

## **I PRIEDAS**

### **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

HALAVEN 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Viename ml yra eribulino mesilato kiekis, atitinkantis 0,44 mg eribulino.

Kiekviename 2 ml flakone yra eribulino mesilato kiekis, atitinkantis 0,88 mg eribulino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

HALAVEN skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kuris progresavo po ne mažiau kaip vieno išplitusios ligos chemoterapijos kurso (žr. 5.1 skyrių). Prieš tai turėjo būti taikomas gydymas antraciklinu ir taksanu pagal adjuvantinio arba metastazinių vėžio formų gydymo schemą, išskyrus atvejus, kai pacientui toks gydymas nėra tinkamas.

HALAVEN skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems nerezekuotina liposarkoma, kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas antraciklinu (išskyrus atvejus, kai toks gydymas nėra tinkamas), progresavusiai (išplitusiai) ar metastazavusiai ligai gydyti (žr. 5.1 skyrių).

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

HALAVEN turi paskirti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis tinkamo gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties. Preparatą turi leisti tik tinkamos kvalifikacijos sveikatos priežiūros specialistas.

#### Dozavimas

Rekomenduojama paruošto vartoti eribulino tirpalo dozė yra 1,23 mg/m<sup>2</sup>, kuri turi būti suleidžiama į veną per 2–5 minutes kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dieną.

#### **Prašome atkreipti dėmesį**

ES rekomenduojama dozė paremta skaičiuojant pagal veikliosios medžiagos eribulino, bet ne eribulino mesilato kiekį. Skaičiuojant individualią dozę pacientui, reikia remtis paruošto vartoti tirpalo, kuriame yra 0,44 mg/ml eribulino, ir rekomenduojama 1,23 mg/m<sup>2</sup> doze. Toliau pateiktose dozės mažinimo rekomendacijose nurodoma eribulino dozė, kurią reikia skirti remiantis paruošto vartoti tirpalo stiprumu.

Pagrindiniuose tyrimuose, atitinkamuose leidiniuose ir kai kuriuose kituose regionuose, pvz., Jungtinėse Valstijose ir Šveicarijoje, rekomenduojama dozė paremta skaičiuojant pagal eribulino mesilato druskos formą.

Pacientams gali pasireikšti pykinimas arba vėmimas. Reikia apsvarstyti profilaktinio antiemetikų, įskaitant kortikosteroidus, vartojimo galimybę.

### Dozės leidimo atidėjimas gydymo laikotarpiu

HALAVEN leidimą 1-ąją arba 8-ąją dieną reikia atidėti dėl bet kurios iš šių priežasčių:

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)  $< 1 \times 10^9/l$ ;
- trombocitų kiekis  $< 75 \times 10^9/l$ ;
- 3-iojo arba 4-ojo laipsnio hematologinis toksinis poveikis.

### Dozės mažinimas gydymo laikotarpiu

Dozės mažinimo rekomendacijos pakartotiniam gydymui pateiktos lentelėje toliau.

#### **Dozės mažinimo rekomendacijos**

| Nepageidaujamos reakcijos po ankstesnio HALAVEN vartojimo                                                                            | Rekomenduojama eribulino dozė             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Hematologinės:</b>                                                                                                                |                                           |
| ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ , trunkanti ilgiau kaip 7 dienas                                                                           | 0,97 mg/m <sup>2</sup>                    |
| ANS $< 1 \times 10^9/l$ neutropenija, komplikauta karščiavimo ar infekcijos                                                          |                                           |
| Trombocitopenija, kai trombocitų $< 25 \times 10^9/l$                                                                                |                                           |
| Trombocitopenija, kai trombocitų $< 50 \times 10^9/l$ , komplikauta hemoragijos ar reikalaujanti kraujo arba trombocitų transfuzijos |                                           |
| <b>Nehematologinės:</b>                                                                                                              |                                           |
| bet kokios 3-iojo arba 4-ojo laipsnio reakcijos ankstesnio ciklo metu                                                                |                                           |
| <b>Bet kokių pirmiau nurodytų hematologinių arba nehematologinių nepageidaujamų reakcijų pasikartojimas</b>                          |                                           |
| Nepaisant dozės sumažinimo iki 0,97 mg/m <sup>2</sup>                                                                                | 0,62 mg/m <sup>2</sup>                    |
| Nepaisant dozės sumažinimo iki 0,62 mg/m <sup>2</sup>                                                                                | Apsvarstyti vartojimo nutraukimo galimybę |

Sumažinus eribulino dozę, vėl jos didinti negalima.

### Pacientai, kuriems yra kepenų pakenkimas

#### *Metastazių sukeltas kepenų veiklos pakenkimas*

Rekomenduojama eribulino dozė pacientams, kurių kepenys pakenktos lengvai (Child-Pugh A), yra 0,97 mg/m<sup>2</sup>, suleidžiama į veną per 2–5 minutes 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dieną. Rekomenduojama eribulino dozė pacientams, kurių kepenys pakenktos vidutiniškai (Child-Pugh B), yra 0,62 mg/m<sup>2</sup>, suleidžiama į veną per 2–5 minutes 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dieną.

Sunkus kepenų pakenkimas (Child-Pugh C) nebuvo tiriamas, bet manoma, kad šiems pacientams vartojant eribulino, reikalingas dar didesnis dozės sumažinimas.

#### *Cirozės sukeltas kepenų veiklos pakenkimas*

Ši pacientų grupė netirta. Pirmiau nurodytas dozes galima vartoti esant lengvam arba vidutinio sunkumo kepenų pakenkimui, bet patartina atidžiai stebėti, nes dozes gali reikėti dar kartą koreguoti.

### Pacientai, kuriems yra inkstų pakenkimas

Kai kuriems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų veiklos pakenkimas (kreatinino klirensas yra  $< 50 \text{ ml/min.}$ ), gali padidėti eribulino ekspozicija ir gali reikėti mažinti dozę. Visiems pacientams, kuriems yra inkstų veiklos pakenkimas, patartina skirti atsargiai ir atidžiai stebėti vartojimo saugumą (žr. 5.2 skyrių.)

### Senyvi pacientai

Specialiai dozės koreguoti, atsižvelgiant į paciento amžių, nerekomenduojama (žr. 4.8 skyrių).

### Vaikų populiacija

HALAVEN nėra skirtas vaikams ir paaugliams krūties vėžio indikacijai.

HALAVEN nėra skirtas vaikų populiacijoje minkštųjų audinių sarkomos indikacijai (žr. 5.1 skyrių).

### Vartojimo metodas

Halaven skirtas leisti į veną. Dozę galima skiesti iki 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Dozės negalima skiesti 5 % gliukozės infuziniu tirpalu. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Prieš vartojant reikia užtikrinti gerą prieigą prie periferinių venų arba centrinio kateterio praeinamumą. Nėra duomenų, kad eribulino mesilatas sukeltų pūsles arba dirgintų. Ekstravazacijos atveju reikia taikyti simptominių gydymą. Informacija, aktuali dirbant su citotoksinais vaistinais preparatais, pateikta 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Žindymas

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Hematologija

Kaulų čiulpų slopinimas priklauso nuo dozės ir visų pirma pasireiškia kaip neutropenija (žr. 4.8 skyrių). Prieš kiekvieną eribulino dozę visiems pacientams reikia atlikti pilną kraujo tyrimą. Gydymą eribulinu reikia pradėti tik pacientams, kurių ANS vertės yra  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ir trombocitų  $> 100 \times 10^9/l$ .

