklingar (22,3%) ≥ 65 ára. Öryggi notkunar eribúlíns hjá öldruðum (≥ 65 ára) var svipað og hjá sjúklingum < 65 ára að undanskildu þróttleysi/þreytu sem var tíðari með hækkandi aldri. Engin aðlögun skammta er ráðlögð fyrir aldraða.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Sjúklingar með ALAT eða ASAT hærra en sem nemur meira en þreföldum eðlilegum efri mörkum ($> 3 \times \text{ULN}$) höfðu hærri tíðni daufkyrningafæðar af gráðu 4 og daufkyrningafæðar ásamt hita. Þótt upplýsingar séu takmarkaðar höfðu sjúklingar með bílirúbín $> 1,5 \times \text{ULN}$ einnig hærri tíðni daufkyrningafæðar af gráðu 4 og daufkyrningafæðar ásamt hita (sjá einnig kafla 4.2 og 5.2).

Börn

Gerðar voru þrjár opnar rannsóknir, rannsóknir 113, 213 og 223, hjá börnum með föst æxli og eitilæxli sem svöruðu ekki meðferð eða voru endurkomin, en ekki æxli í miðtaugakerfi (sjá kafla 5.1).

Öryggi eribúlín einlyfjameðferðar var metið hjá 43 börnum sem fengu allt að $1,58 \text{ mg/m}^2$ á degi 1 og 8 í 21-daga meðferðarlotu (rannsóknir 113 og 223). Öryggi eribúlíns í samsettri meðferð með írínotekani var einnig metið hjá 40 börnum sem fengu eribúlín $1,23 \text{ mg/m}^2$ á degi 1 og 8 og írínotekan 20 eða 40 mg/m^2 á degi 1 til 5 í 21-daga meðferðarlotu, eða 100 eða 125 mg/m^2 á degi 1 og 8 í 21-daga meðferðarlotu (rannsókn 213).

Í rannsókn 113 (I. stig) voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um lækkaður fjöldi hvíttra blóðkorna, lækkaður fjöldi eitilfrumna, blóðleysi og lækkaður fjöldi daufkyrninga.

Í rannsókn 213 (I./II. stig) voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um daufkyrningafæð (I. stig) og niðurgangur og lækkaður fjöldi daufkyrninga (II. stig).

Í rannsókn 223 (II. stig) voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um lækkaður fjöldi daufkyrninga, blóðleysi og lækkaður fjöldi hvíttra blóðkorna.

Öryggisupplýsingar fyrir eribúlín í einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með írínotekan hýdróklóríði hjá þessu þýði barna voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir bæði lyfin hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í einu tilviki ofskömmtnunar fékk sjúklingurinn $7,6 \text{ mg}$ af eribúlíni fyrir slysi (um það bil fjórfaldan fyrirhugaðan skammt) og ofnæmisviðbrögð (af gráðu 3) komu fram á 3. degi og daufkyrningafæð (af gráðu 3) á 7. degi. Báðar aukaverkanirnar gengu yfir með stuðningsmeðferð.

Ekkert þekkt mót efni er til við ofskömmun eribúlíns. Ef ofskömmun á sér stað skal sjúklingurinn hafður undir nánu eftirliti. Meðferð ofskömmunar felst í því að bregðast við klínískum einkennum með stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01XX41.

Eribúlínmesílat er hemill á örpíluhreyfingar og tilheyrir halikondrínflokki æxlishefjandi lyfja. Það er byggingarlega einfölduð, samsett hliðstæða halikondrins B, náttúrulegs efnis sem er einangrað úr sjávarsvampinum *Halichondria okadai*.

Eribúlín hamlar vaxtarfasa örpípla án þess að hafa áhrif á styttingarfasann og raðar túbúlíni í óvirkar þyrpingar. Verkun eribúlíns verður með ferli sem byggist á túbúlíni og kemur í veg fyrir mítósu og leiðir til G₂/M hömlunar á frumuhringnum, sundrun spólukerfa í mítósu, og að lokum til frumudauða með frumuniðurbroti eftir langvarandi og óafturkræfa hömlun á mítósu.

Verkun

Brjóstakrabbamein

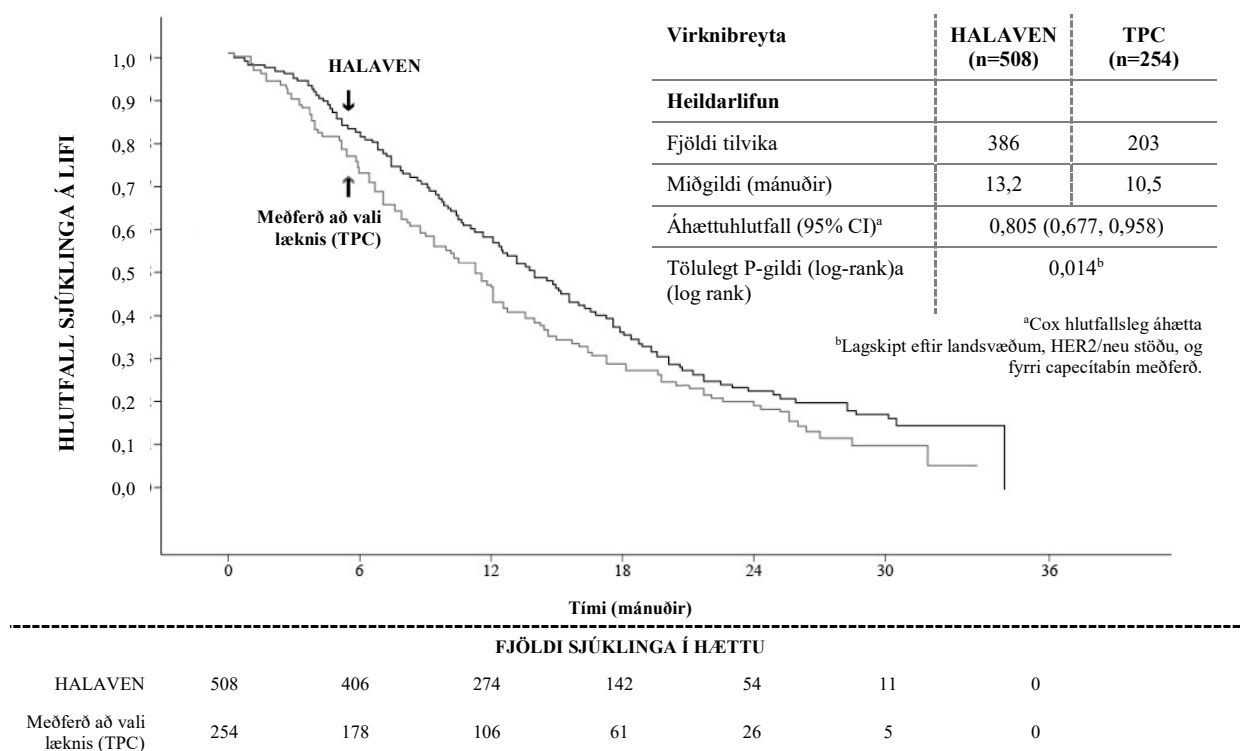
Verkun HALAVEN gegn brjóstakrabbameini er fyrst og fremst studd af tveimur slembuðum III. stigs samanburðarrannsóknum.

Lykilrannsóknin EMBRACE (rannsókn 305) er III. stigs rannsókn sem tók til 762 sjúklinga með staðbundið, endurkomið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem áður höfðu fengið að lágmarki tvær og að hámarki fimm krabbameinslyfjameðferðir, þ.á m. antracyklín og taxan (nema um frábendingu hafi verið að ræða). Sjúklingunum varð að hafa versnað innan 6 mánaða frá síðustu krabbameinslyfjameðferð. HER2 staða sjúklinganna var: 16,1% jákvæðir, 74,2% neikvæðir og 9,7% ekki þekkt, en 18,9% sjúklinganna voru þrefalt neikvæðir. Sjúklingunum var slembiraðað 2:1 til að fá HALAVEN, eða meðferð að vali læknis (treatment of physician's choice (TPC)), sem samanstóð af krabbameinslyfjameðferð 97% (26% vínórelbíní, 18% gemcítabíní, 18% capecítabíní, 16% taxani, 9% antracyklíní, 10% annarri krabbameinslyfjameðferð) og hormónameðferð 3%.

Rannsóknin leiddi í ljós að aðalendapunktur rannsóknarinnar, sem var heildarlífur, var tölfræðilega marktækt meiri í eribúlín hópnum samanborið við TPC í 55% tilvika.

Þessar niðurstöður voru staðfestar með uppfærðri greiningu á heildarlífur sem gerð var í 77% tilvika.

Rannsókn 305 – Uppfærð heildarlifun í hópnum sem áætlað var að meðhöndla (intention-to-treat (ITT))



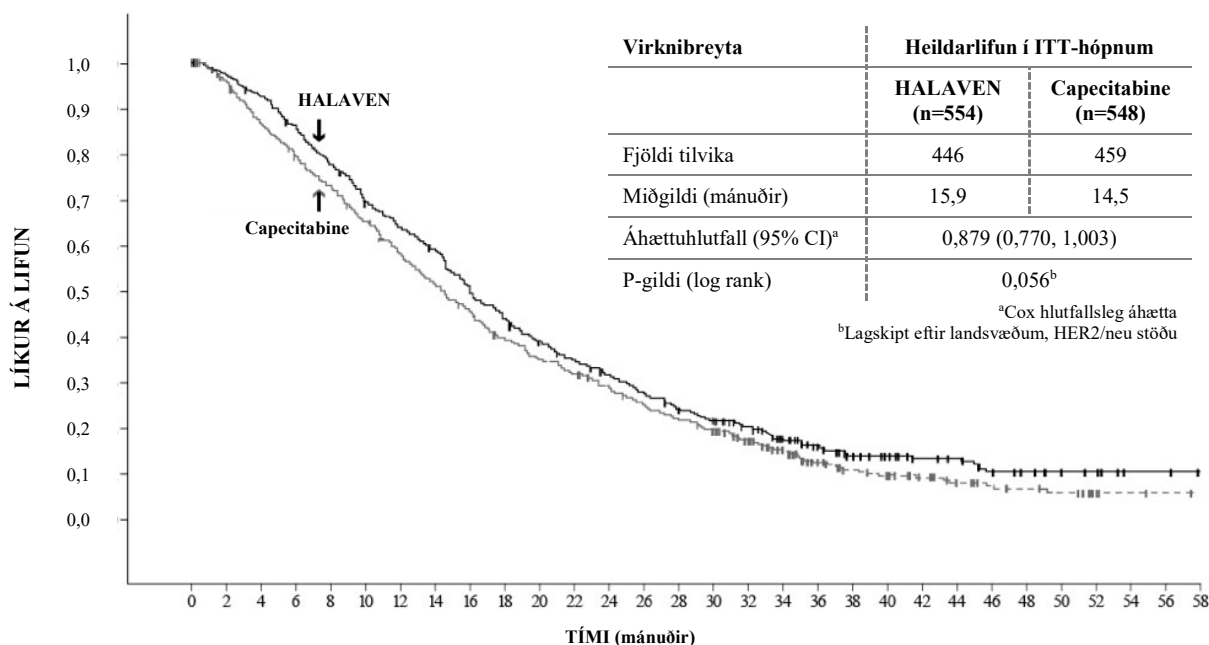
Samkvæmt óháðu mati var miðgildi lifunar án sjúkdómsframgangs 3,7 mánuðir fyrir eribúlín samanborið við 2,2 mánuði fyrir TPC arminn (áhættuhlutfall 0,865; 95% CI: 0,714; 1,048, $p=0,137$). Hjá sjúklingum sem hægt var að meta svörun hjá var hlutlæg svörunartíðni metin eftir RECIST staðli 12,2% (95% CI: 9,4%; 15,5%) samkvæmt óháðu mati fyrir eribúlín arminn, samanborið við 4,7% (95% CI: 2,3%; 8,4%) fyrir TPC arminn.