Febrili neutropenija pasireiškė  $< 5 \%$  eribulinu gydytų pacientų. Pacientai, kuriems pasireiškia febrili neutropenija, sunki neutropenija arba trombocitopenija, turi būti gydomi pagal 4.2 skyriuje pateiktas rekomendacijas.

Pacientams, kurių alanino aminotransferazė (ALT) arba aspartato aminotransferazė (AST) vertės buvo  $> 3 \times$  viršutinė normos riba (VNR), dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir febrili neutropenija. Nors duomenų nėra daug, pacientams, kurių bilirubino vertė buvo  $> 1,5 \times$  VNR, taip pat dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir febrili neutropenija.

Nustatyti mirtini febrilios neutropenijos, neutropeninio sepsio, sepsio ir sepsinio šoko atvejai.

Sunkią neutropeniją galima gydyti gydytojo nuožiūra vartojant granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-CSF) arba ekvivalentą, vadovaujantis atitinkamomis rekomendacijomis (žr. 5.1 skyrių).

#### Periferinė neuropatija

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia periferinės motorinės ir sensorinės neuropatijos požymių. Pasireiškus sunkiam periferiniam neurotoksiniam poveikiui, reikia atidėti dozės vartojimą arba sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientės, sergančios didesnio kaip 2-ojo laipsnio neuropatija. Tačiau pacientėms, sergančioms 1-ojo arba 2-ojo laipsnio neuropatija, naujų simptomų pasireiškimo arba esamų pasunkėjimo tikimybė nebuvo didesnė nei pacientėms, kurioms tyrimo pradžioje minėto sutrikimo nebuvo.

### Pailgėjęs QT intervalas

Atliekant nekontroliuojamąjį atvirąjį EKG tyrimą, kuriame dalyvavo 26 pacientai, pailgėjęs QT intervalas nustatytas 8-ąją dieną, nepriklausomai nuo eribulino koncentracijos; 1-ąją dieną QT intervalas nebuvo pailgėjęs. EKG stebėjimas rekomenduojamas, jeigu gydymas pradedamas pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, bradiaritmija arba kurie tuo pat metu vartoja QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų (įskaitant Ia ir III klasės preparatus nuo aritmijos) bei kuriems yra elektrolitų nenormalumų. Prieš pradedant gydymą HALAVEN turi būti koreguota hipokalemija, hipokalcemija ar hipomagnezemija ir gydymo metu šie elektrolitai turi būti periodiškai tikrinami. Eribulino reikia vengti pacientams, kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas.

### Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra mažas (mažiau kaip 100 mg dozėje) etanolio (alkoholio) kiekis.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Eribulinas daugiausia (iki 70 %) pašalinamas per tulžį. Šiame procese dalyvaujantis pernašos baltymas nėra žinomas. Eribulinas nėra atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), organinių anijonų (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), su dauginiu atsparumu vaistams susijusio baltymo (MRP2, MRP4) ir tulžies druskų pernašos siurblio (angl. *bile salt export pump*, BSEP) nešiklių substratas.

Tarpusavio sąveika su CYP3A4 inhibitoriais ir induktoriais nėra tikėtina. CYP3A4 ir P glikoproteino (Pgp) inhibitorius ketokonazolas ir CYP3A4 induktorius rifampicinas poveikio eribulino ekspozicijai (AUC ir  $C_{max}$ ) neturėjo.

### Eribulino poveikis kitų vaistų farmakokinetikai

*In vitro* duomenys rodo, kad eribulinas yra nestiprus svarbaus vaistus metabolizuojančio fermento CYP3A4 inhibitorius. *In vivo* duomenų nėra. Rekomenduojama vartoti preparatą atsargiai ir stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai, jei kartu vartojami preparatai, kurių siauras terapinis langas ir kurių pagrindinis eliminacijos būdas yra CYP3A4 sąlygojamas metabolizmas (pvz., alfentanilis, ciklosporinas, ergotaminas, fentanilis, pimoizidas, chinidinas, sirolimuzas, takrolimuzas).

Eribulinas neslopina CYP fermentų CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 arba 2E1 esant tinkamoms klinikinėms koncentracijoms.

Vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis, eribulinas neslopino BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ir OATP1B3 nešiklių sąlygojamo aktyvumo.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie eribulino vartojimą nėštumo metu nėra. Žiurkėms eribulinas sukelia toksinį poveikį embrionui ir vaisiui bei teratogeninį poveikį. HALAVEN nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus, ir gerai apsvarsčius motinos poreikius ir riziką vaisiui.

Vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastoti, kol jos vartoja HALAVEN, ir jos turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo HALAVEN metu ir 7 mėnesius po gydymo.

Vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, patariama partnerės neapvaisinti, kol jie vartoja HALAVEN, ir jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo HALAVEN metu ir 4 mėnesius po gydymo.

## Žindymas

Nežinoma, ar eribulinas/metabolitai išsiskiria į motinos ar patelės pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti, todėl HALAVEN negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

## Vaisingumas

Pastebėtas toksinis poveikis žiurkių ir šunų sėklidėms (žr. 5.3 skyrių). Pacientai vyrai turi pasitarti dėl spermos konservavimo prieš gydymą, nes dėl gydymo HALAVEN gali atsirasti negrįžtamas nevaisingumas.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

HALAVEN gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, pvz., nuovargį ir svaigulį, kuris gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei jie jaučia nuovargį arba svaigulį.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su HALAVEN, yra kaulų čiulpų slopinimas, pasireiškiantis neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija su susijusiomis infekcijomis. Taip pat nustatyta naujai atsiradusi arba pasunkėjusi anksčiau buvusi periferinė neuropatija. Nustatytas toks nepageidaujamas poveikis kaip toksinis poveikis skrandžiui ir žarnynui, pasireiškiantis kaip anoreksija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, stomatitas ir kt. Kitas nepageidaujamas poveikis buvo nuovargis, alopecija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, sepsis ir raumenų bei skeleto skausmo sindromas ir kt.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jei nenurodyta kitaip, toliau lentelėje nurodytas krūties vėžiu ir minkštųjų audinių sarkoma sergantiems pacientams, vartojusiems rekomenduojamą dozę 2 fazės ir 3 fazės tyrimų metu, pastebėtų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis.

Dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ) ir labai reti ( $< 1/10\,000$ ).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Faktinis bendras dažnis ir 3-iojo arba 4-ojo laipsnio reakcijų dažnis nurodytas, kai pasireiškė 3-iojo arba 4-ojo laipsnio reakcijos.

| Organų sistemos klasė      | Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių) |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                           |                            |
|----------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                            | Labai dažni (dažnio %)                    | Dažni (dažnio %)                                                                                                                                                                                                                     | Nedažni (dažnio %)                                                                                                                                        | Reti arba dažnis nežinomas |
| Infekcijos ir infestacijos |                                           | Šlapimo takų infekcija (8,5 %) (G3/4: 0,7 %)<br>Plaučių uždegimas (1,6 %) (G3/4: 1,0 %)<br>Burnos kandidamikozė<br>Burnos pūslelinė<br>Viršutinių kvėpavimo takų infekcija<br>Nosiaryklės uždegimas<br>Rinitas<br>Juostinė pūslelinė | Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>a</sup><br>Neutropeninis sepsis (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup><br>Sepsinis šokas (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup> |                            |

| Organų sistemos klasė                                                 | Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių)                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                              |                                                 |                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                       | Labai dažni (dažnio %)                                                                                                                                                             | Dažni (dažnio %)                                                                                                                                                                             | Nedažni (dažnio %)                              | Reti arba dažnis nežinomas                            |
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>                         | Neutropenija (53,6 %) (G3/4: 46,0 %)<br>Leukopenija (27,9 %) (G3/4: 17,0 %)<br>Anemija (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)                                                                      | Limfopenija (5,7 %) (G3/4: 2,1 %)<br>Febrili neutropenija (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) <sup>a</sup><br>Trombocitopenija (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)                                                       |                                                 | *Diseminuota intravaskulinė koaguliacija <sup>b</sup> |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>                              | Sumažėjęs apetitas (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>                                                                                                                             | Hipokalemija (6,8 %) (G3/4: 2,0 %)<br>Hipomagnezemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %)<br>Dehidratacija (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup><br>Hiperglikemija<br>Hipofosfatemija<br>Hipokalcemija         |                                                 |                                                       |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                                           |                                                                                                                                                                                    | Nemiga<br>Depresija                                                                                                                                                                          |                                                 |                                                       |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                                      | Periferinė neuropatija <sup>c</sup> (35,9 %) (G3/4: 7,3 %)<br>Galvos skausmas (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)                                                                               | Disgeuzija<br>Svaigulys (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup><br>Hipesteziija<br>Letargija<br>Neurotoksinis poveikis                                                                            |                                                 |                                                       |
| <b>Akių sutrikimai</b>                                                |                                                                                                                                                                                    | Padidėjęs ašarojimas (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup><br>Konjunktyvitas                                                                                                                    |                                                 |                                                       |
| <b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>                                   |                                                                                                                                                                                    | Galvos sukimasis<br>Ūžesys ( <i>tinnitus</i> )                                                                                                                                               |                                                 |                                                       |
| <b>Širdies sutrikimai</b>                                             |                                                                                                                                                                                    | Tachikardija                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                                       |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b>                                        |                                                                                                                                                                                    | Karščio pylimas<br>Plaučių embolija (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) <sup>a</sup>                                                                                                                       | Giliųjų venų trombozė                           |                                                       |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b> | Dispėja (15,2 %) <sup>a</sup> (G3/4: 3,5 %) <sup>a</sup><br>Kosulys (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup>                                                                            | Burnos ir ryklės skausmas<br>Epistaksė<br>Rinorėja                                                                                                                                           | Intersticinė plaučių liga (0,2 %) (G3/4: 0,1 %) |                                                       |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                   | Pykinimas (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) <sup>d</sup><br>Vidurių užkietėjimas (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup><br>Viduriavimas (18,7 %) (G3/4: 0,8 %)<br>Vėmimas (18,1 %) (G3/4: 1,0 %) | Pilvo skausmas<br>Stomatitas (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) <sup>d</sup><br>Burnos sausumas<br>Dispepsija (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) <sup>d</sup><br>Skrandžio ir stemplės reflukso liga<br>Pilvo pūtimas | Burnos išopėjimas<br>Kasos uždegimas            |                                                       |

| Organų sistemos klasė                                      | Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių)                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                     |                                                                           |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Labai dažni (dažnio %)                                                                                                                           | Dažni (dažnio %)                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nedažni (dažnio %)                                  | Reti arba dažnis nežinomas                                                |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>         |                                                                                                                                                  | Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) <sup>d</sup><br>Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) <sup>d</sup><br>Padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) <sup>d</sup><br>Hiperbilirubinemija (1,4 %) (G3/4: 0,4 %) | Toksinis poveikis kepenims (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)    |                                                                           |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                 | Alopecija                                                                                                                                        | Išbėrimas (4,9 %) (G3/4: 0,1 %)<br>Niežėjimas (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup><br>Nagų sutrikimai<br>Naktinis prakaitavimas<br>Odos sausumas<br>Eritema<br>Hiperhidrozė<br>Delnų ir padų eritrodizesteziya (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup>                                                      | Angioedema                                          | ** Stivenso-Džonsono sindromas / toksinė epidermio nekrolizė <sup>b</sup> |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>   | Artralgija ir mialgija (20,4 %) (G3/4: 1,0 %)<br>Nugaros skausmas (12,8 %) (G3/4: 1,5 %)<br>Galūnių skausmas (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup> | Kaulų skausmas (6,7 %) (G3/4: 1,2 %)<br>Raumenų spazmai (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup><br>Skeleto ir raumenų skausmas<br>Krūtinės skeleto ir raumenų skausmas<br>Raumenų silpnumas                                                                                                               |                                                     |                                                                           |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>                   |                                                                                                                                                  | Dizurija                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Hematurija<br>Proteinurija<br>Inkstų nepakankamumas |                                                                           |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> | Nuovargis/astenija (53,2 %) (G3/4 : 7,7 %)<br>Pireksija (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)                                                                   | Gleivinės uždegimas (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) <sup>d</sup><br>Periferinė edema<br>Skausmas<br>Šiurpulys<br>Krūtinės skausmas<br>Į gripą panašus susirgimas                                                                                                                                               |                                                     |                                                                           |
| <b>Tyrimai</b>                                             | Sumažėjęs svoris (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup>                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                     |                                                                           |

<sup>a</sup> Įskaitant 5-ojo laipsnio reiškinius

<sup>b</sup> Remiantis spontaniniais pranešimais

<sup>c</sup> Apima pirmiausiai periferinės neuropatijos, periferinės motorinės neuropatijos, polineuropatijos, parestezijos, periferinės sensorinės neuropatijos, periferinės sensomotorinės neuropatijos ir demielinizuojančios polineuropatijos terminus

<sup>d</sup> 4-ojo laipsnio reiškinių nebuvo

\* Reti  
\*\* Dažnis nežinomas

Apskritai saugumo duomenys krūties vėžiu ir minkštųjų audinių sarkoma sergančių pacientų populiacijose buvo panašūs.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### Neutropenija

Pastebėta neutropenija buvo grįžtama ir ne kumuliacinė; žemiausia riba buvo pasiekta vidutiniškai po 13 dienų, vidutinis išgyjimo nuo sunkios neutropenijos ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) laikas buvo 8 dienos.

Neutrofilų skaičius  $< 0,5 \times 10^9/l$ , trukęs ilgiau kaip 7 dienas, tyrimo EMBRACE metu nustatytas 13 % eribulinu gydytų pacienčių, sergančių krūties vėžiu.