Jákvæð áhrif á heildarlifun sást hjá báðum hópum sjúklinga, þ.e. þeim sem svöruðu ekki meðferð með taxani og þeim sem svöruðu meðferð með taxani. Þegar heildarlifun var uppfærð var áhættuhlutfallið fyrir eribúlín samanborið við TPC 0,90 (95% CI 0,71; 1,14) eribúlíni í hag hjá sjúklingum sem svöruðu ekki taxanmeðferð og 0,73 (95% CI 0,56; 0,96) hjá sjúklingum sem svöruðu taxanmeðferð.

Jákvæð áhrif á heildarlifun sást bæði hjá sjúklingum sem aldrei höfðu fengið meðferð með capecitabíni og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með capecitabíni. Greining á uppfærðri heildarlifun sýndi ávinning með tilliti til lifunar fyrir hópinn sem fékk eribúlín samanborið við TPC hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með capecitabíni og var áhættuhlutfallið 0,787 (95% CI 0,645; 0,961) og fyrir sjúklingana sem ekki höfðu fengið meðferð með capecitabíni var samsvarandi áhættuhlutfall 0,865 (95% CI 0,606; 1,233).

Önnur III. stigs rannsókn á brjóstakrabbameini með meinvörpum. á fyrri stigum meðferðar, rannsókn 301, var opin, slembiröðuð rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum ($n=1.102$) með langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, til þess að rannsaka verkun HALAVEN einlyfjameðferðar samanborið við capecitabín einlyfjameðferð með tilliti til heildarlifunar og lifunar án versnunar sem samsetts aðalendapunkts. Sjúklingarnir höfðu áður fengið allt að þrjár fyrri krabbameinslyfjameðferðir, þ.m.t. bæði antracyklín og taxan og að hámarki tvær vegna langt gengins sjúkdóms. Hundraðshlutfall þeirra sem höfðu fengið 0, 1 eða 2 fyrri krabbameinslyfjameðferðir vegna brjóstakrabbameins með meinvörpum var 20,0%, 52,0% og 27,2% talið upp í sömu röð. HER2 staða sjúklinganna var: 15,3% jákvæð, 68,5% neikvæð og 16,2% ekki þekkt, en 25,8% sjúklinga voru þrefalt neikvæðir.

Rannsókn 301 - Heildarlifun (ITT-hópur)



FJÖLDI SJÚKLINGA Í HÆTTU

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
Capecitabine	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

Samkvæmt óháðu mati var lifun án versnunar svipuð af eribúlíni og capecitabíni, miðgildi 4,1 mánuður og 4,2 mánuðir talið upp í sömu röð, (áhættuhlutfall 1,08; [95% CI: 0,932; 1,250]). Samkvæmt óháðu mati var hlutlæg svörunartíðni einnig svipuð af eribúlíni og capecitabíni; 11,0% (95% CI: 8,5; 13,9) í eribúlín hópnum og 11,5% (95% CI: 8,9; 14,5) í capecitabín hópnum.

Heildarlifun hjá sjúklingum sem voru HER2 neikvæðir og HER2 jákvæðir í eribúlínhópnum og samanburðarhópnum í rannsókn 305 og rannsókn 301 fer hér á eftir:

Virknibreyta	Rannsókn 305 Uppfærð heildarlifun í ITT-hópnum			
	HER2 neikvæðir		HER2 jákvæðir	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Fjöldi tilvika	285	151	66	37
Miðgildi mánaða	13,4	10,5	11,8	8,9
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-gildi (log rank)	0,106		0,015	

Virknibreyta	Rannsókn 301 Heildarlifun í ITT-hópnum			
	HER2 neikvæðir		HER2 jákvæðir	
	HALAVEN (n = 375)	Capecitabine (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Capecitabine (n = 83)
Fjöldi tilvika	296	316	73	73
Miðgildi mánaða	15,9	13,5	14,3	17,1
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-gildi (log rank)	0,030		0,837	

Athugið: Samhliða and-HER2 meðferð var ekki tekin með í rannsókn 305 og rannsókn 301.

Fitusarkmein

Verkun eribúlíns við fitusarkmeini er studd af III. stigs lykilrannsókninni á sarkmeini (rannsókn 309). Sjúklingarnir í þeirri rannsókn (n=452) voru með staðbundið, endurkomið mjúkvæfjasarkmein, óskurðtækt og/eða með meinvörpum, af annarri af tveimur undirtegundum – sléttvöðvasarkmein eða

fitusarkmein. Sjúklingarnir höfðu fengið að minnsta kosti tvær fyrri krabbameinslyfjameðferðir þar sem önnur varð að hafa verið antracyklínmeðferð (nema um frábendingu hafi verið að ræða).