Neutropenija kaip dėl gydymo atsiradęs nepageidaujamas reiškinys (angl. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) nustatyta 151 iš 404 (37,4 %, visų laipsnių) sarkoma sergančioje populiacijoje, palyginti su 902 iš 1 559 (57,9 %, visų laipsnių) krūties vėžiu sergančioje populiacijoje. Bendras grupinių TEAE ir neutrofilų nenormalių laboratorinių tyrimų rezultatų dažnis buvo atitinkamai 307 iš 404 (76,0 %) ir 1 314 iš 1 559 (84,3 %). Gydymo trukmės mediana buvo 12,0 savaitės sarkoma sergantiems pacientams ir 15,9 savaitės krūties vėžiu sergančioms pacientėms.

Nustatyti mirtini febrilios neutropenijos, neutropeninio sepsio, sepsio ir sepsinio šoko atvejai. Tarp 1 963 krūties vėžiu ir minkštųjų audinių sarkoma sergančių pacientų, klinikinių tyrimų metu vartojusių rekomenduojamą eribulino dozę, buvo po vieną mirtiną neutropeninio sepsio (0,1 %) ir febrilios neutropenijos (0,1 %) atvejį. Taip pat nustatyti 3 mirtini sepsio atvejai (0,2 %) ir vienas sepsinio šoko atvejis (0,1 %).

Sunkią neutropeniją galima gydyti gydytojo nuožiūra vartojant G-CSF arba ekvivalentą, vadovaujantis atitinkamomis rekomendacijomis. Dviejų 3 fazės krūties vėžio tyrimų (atitinkamai tyrimų 305 ir 301) metu 18 % ir 13 % eribulinu gydytų pacientų buvo skiriamas G-CSF. 3 fazės sarkomos tyrime (tyrime 309) 26 % eribulinu gydytų pacientų vartojo G-CSF.

Dėl neutropenijos vartojimas buvo nutrauktas  $< 1$  % eribuliną vartojusių pacienčių.

##### Diseminuota intravaskulinė koaguliacija

Nustatyti diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos atvejai, dažniausiai susiję su neutropenija ir (arba) sepsiu.

##### Periferinė neuropatija

1 559 krūties vėžiu sergančioms pacientėms dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo nutraukti gydymą eribulinu, buvo periferinė neuropatija (3,4 %). Laiko iki 2-ojo laipsnio periferinės neuropatijos mediana buvo 12,6 savaitės (po 4 ciklų). 2 iš 404 sarkoma sergančių pacientų nutraukė gydymą eribulinu dėl periferinės neuropatijos. Laiko iki 2 laipsnio periferinės neuropatijos atsiradimo mediana buvo 18,4 savaitės.

3-ojo arba 4-ojo laipsnio periferinė neuropatija pasireiškė 7,4 % krūties vėžiu sergančių pacienčių ir 3,5 % sarkoma sergančių pacientų. Klinikinių tyrimų metu pacientėms, kurioms iš anksčiau buvo neuropatija, naujų simptomų pasireiškimo arba esamų pasunkėjimo tikimybė buvo panaši kaip ir pacientėms, kurioms tyrimo pradžioje šio sutrikimo nebuvo.

Krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms gydymo pradžioje buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio periferinė neuropatija, dėl gydymo atsiradusios 3-iojo laipsnio periferinės neuropatijos pasireiškimo dažnis buvo 14 %.

##### Toksinis poveikis kepenims

Kai kuriems pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą eribulinu kepenų fermentų aktyvumas buvo normalus / nenormalus, pradėjus gydymą eribulinu nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. Toks padidėjęs aktyvumas daugumai pacientų pasireiškė gydymo pradžioje – 1-2 ciklo metu, ir nors manoma, kad daugumai pacientų tai gali būti kepenų prisitaikymo prie gydymo eribulinu reiškinys, o ne reikšmingo toksinio poveikio požymis, taip pat nustatytas toksinis poveikis kepenims.

## Tam tikros pacientų grupės

### Senyvi pacientai

Iš 1 559 krūties vėžiu sergančių rekomenduojama eribulino doze gydytų pacienčių, 283 pacientės (18,2 %) buvo  $\geq 65$  metų amžiaus. 404 sarkoma sergančių pacientų populiacijoje 90 eribulinu gydomų pacientų (22,3 %) buvo  $\geq 65$  metų. Pagyvenusių pacientų ( $\geq 65$  metų amžiaus) eribulino saugumo profilis buvo panašus į  $< 65$  metų amžiaus pacientų, išskyrus asteniją / nuovargį, kuris su amžiumi turėjo tendenciją didėti. Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama.

### Pacientai, kurių kepenys pakenktos

Pacientėms, kurių ALT arba AST vertės buvo  $> 3 \times \text{ULN}$ , dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir febrili neutropenija. Nors duomenų nėra daug, pacientėms, kurių bilirubino vertė buvo  $> 1,5 \times \text{VNR}$ , taip pat dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir febrili neutropenija (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

### Vaikų populiacija

Trys atviri tyrimai – 113, 213 ir 223 tyrimai – buvo atlikti su vaikais, kuriems buvo atsparūs arba pasikartojantys solidiniai navikai ir limfomos, bet neįskaitant centrinės nervų sistemos (CNS) navikų (žr. 5.1 skyrių).

Monoterapijos eribulinu saugumas buvo įvertintas 43 vaikams, kurie vartojo iki  $1,58 \text{ mg/m}^2$  21 dienos ciklo 1 ir 8 dienomis (113 ir 223 tyrimai). Eribulino derinio su irinotekanu saugumas taip pat buvo įvertintas 40 vaikų, vartojusių  $1,23 \text{ mg/m}^2$  eribulino 1 ir 8 dienomis ir 20 arba  $40 \text{ mg/m}^2$  irinotekano 21 dienos ciklo 1–5 dienomis, arba  $100$  ar  $125 \text{ mg/m}^2$  21 dienos ciklo 1 ir 8 dienomis (213 tyrimas).

113 tyrime (1 fazė) dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo leukocitų skaičiaus sumažėjimas, limfocitų skaičiaus sumažėjimas, anemija ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas.

213 tyrime (1/2 fazė) dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo neutropenija (1 fazė) ir viduriavimas bei neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (2 fazė).

223 tyrime (2 fazė) dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo neutrofilų skaičiaus sumažėjimas, anemija ir leukocitų skaičiaus sumažėjimas.

Eribulino, kaip monoterapijos arba kartu su irinotekano hidrochloridu, saugumo profilis šioje vaikų populiacijoje atitiko žinomą bet kurio iš šių tiriamųjų vaistinių preparatų saugumo profilį suaugusiesiems.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Vienu perdozavimo atveju pacientei netyčia buvo suleista  $7,6 \text{ mg}$  eribulino (maždaug 4 kartus daugiau už numatytą dozę), todėl 3-iąją dieną pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija (3-iojo laipsnio), o 7-ąją dieną – neutropenija (3-iojo laipsnio). Abi nepageidaujamos reakcijos praėjo taikant palaikomąjį gydymą.

Priešnuodžio eribulino perdozavimui gydyti nėra žinoma. Perdozavus pacientą reikia atidžiai stebėti. Perdozavimo gydymas turi apimti palaikomasias medicinines intervencijas esamoms klinikinėms apraiškoms šalinti.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas – L01XX41.

Eribulino mesilatas yra mikrovamzdelių dinamikos inhibitorius, priklausantis antineoplastinių medžiagų halichondrinų klasei. Tai yra supaprastintos struktūros sintetinis halichondrino B – natūralaus produkto, išskirto iš jūrų pnties *Halichondria okadai*, – analogas.

Eribulinas slopina mikrovamzdelių augimo fazę, neveikdamas trumpėjimo fazės ir izoliuoja tubuliną į neproduktyvius agregatus. Eribulinas veikia per tubulinu pagrįstą antimitotinį mechanizmą, sukeliantį G<sub>2</sub>/M ląstelių ciklo blokavimą, mitozės verpsčių pažeidimą ir, galiausiai, – apoptozinių ląstelių žūtį po ilgalaikio ir negrįžtamo mitozinių ląstelių blokavimo.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### Krūties vėžys

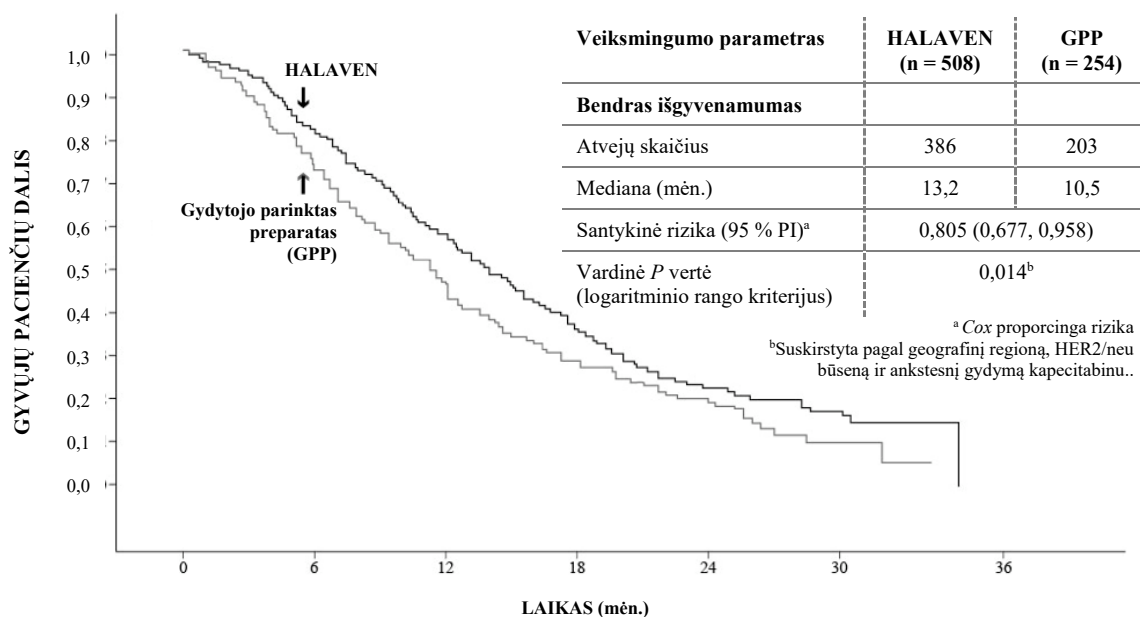
HALAVEN veiksmingumą gydant krūties vėžį visų pirma patvirtina du atsitiktinių imčių 3 fazės lyginamieji tyrimai.

Pagrindiniame 3 fazės EMBRACE tyrime (tyrime 305) dalyvavo 762 pacientės, kurioms pasireiškė vietoje pasikartojantis arba metastazinis krūties vėžys ir kurioms anksčiau buvo skirti ne mažiau kaip du ir ne daugiau kaip penki chemoterapijos kursai, įskaitant antracikliną ir taksaną (jei juos galima vartoti). Per 6 mėnesius nuo paskutinio chemoterapijos kurso pacienčių liga turėjo būti progresavusi. Pacienčių HER2 būseną buvo: 16,1 % teigiama, 74,2 % neigiama ir 9,7 % nežinoma, tuo tarpu 18,9 % pacienčių buvo trigubai neigiama. Atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 pacientės buvo atrinktos vartoti HALAVEN arba gydytojo parinktą preparatą (GPP), kurį sudarė 97 % chemoterapija (26 % – vinorelbino, 18 % – gemcitabino, 18 % – kapecitabino, 16 % taksano, 9 % antraciklino, 10 % – kita chemoterapija) arba 3 % – hormoninis gydymas.

Tyrimas atitiko pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus – bendro išgyvenamumo (BI) rezultatas buvo statistiškai geresnis eribulino nei GPP grupėje 55 % atvejų.

Šį rezultatą patvirtino atnaujinta bendro išgyvenamumo analizė, atlikta 77 % atvejų.

### Tyrimas 305: atnaujinti bendro išgyvenamumo duomenys (IIG populiacija)



| PACIENČIŲ, KURIOMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS |     |     |     |     |    |    |   |
|-----------------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| HALAVEN                                 | 508 | 406 | 274 | 142 | 54 | 11 | 0 |
| GPP                                     | 254 | 178 | 106 | 61  | 26 | 5  | 0 |

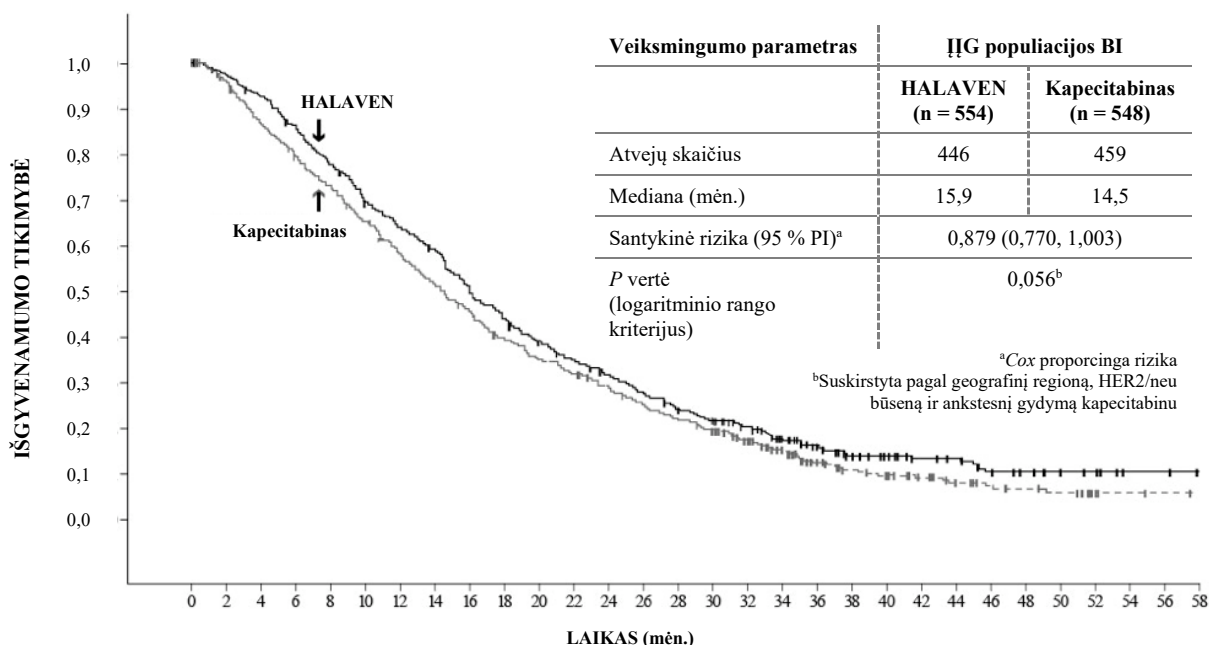
Pagal nepriklausomą vertinimą išgyvenamumo ligai neprogresuojant (ILN) mediana vartojant eribuliną buvo 3,7 mėnesio, palyginti su 2,2 mėnesio GPP atšakoje (SR 0,865, 95 % PI: 0,714, 1,048,  $p = 0,137$ ). Tarp pacienčių, kurių atsakas galėjo būti vertinamas, objektyvus atsako rodiklis pagal RECIST kriterijus buvo 12,2 % (95 % PI: 9,4 %, 15,5 %) eribulino atšakoje pagal nepriklausomą vertinimą, palyginti su 4,7 % (95% PI: 2,3 %, 8,4 %) GPP atšakoje.