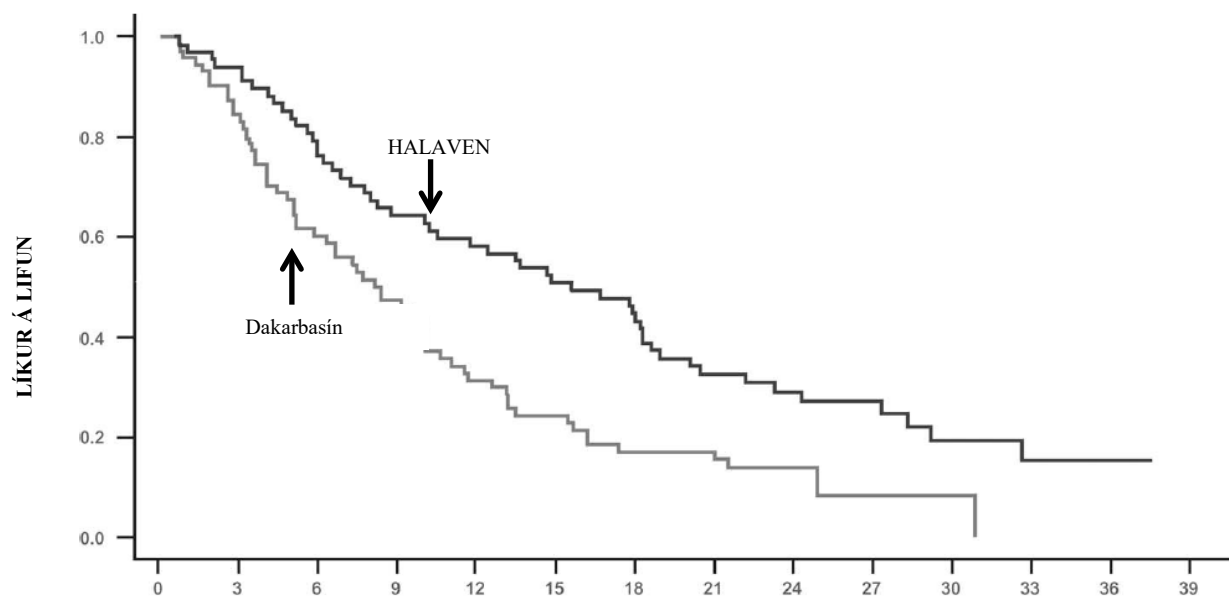
Sjúklingunum varð að hafa versnað innan 6 mánaða frá síðustu krabbameinslyfjameðferð. Þeim var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort 1,23 mg/m² af eribúlíni á 1. og 8. degi í hverri 21 sólarhrings meðferðarlotu eða 850 mg/m², 1.000 mg/m² eða 1.200 mg/m² af dakarbasíni (skammturinn er ákveðinn af rannsakanum áður en slembiröðun fer fram) á 21. dags fresti.

Í rannsókn 309 sást tölfræðilega marktæk aukning á heildarlifun hjá sjúklingum sem var slembiraðað í eribúlínarminn samanborið við samanburðararminn. Þetta þýddi að miðgildi tímalengdar heildarlifunar jókst um 2 mánuði (13,5 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með eribúlíni samanborið við 11,5 mánuði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dakarbasíni). Enginn marktækur munur var á lifun án versnunar eða heildartíðni svörunar milli meðferðararmanna í heildarhópnum.

Áhrif eribúlínmeðferðar takmörkuðust við sjúklinga með fitusarkmein (45% „dedifferentiated“, 37% „myxoid/round cell“ og 18% „pleomorphic“ í rannsókn 309) samkvæmt fyrirfram ákveðinni greiningu á heildarlifun og lifun án versnunar í undirhópnum. Enginn munur var á verkun eribúlíns og dakarbasíns hjá sjúklingum með langt gengið sléttvöðvasarkmein eða sléttvöðvasarkmein með meinvörpum.

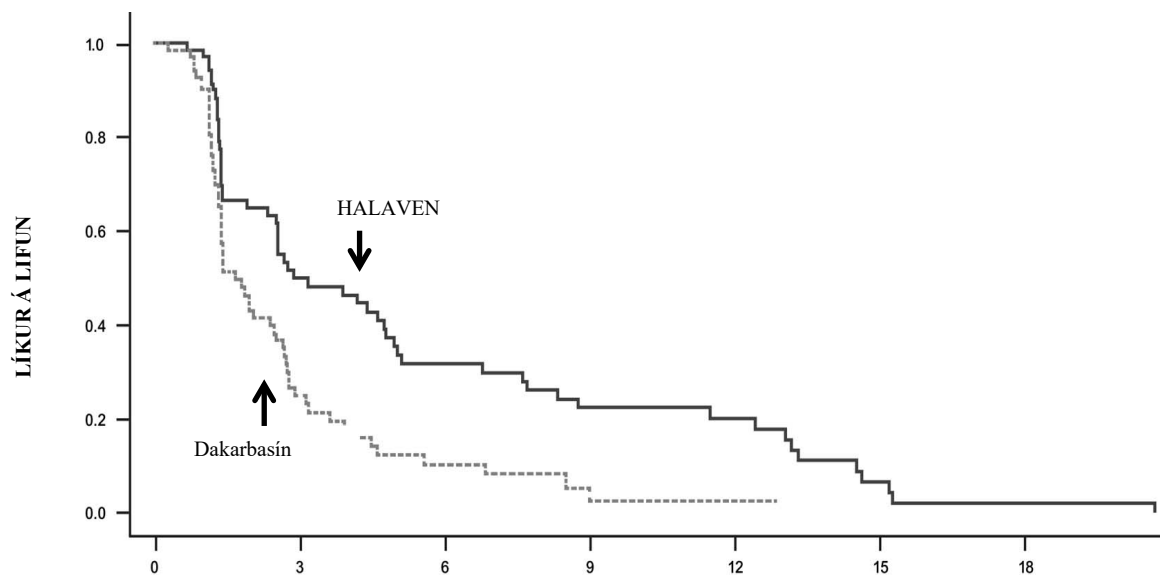
	Rannsókn 309 Undirhópur með fitusarkmein		Rannsókn 309 Undirhópur með sléttvöðvasarkmein		Rannsókn 309 ITT-hópur	
	HALAVEN (n=71)	Dakarbasín (n=72)	HALAVEN (n=157)	Dakarbasín (n=152)	HALAVEN (n=228)	Dakarbasín (n=224)
Heildarlifun						
Fjöldi tilvika	52	63	124	118	176	181
Miðgildi mánaða	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
p-gildi (tölulegt)	0,0006		0,5730		0,0169	
Lifun án versnunar						
Fjöldi tilvika	57	59	140	129	197	188
Miðgildi mánaða	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
p-gildi (tölulegt)	0,0015		0,5848		0,2287	