Teigiamas poveikis BI pastebėtas taksanams atsparių ir neatsparių pacienčių grupėse. Atnaujintais BI duomenimis, eribulino SR, palyginti su GPP, buvo 0,90 (95 % PI: 0,71, 1,14) eribulino naudai taksanams atsparių pacienčių grupėje ir 0,73 (95 % PI: 0,56, 0,96) taksanams neatsparių pacienčių grupėje.

Teigiamas poveikis BI pastebėtas kapecitabinu anksčiau negydytų ir kapecitabinu anksčiau gydytų pacienčių grupėse. Atnaujintais BI analizės duomenimis, eribulino grupės išgyvenamumas buvo didesnis, palyginti su GPP, kapecitabinu anksčiau gydytų pacienčių grupėje, kurioje SR buvo 0,787 (95 % PI: 0,645, 0,961), ir kapecitabinu anksčiau negydytų pacienčių grupėje, kurioje SR buvo 0,865 (95 % PI: 0,606, 1,233).

Antrasis ankstesnės linijos metastazavusio krūties vėžio 3 fazės tyrimas 301 buvo atvirasis, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai ( $n = 1\,102$ ), sergantys lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, siekiant ištirti HALAVEN monoterapijos veiksmingumą, palyginti su kapecitabino monoterapija, vertinant pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus – BI ir ILN. Pacientams anksčiau buvo taikomi ne daugiau kaip trys ankstesnės chemoterapijos kursai, įskaitant gydymą antraciklinu ir taksanu, bei ne daugiau kaip du kursai pažengusiai ligai gydyti, iš kurių atitinkamai 20,0 %, 52,0 % arba 27,2 % anksčiau buvo taikyti 0, 1 arba 2 chemoterapijos kursai metastazavusiam krūties vėžiui gydyti. Pacientų HER2 būseną buvo: 15,3 % teigiama, 68,5 % neigiama ir 16,2 % nežinoma, tuo tarpu 25,8 % pacientų buvo trigubai neigiama.

### Tyrimas 301: bendras išgyvenamumas (IIG populiacija)



| PACIENČIŲ, KURIOMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS |                                                                                                       |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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  |
| Kapecitabinas                           | 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 |

Pagal nepriklausomą vertinimą išgyvenamumas ligai neprogresuojant vartojant eribuliną ir kapecitabiną buvo panašus, mediana buvo atitinkamai 4,1 mėnesio, palyginti su 4,2 mėnesio (SR 1,08, 95 % PI: 0,932, 1,250)]. Pagal nepriklausomą vertinimą objektyvus atsako rodiklis vartojant eribuliną ir kapecitabiną taip pat buvo panašus: 11,0 % (95 % PI: 8,5, 13,9) eribulino grupėje ir 11,5 % (95 % PI: 8,9, 14,5) kapecitabino grupėje.

Tyrimo 305 ir tyrimo 301 metu bendras išgyvenamumas pacientams, kurių HER2 būseną yra neigiama ir HER2 būseną yra teigiama eribulino ir kontrolinėje grupėse, parodytas toliau.

| Veiksmingumo parametras                 | Tyrimas 305: atnaujinti bendro išgyvenamumo duomenys (IIG populiacija) |               |                      |              |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|--------------|
|                                         | HER2 būseną neigiama                                                   |               | HER2 būseną teigiama |              |
|                                         | HALAVEN (n = 373)                                                      | GPP (n = 192) | HALAVEN (n = 83)     | GPP (n = 40) |
| Atvejų skaičius                         | 285                                                                    | 151           | 66                   | 37           |
| Mediana (mėn.)                          | 13,4                                                                   | 10,5          | 11,8                 | 8,9          |
| Santykinė rizika (95% PI)               | 0,849 (0,695, 1,036)                                                   |               | 0,594 (0,389, 0,907) |              |
| P vertė (logaritminio rango kriterijus) | 0,106                                                                  |               | 0,015                |              |

| Veiksmingumo parametras                 | Tyrimas 301: bendras išgyvenamumas (IIG populiacija) |                         |                      |                        |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
|                                         | HER2 būseną neigiama                                 |                         | HER2 būseną teigiama |                        |
|                                         | HALAVEN (n = 375)                                    | Kapecitabinas (n = 380) | HALAVEN (n = 86)     | Kapecitabinas (n = 83) |
| Atvejų skaičius                         | 296                                                  | 316                     | 73                   | 73                     |
| Mediana (mėn.)                          | 15,9                                                 | 13,5                    | 14,3                 | 17,1                   |
| Santykinė rizika (95% PI)               | 0,838 (0,715, 0,983)                                 |                         | 0,965 (0,688, 1,355) |                        |
| P vertė (logaritminio rango kriterijus) | 0,030                                                |                         | 0,837                |                        |

Pastaba: tuo pat metu taikomas anti-HER2 gydymas į tyrimą 305 ir tyrimą 301 nebuvo įtrauktas.

## Liposarkoma

Eribulino veiksmingumą gydant liposarkomą patvirtina pagrindinis 3 fazės sarkomos tyrimas (tyrimas309). Šiame tyrime dalyvavo pacientai (n = 452), kuriems pasireiškė vietoje pasikartojanti, neoperuotina ir (arba) metastazavusi dviejų potipių minkštųjų audinių sarkoma – lejomiosarkoma arba liposarkoma. Pacientams anksčiau buvo skirti ne mažiau kaip du chemoterapijos kursai, vienas iš kurių turėjo būti antraciklino (jei jį galima vartoti) kursas.

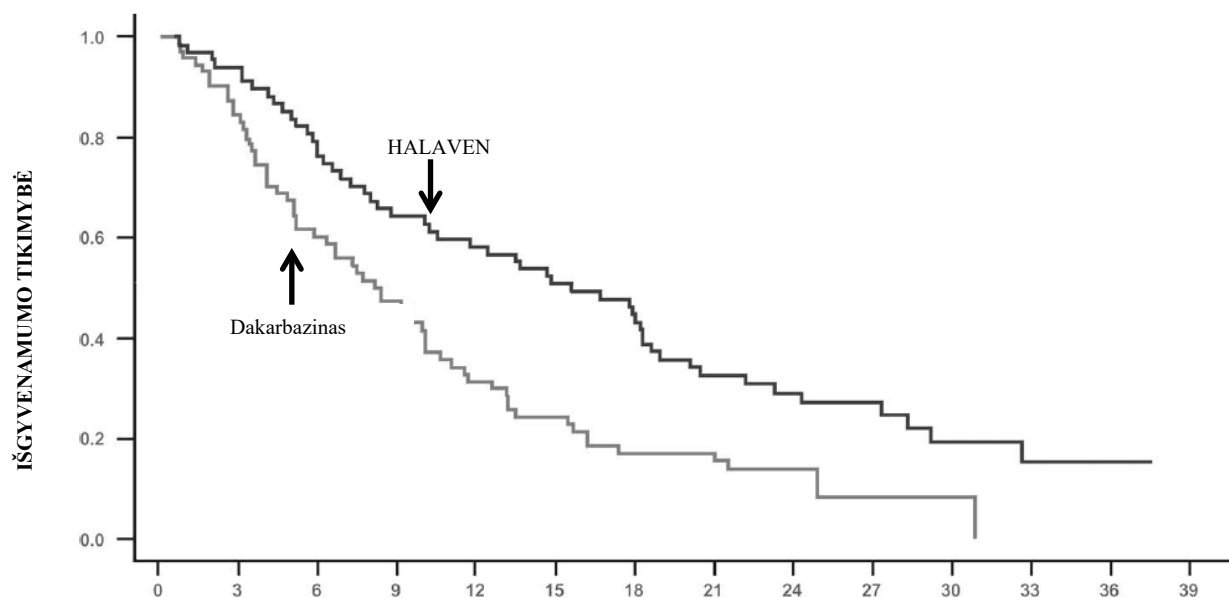
Per 6 mėnesius nuo paskutinio chemoterapijos kurso pacientų liga turėjo būti progresavusi. Atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 pacientai buvo atrinkti vartoti 1,23 mg/m<sup>2</sup> eribulino kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dieną arba 850 mg/m<sup>2</sup>, 1 000 mg/m<sup>2</sup> ar 1 200 mg/m<sup>2</sup> dakarbazino (dozę nustatydavo tyrėjas prieš atsitiktinę atranką) kas 21 dieną.

Tyrimo 309 metu pacientams, atsitiktinių imčių būdu priskirtiems eribulino grupei, nustatytas statistiškai reikšmingas BI pagerėjimas, palyginti su kontroline grupe. Tai reiškė BI medianos padidėjimą 2 mėnesiais (13,5 mėnesio eribulino gydomiems pacientams, palyginti su 11,5 mėnesio dakarbazinu gydomiems pacientams). Reikšmingo išgyvenamumo ligai neprogresuojant arba bendro atsako dažnio skirtumo tarp bendros populiacijos gydymo grupių nenustatyta.

Remiantis iš anksto planuotomis pogrupių BI ir ILN analizėmis, gydymo eribulino poveikis nustatytas tik liposarkoma (tyrimo 309 metu 45 % dediferencijuota, 37 % miksoidine/apvalių ląstelių ir 18 % pleomorfine liposarkoma) sergantiems pacientams. Eribulino ir dakarbazino veiksmingumo skirtumo išplitusia ar metastazavusia lejomiosarkoma sergantiems pacientams nenustatyta.

|                                     | Tyrimas 309<br>Liposarkomos pogrupis |                          | Tyrimas 309<br>Lejomiosarkomos pogrupis |                           | Tyrimas 309<br>Planuojama gydyti (ITT)<br>populiacija |                           |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                     | HALAVEN<br>(n = 71)                  | Dakarbazinas<br>(n = 72) | HALAVEN<br>(n = 157)                    | Dakarbazinas<br>(n = 152) | HALAVEN<br>(n = 228)                                  | Dakarbazinas<br>(n = 224) |
| Bendras išgyvenamumas               |                                      |                          |                                         |                           |                                                       |                           |
| Atvejų skaičius                     | 52                                   | 63                       | 124                                     | 118                       | 176                                                   | 181                       |
| Mediana (mėn.)                      | 15,6                                 | 8,4                      | 12,7                                    | 13,0                      | 13,5                                                  | 11,5                      |
| Santykinė rizika<br>(95 % PI)       | 0,511, (0,346, 0,753)                |                          | 0,927, (0,714, 1,203)                   |                           | 0,768, (0,618, 0,954)                                 |                           |
| Nominali<br>p vertė                 | 0,0006                               |                          | 0,5730                                  |                           | 0,0169                                                |                           |
| Išgyvenamumas ligai neprogresuojant |                                      |                          |                                         |                           |                                                       |                           |
| Atvejų skaičius                     | 57                                   | 59                       | 140                                     | 129                       | 197                                                   | 188                       |
| Mediana (mėn.)                      | 2,9                                  | 1,7                      | 2,2                                     | 2,6                       | 2,6                                                   | 2,6                       |
| Santykinė rizika<br>(95 % PI)       | 0,521, (0,346, 0,784)                |                          | 1,072, (0,835, 1,375)                   |                           | 0,877, (0,710, 1,085)                                 |                           |
| Nominali<br>p vertė                 | 0,0015                               |                          | 0,5848                                  |                           | 0,2287                                                |                           |

### Tyrimas 309 – bendras išgyvenamumas liposarkomos pogrupyje

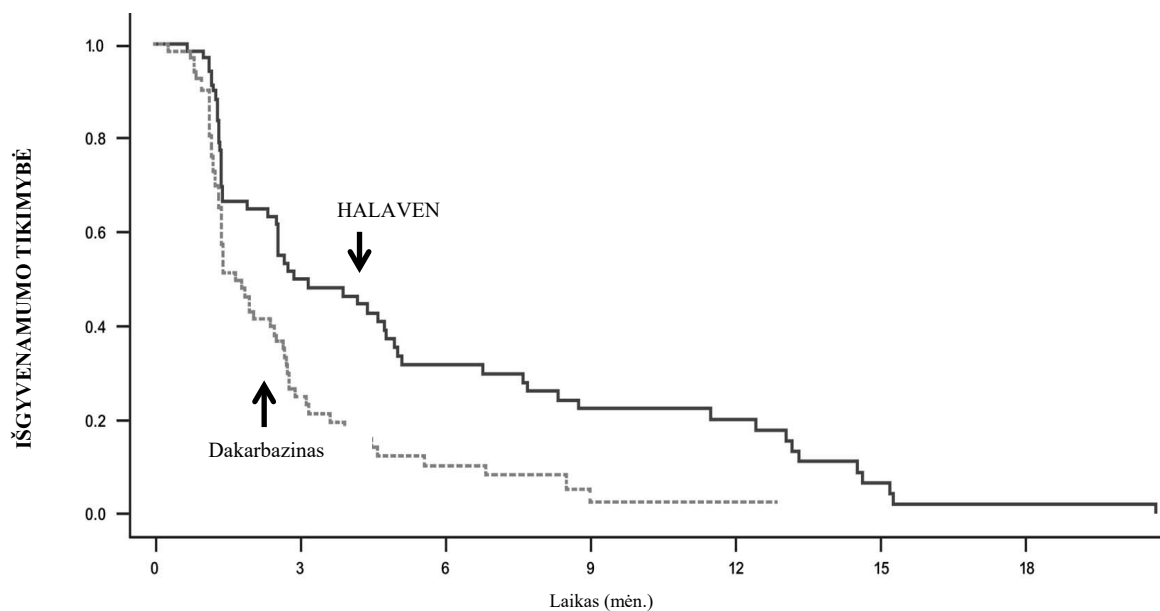


Laikas (mėn.)