Rannsókn 309 – Heildarlifun í undirhópnum með fitusarkmein



	Tími (mánuðir)													
	FJÖLDI SJÚKLINGA Í HÆTTU:													
HALAVEN	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbasín	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Rannsókn 309 – Lifun án versnunar í undirhópnum með fitusarkmein



	Tími (mánuðir)							
	FJÖLDI SJÚKLINGA Í HÆTTU:							
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbasín	72	15	5	2	1	0	0	0

Börn

Brjóstakrabbamein

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á eribúlíni hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Mjúkvefjasarkmein

Verkun eribúlíns var metin en ekki staðfest í þremur opnum rannsóknum:

Rannsókn 113 var I. stigs, opin, fjölsetra, rannsókn til skammtaákvörðunar sem mat eribúlín hjá börnum með föst æxli og eitilæxli sem svöruðu ekki meðferð eða voru endurkomin en ekki æxli í miðtaugakerfi. Samtals tóku 22 börn (aldursbil: 3 til 17 ára) þátt og fengu meðferð. Sjúklingunum var gefið eribúlín í bláæð á degi 1 og 8 í 21-daga meðferðarlotu í þremur mismunandi skömmtum (0,97; 1,23 og 1,58 mg/m²). Ákvarðað var að hámarksskammturinn sem þoldist (MTD)/ ráðlagður II. stigs skammtur (RP2D) af eribúlíni væri 1,23 mg/m² á degi 1 og 8 í 21-daga meðferðarlotu.

Rannsókn 223 var II. stigs, opin, fjölsetra rannsókn sem mat öryggi og bráðabirgða verkun eribúlíns hjá börnum með rákvöðvasarkmein (RMS), mjúkvefjasarkmein sem ekki er rákvöðvasarkmein (NRSTS) eða Ewing sarkmein (EWS) sem svöruðu ekki meðferð eða voru endurkomin. Tuttugu og eitt barn (aldursbil: 2 til 17 ára) tók þátt og fékk meðferð með eribúlíni í skömmtum sem námu 1,23 mg/m² í bláæð á degi 1 og 8 í 21-daga meðferðarlotu (RP2D skammturinn úr rannsókn 113). Enginn sjúklingur náði staðfestri hlutasvörun (PR) eða algerri svörun (CR).

Rannsókn 213 var I./II. stigs, opin, fjölsetra rannsókn til að meta öryggi og verkun eribúlíns í samsettri meðferð með írínótekan hýdróklóríði hjá börnum með föst æxli og eitilæxli sem svöruðu ekki meðferð eða voru endurkomin en ekki æxli í miðtaugakerfi (I. stig) og til að meta verkun samsettrar meðferðar hjá börnum með rákvöðvasarkmein (RMS), mjúkvefjasarkmein sem ekki er rákvöðvasarkmein (NRSTS) eða Ewing sarkmein (EWS) sem svöruðu ekki meðferð eða voru endurkomin (II. stig). Samtals tóku 40 börn þátt í þessari rannsókn og fengu meðferð. Á I. stigi tóku 13 börn (aldursbil: 4 til 17 ára) þátt í rannsókninni og fengu meðferð; ákvarðað var að RP2D skammturinn væri eribúlín 1,23 mg/m² á degi 1 og 8 ásamt írínótekan hýdróklóríði 40 mg/m² á degi 1 til 5 í 21-daga meðferðarlotu.

Á II. stigi tóku 27 börn (aldursbil: 4 til 17 ára) þátt og fengu meðferð með RP2D skammtinum. Þrír sjúklingar fengu staðfesta hlutasvörun (1 sjúklingur í hverju sjúkdómsþýði, RMS, NRSTS og EWS. Hlutfallsleg svörunartíðni (ORR) var 11,1%.

Engin ný ræsimerki komu fram í rannsóknunum þremur hjá börnum (sjá kafla 4.8); en vegna smæðar sjúklingahópanna er hins vegar ekki hægt að draga neinar afgerandi ályktanir.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Lyfjahvörf eribúlíns einkennast af hröðum dreifingarfasa og eftirfarandi langvinnum brotthvarfsfasa með lokahelmingunartíma að meðaltali um það bil 40 klukkustundir. Dreifingarrúmmál lyfsins er mikið (að meðaltali á bilinu 43 til 114 l/m²).

Eribúlín er lauslega bundið plasmapróteinum. Próteinbinding eribúlíns í plasma (100–1.000 ng/ml) var á bilinu 49% til 65% í plasma hjá mönnum.

Umbrot

Eribúlín í plasma var að mestu leyti á óbreyttu formi eftir að sjúklingum var gefið ¹⁴C-eribúlín. Þéttni umbrotsefna var < 0,6% af upprunalega lyfinu sem staðfestir að engin meiriháttar umbrotsefni myndast af lyfinu hjá mönnum.

Brotthvarf

Eribúlín hefur hæga úthreinsun (meðaltal er á bilinu 1,16 til 2,42 l/klst./m²). Engin marktæk uppsöfnun verður á eribúlíni við vikulega gjöf. Lyfjahvarfafræðilegir eiginleikar eru hvorki háðir skammti né tíma á skammtabilinu 0,22 til 3,53 mg/m² af eribúlíni.

Brotthvarf eribúlíns verður fyrst og fremst með útskilnaði í galli. Flutningspróteinið sem tekur þátt í útskilnaðinum er ekki þekkt eins og er. Forklínískar *in vitro* rannsóknir benda til þess að eribúlín sé flutt af P-glýkópróteini. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að við klínískt mikilvæga þéttni veldur eribúlín ekki hömlun á P-glýkópróteini *in vitro*. Að auki hefur samhliða gjöf ketókónazóls, sem er P-glýkóprótein hemill, engin áhrif á útsetningu fyrir eribúlíni (AUC og C_{max}) *in vivo*. *In vitro* rannsóknir hafa einnig sýnt að eribúlín er ekki hvarfefni fyrir OCT1.

Eftir að sjúklingum var gefið ¹⁴C-eribúlín, útskildust um það bil 82% af skammtinum í saur og 9% í þvagi sem bendir til þess að úthreinsun um nýru sé ekki mikilvæg útskilnaðarleið fyrir eribúlín.

Stærsti hlutinn af heildargeislavirkni í saur og þvagi var frá óbreyttu eribúlíni.

Skert lifrarstarfsemi

Gerð var rannsókn til að meta lyfjahvörf eribúlíns hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh A; n=7) og miðlungsmikla (Child-Pugh B; n=4) skerðingu á lifrarstarfsemi af völdum meinvarpa í lifur. Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (n=6) jókst útsetning fyrir eribúlíni 1,8-falt hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi og 3-falt hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Þegar sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi var gefinn 0,97 mg/m² HALAVEN skammtur og sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi var gefinn 0,62 mg/m² skammtur leiddi það til lítilla meiri útsetningar heldur en 1,23 mg/m² skammtur hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. HALAVEN var ekki rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C). Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar. Sjá skammtaráðleggingar í kafla 4.2.

Skert nýrnastarfsemi

Aukin útsetning fyrir eribúlíni sást hjá sumum sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi, með miklum breytileika milli einstaklinga. Lyfjahvörf eribúlíns voru metin í 1. stigs rannsókn hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 80 ml/mín.; n=6), miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (30-50 ml/mín.; n=7) og verulega skerta nýrnastarfsemi (15-< 30 ml/mín.; n=6). Kreatínínúthreinsun var metin með Cockcroft-Gault jöfnunni. Hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi sást 1,5-falt (90% CI: 0,9-2,5) herra skammtastaðlað (e. dose-normalised) AUC_(0-inf) gildi. Sjá ráðleggingar um meðferð í kafla 4.2.

Börn

Upplýsingum um plasmabættni eribúlíns var safnað hjá 83 börnum (aldursbil: 2 til 17 ára) með föst æxli og eitilæxli sem ekki svöruðu meðferð eða voru endurkomin, sem fengu eribúlín í rannsóknum 113, 213 og 223. Lyfjahvörf eribúlíns hjá börnum voru svipuð og hjá fullorðnum með mjúkvæfjasarkmein og sjúklingum með aðrar æxlistegundir. Útsetning fyrir eribúlíni hjá börnum var svipuð útsetningu hjá fullorðnum. Samhliða írínótekan hafði ekki áhrif á lyfjahvörf eribúlíns hjá börnum með föst æxli sem ekki svöruðu meðferð eða voru endurkomin.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eribúlín var ekki stökkbreytingavaldandi *in vitro* á bakteríuprófi fyrir afturhvarfsstökkbreytingum (Ames prófi). Eribúlín var jákvætt á prófi fyrir stökkbreytingavaldandi áhrifum á eitilæxli í músum og olli litningasundrun í *in vivo* smákjarnaprófi hjá rottum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum eribúlíns.

Ekki var gerð rannsókn á áhrifum eribúlíns á frjósemi, en samkvæmt niðurstöðum forklínískra rannsókna á endurteknum skömmtum komu í ljós eitruverkanir á eistu hjá bæði rottum (frumnafæð í sáðpípluþekju ásamt fáum sáðfrumum/sáðleysi) og hundum og því getur meðferð með eribúlíni haft áhrif á frjósemi hjá körlum. Rannsókn á þroska fósturvísu/fóstra hjá rottum staðfesti eitruverkanir á þroska og mögulegar vanskapanir af völdum eribúlíns. Ungafullar rottur fengu meðferð með eribúlínmesílati sem samsvarar 0,009, 0,027, 0,088 og 0,133 mg/kg af eribúlíni á 8., 10. og 12. degi eftir getnað. Skammtaháð aukning á fjölda endurupptekinna fósturvísa og minnkuð fósturþyngd komu fram við skammta sem voru $\geq 0,088$ mg/kg og aukin tíðni vanskapana (vöntun á neðri kjálka, tungu, maga og milta) var skráð við 0,133 mg/kg.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrítt etanól
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra (til stillingar á pH)
Natríumhýdroxíð (til stillingar á pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnuð hettuglös

5 ár.

Geymsluþol við notkun

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Sé lyfið ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notandans og eiga að jafnaði ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 °C - 8 °C, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og viðurkennda smitgát.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika HALAVEN við notkun sem óþynnt lausn í sprautu í allt að 4 klst. við 15-25 °C í umhverfisljósi eða í allt að 24 klst. við 2 °C - 8 °C.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika HALAVEN við notkun sem þynnt lausn (0,018 mg/ml til 0,18 mg/ml af eribúlíni í 9 mg/ml (0.9%)) natríumklóríðlausn í allt að 72 klst. við 2 °C - 8 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin og eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml hettuglas úr gleri af gerð I, með teflonhúðuðum bútýlgúmmítappa og ytra álinnsigli sem smellt er af, sem inniheldur 2 ml af lausn.

Pakkningastærðir: Öskjur sem innihalda 1 eða 6 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

HALAVEN er frumudrepandi lyf gegn krabbameini og eins og við á um önnur eiturefni skal gæta varúðar við meðhöndlun þess. Mælt er með notkun hanska, hlífðargleraugna og hlífðarfatnaðar. Ef lausnin kemst í snertingu við húð skal þvo húðina vandlega með vatni og sápu án tafar. Ef lyfið kemst í snertingu við slímhúðir skal skola slímhúðirnar vandlega með vatni. HALAVEN á eingöngu að undirbúa og gefa af starfsfólki sem hefur fengið viðeigandi þjálfun í meðhöndlun frumudrepandi lyfja. Þungað starfsfólk á ekki að meðhöndla HALAVEN.

Við smitgát má þynna HALAVEN að 100 ml með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar. Eftir gjöf lyfsins er mælt með því að æðaleggurinn sé skolaður með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar til þess að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn. Það má ekki blanda öðrum lyfjum og ekki þynna með 5% glúkósa innrennslislausn.

Ef notaður er fleinn (spike) til að gefa lyfið skal fylgja leiðbeiningunum frá framleiðanda búnaðarins. HALAVEN hettuglös eru með 13 mm tappa. Velja skal búnað sem hentar til nota með litlum töppum fyrir hettuglös.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Þýskaland
Netfang: medinfo_de@eisai.net

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/678/001-002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. mars 2011.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 2 ml hettuglas

1. HEITI LYFS

HALAVEN 0,44 mg/ml stungulyf, lausn
eribúlín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 2 ml hettuglas inniheldur eribúlínmesílat sem samsvarar 0,88 mg af eribúlíni

3. HJÁLPAREFNI

Vatnsfrítt etanól, vatn fyrir stungulyf, saltsýra, natríumhýdroxíð
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas með 2 ml
6 hettuglós með 2 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/678/001 1 hettuglas
EU/1/11/678/002 6 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas 2 ml hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

HALAVEN 0,44 mg/ml stungulyf
eribúlín
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Inniheldur 0,88 mg af eribúlíni í 2 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

HALAVEN 0,44 mg/ml stungulyf, lausn eribúlín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um HALAVEN og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota HALAVEN
3. Hvernig nota á HALAVEN
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á HALAVEN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Halaven og við hverju það er notað

HALAVEN sem inniheldur virka efnið eribúlín er lyf við krabbameini sem verkar með því að stöðva vöxt og dreifingu krabbameinsfrumna.

Það er notað hjá fullorðnum við staðbundnu, langt gengnu brjóstakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum (brjóstakrabbameini sem hefur dreift sér víðar en upprunalega æxlið) þegar a.m.k. ein önnur meðferð hefur verið reynd en hefur ekki lengur áhrif.

Það er einnig notað hjá fullorðnum við langt gengnu fitusarkmeini eða fitusarkmeini með meinvörpum (tegund af krabbameini sem myndast í fituvef) þegar fyrri meðferð hefur verið reynd en hefur ekki lengur áhrif.

2. Áður en byrjað er að nota Halaven

Ekki má nota HALAVEN:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir eribúlínmesílati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni eða hjúkrunarfræðingnum áður en HALAVEN er notað.

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með hita eða sýkingu
- ef þú finnur fyrir dofa, náladofa, stingjum í húð, sársauka við snertingu eða vöðvamáttleysi
- ef þú ert með hjartasjúkdóm.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu segja lækni þínu frá því og hann mun þá hugsanlega stöðva meðferðina eða minnka skammtinn.

Börn og unglingar

Ekki má gefa þetta lyf börnum á aldrinum 0 til 18 ára vegna þess að það hefur enga verkun.

Notkun annarra lyfja samhliða HALAVEN

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

HALAVEN getur valdið alvarlegri meðfæddri vansköpun og á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og eftir ítarlegt mat á hættunni fyrir þig og barnið. Það getur einnig valdið varanlegri ófrjósemi hjá körlum ef þeir nota það og þeir ættu að ræða það við lækinn áður en meðferð hefst. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með HALAVEN stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur.

HALAVEN má ekki nota meðan á brjóstagjöf stendur vegna mögulegrar hættu fyrir barnið.

Karlmenn með kvenkyns maka sem getur orðið þungaður eiga ekki að feðra barn á meðan þeir eru á meðferð með HALAVEN. Karlmenn verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með HALAVEN stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Akstur og notkun véla

HALAVEN getur valdið aukaverkunum svo sem svima (mjög algengt) og sundli (algengt). Notið hvorki tæki né vélar ef þreyta eða sundl gerir vart við sig.

HALAVEN inniheldur etanól (alkóhól)

Lyfið inniheldur örlítið magn af etanóli (alkóhóli) eða innan við 100 mg í hverju hettuglasi.

3. Hvernig nota á HALAVEN

Heilbrigðisstarfsmaður með reynslu mun gefa þér HALAVEN með inndælingu í bláæð á 2 til 5 mínútum. Skammtastærðin fer eftir yfirborði líkamans (gefðu upp í fermetrum, eða m²), en það er reiknað út frá þyngd þinni og hæð. Venjulegur skammtur af HALAVEN er 1,23 mg/m² en lækinn mun hugsanlega aðlaga skammtinn að þínum þörfum samkvæmt niðurstöðum blóðrannsóknna eða öðrum þáttum. Til þess að tryggja að allur skammturinn af HALAVEN sé gefinn er mælt með því að saltlausn sé dælt inn í bláæðina eftir að HALAVEN hefur verið gefið.

Hve oft munt þú fá HALAVEN?

HALAVEN er venjulega gefið á 1. degi og 8. degi í hverri 21 sólarhrings meðferðarlotu. Lækinn ákveður hve margar meðferðarlotur þú munt fá. Niðurstöður blóðrannsóknna gætu orðið til þess að lækinn þurfi að seinka gjöf lyfsins þar til niðurstöðurnar sýna eðlileg gildi á ný. Lækinn gæti þá einnig ákveðið að minnka þurfi skammtinn sem þú færð.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú færð einhver af eftirfarandi alvarlegum einkennum áttu að hætta að taka HALAVEN og leita til læknis án tafar:

- Hita, með hröðum hjartslætti, tíða, grunna öndun, kalda, föla, þvala eða flekkótta húð og/eða ringlun. Þetta geta verið einkenni um ástand sem nefnist sýklasótt – sem er verulega mikil og alvarleg svörun við sýkingu. Sýklasótt er sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) og getur verið lífshættuleg og getur leitt til dauða.
- Einhverja öndunarerfiðleika, þrota í andliti, munni, tungu eða koki. Þetta gætu verið einkenni um sjaldgæf ofnæmisviðbrögð (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

- Alvarleg húðútbrot með blöðrumyndun í húð, munni, augum og á kynfærum. Þetta geta verið einkenni um ástand sem nefnist Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju. Tíðni þessa ástands er óþekkt en það getur verið lífshættulegt.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- fækkun hvítra blóðkorna eða rauðra blóðkorna
- þreyta eða máttleysi
- ógleði, uppköst, hægðatregða, niðurgangur
- dofi, náladofi eða stingir í húð
- hiti
- lystarleysi, þyngdartap
- öndunarerfiðleikar, hósti
- verkir í liðum, vöðvum og baki
- höfuðverkur
- hárlos

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- fækkun blóðflagna (sem getur leitt til marbletta eða þess að blæðingar eru lengur að stöðvast)
- sýking með hita, lungnabólga, kuldahrollur
- hraður hjartsláttur, andlitsroði
- svimi, sundl
- aukin táramyndun, augnslímhúðarbólga (roði og eymsli á yfirborði augans), blóðnasir
- vökvaskortur, munnpurrkur, áblástur, þruska í munni, meltingartruflanir, brjóstsviði, kviðverkir eða þaninn kviður
- þroti í mjúkvefjum, verkir (sérstaklega í brjósti, baki og beinum), vöðvakrampar eða vöðvamáttleysi
- sýkingar í munni, öndunarfærum og þvagfærum, sársaukafull þvaglát
- hálssærindi, eymsli í nefi eða nefrennsli, flensulík einkenni. verkir í koki
- óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi, breytingar á magni sykurs, bilirúbíns, fosfats, kalíums, magnesíums eða kalsíums í blóði
- erfiðleikar með svefn, þunglyndi, breytt bragðskyn
- útbrot, kláði, naglavandamál, húðþurrkur eða roði á húð
- óhófleg svitamyndun (þ.m.t. nætursviti)
- suð fyrir eyrum
- blóðtappar í lungum
- ristill
- þroti í húð og dofi í höndum og fótum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:

- blóðtappar
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (eiturverkanir á lifur)
- nýrnabilun, blóð eða prótein í þvagi
- útbreidd bólga í lungum sem getur leitt til örmyndunar
- brisbólga
- sár í munni

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum) eru:

- alvarlegur blóðstorkusjúkdómur sem leiðir til myndunar útbreiddra blóðtappa og innri blæðinga.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Halaven

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirbæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ef HALAVEN er þynnt til innrennslisgjafar á að nota þynntu lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax á ekki að geyma þynntu lausnina lengur en í 72 klst. við 2-8 °C.

Ef HALAVEN hefur verið flutt í sprautu sem óþynnt lausn á ekki að geyma það lengur en í 4 klst. við 15-25 °C í umhverfisljósi, eða ekki lengur en í 24 klst. við 2-8 °C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

HALAVEN inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eribúlín. Hvert 2 ml hettuglas inniheldur eribúlínmesílat sem samsvarar 0,88 mg af eribúlíni.
- Önnur innihaldsefni eru etanól og vatn fyrir stungulyf, og hugsanlega saltsýra og natriumhýdroxíð í örlitlu magni.

Lýsing á útliti HALAVEN og pakkningastærðir

HALAVEN er tær, litlaus vatnslausn til inndælingar sem er í glerhettuglösum sem innihalda 2 ml af lausn. Hver askja inniheldur annaðhvort 1 eða 6 hettuglös.

Markaðsleyfishafi

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Þýskaland
Netfang: medinfo_de@eisai.net

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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.

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG
Tel: +371 677 04000

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>