PACIENTŲ, KURIEMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS:

|              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| HALAVEN      | 71 | 63 | 51 | 43 | 39 | 34 | 30 | 20 | 15 | 12 | 7 | 4 | 2 | 0 |
| Dakarbazinas | 72 | 59 | 42 | 33 | 22 | 17 | 12 | 11 | 6  | 3  | 2 | 0 | 0 | 0 |

### Tyrimas 309 – išgyvenamumas ligai neprogresuojant liposarkomos pogrupyje



PACIENTŲ, KURIEMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS:

|              |    |    |    |    |   |   |   |   |
|--------------|----|----|----|----|---|---|---|---|
| HALAVEN      | 71 | 28 | 17 | 12 | 9 | 3 | 1 | 0 |
| Dakarbazinas | 72 | 15 | 5  | 2  | 1 | 0 | 0 | 0 |

## Vaikų populiacija

### *Krūties vėžys*

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti eribulino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### *Minkštųjų audinių sarkoma*

Eribulino veiksmingumas buvo įvertintas, bet nenustatytas trijuose atviruose tyrimuose:

113 tyrimas buvo 1 fazės atviras, daugiacentris, dozės nustatymo tyrimas, kurio metu buvo vertinamas eribulinas vaikams, kuriems buvo atsparūs arba pasikartojantys solidiniai navikai ir limfoma, bet neįskaitant CNS navikų. Iš viso buvo įtraukti ir gydyti 22 vaikai (amžiaus intervalas: 3–17 metų). Pacientams buvo skiriamas eribulinas į veną 21 dienos ciklo 1 ir 8 dienomis trimis dozėmis (0,97, 1,23 ir 1,58 mg/m<sup>2</sup>). Didžiausia toleruojama eribulino dozė (MTD)/rekomenduojama 2 fazės dozė (RP2D) buvo nustatyta kaip 1,23 mg/m<sup>2</sup> 21 dienos ciklo 1 ir 8 dienomis.

223 tyrimas buvo 2 fazės atviras, daugiacentris tyrimas, kurio metu buvo įvertintas eribulino saugumas ir preliminarus aktyvumas vaikams, sergantiems refrakterine ar pasikartojančia rabdomiosarkoma (angl. *refractory or recurrent rhabdomyosarcoma*, RMS), ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma (angl. *non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma*, NRSTS) arba Ewingo sarkoma (angl. *Ewing sarcoma*, EWS). Dvidešimt vienas vaikas (amžiaus diapazonas: 2–17 metų) buvo įtrauktas ir buvo gydomas 1,23 mg/m<sup>2</sup> eribulino doze į veną 21 dienos ciklo 1 ir 8 dienomis (RP2D iš 113 tyrimo). Nė vienas pacientas nepasiekė patvirtinto dalinio atsako (angl. *partial response*, PR) arba visiško atsako (angl. *complete response*, CR).

213 tyrimas buvo 1/2 fazės, atviras, daugiacentris tyrimas, skirtas eribulino ir irinotekano hidrochlorido derinio saugumui ir veiksmingumui įvertinti vaikams, sergantiems recidyvuojančiais ir (arba) atspariais solidiniais navikais ir limfomomis, bet neįskaitant CNS navikų (1 fazė), ir įvertinti kombinuoto gydymo veiksmingumą vaikams, sergantiems recidyvuojančia ir (arba) atsparia RMS, NRSTS ir EWS (2 fazė). Iš viso šiame tyrime buvo įtraukta ir gydoma 40 vaikų. 1 fazėje buvo įtraukta ir gydoma 13 vaikų (amžiaus intervalas: 4–17 metų); RP2D buvo nustatytas kaip eribulinas 1,23 mg/m<sup>2</sup> 1 ir 8 dienomis su irinotekano hidrochloridu 40 mg/m<sup>2</sup> 21 dienos ciklo 1–5 dienomis. 2 fazėje 27 vaikai (amžiaus diapazonas: 4–17 metų) buvo įtraukti ir gydyti RP2D. Trims pacientams patvirtintas PR (1 pacientas kiekvienoje RMS, NRSTS ir EWS histologijos grupėje). Objektyvaus atsako dažnis (ORR) buvo 11,1 %.

Trijų pediatriinių tyrimų metu naujų saugumo signalų nepastebėta (žr. 4.8 skyrių); tačiau dėl mažos pacientų populiacijos negalima daryti tvirtų išvadų.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Pasiskirstymas

Eribulino farmakokinetikai būdinga greito pasiskirstymo fazė, po kurios seka lėto pašalinimo iš organizmo fazė; vidutinė galutinės pusinės eliminacijos trukmė yra apie 40 val. Preparatui būdingas didelis pasiskirstymo tūris (vidutiniškai nuo 43 iki 114 l/m<sup>2</sup>).

Eribulinas silpnai jungiasi su plazmos baltymais. Eribulino jungimasis su plazmos baltymais (100–1 000 ng/ml) žmogaus plazmoje sudarė 49–65 %.

### Biotransformacija

Suleidus pacientams <sup>14</sup>C-eribulino, nepakitęs eribulinas buvo pagrindinė plazmoje cirkuliuojanti medžiaga. Metabolitų koncentracija sudarė < 0,6 % pirminio junginio; tai patvirtina, kad pagrindinių eribulino metabolitų žmogaus organizme nėra.

## Eliminacija

Eribulinui būdingas mažas klirensas (vidutiniškai nuo 1,16 iki 2,42 l/h/m<sup>2</sup>). Leidus preparatą kas savaitę, reikšmingo eribulino kaupimosi nenustatyta. Farmakokinetinės savybės nepriklauso nuo dozės arba laiko, vartojant eribulino 0,22–3,53 mg/m<sup>2</sup> dozių intervale.

Didžioji dalis eribulino pašalinama per tulžį. Šalinime dalyvaujantis pernašos baltymas kol kas nėra žinomas. Ikiklinikiniai *in vitro* tyrimai rodo, kad eribuliną perneša Pgp. Tačiau nustatyta, kad vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis, eribulinas nėra Pgp inhibitorius *in vitro*. Taip pat *in vivo* kartu duodamas Pgp inhibitorius ketokonazolas neveikia eribulino ekspozicijos (AUC ir C<sub>max</sub>). *In vitro* tyrimai taip pat parodė, kad eribulinas nėra OCT1 substratas.

Suleidus pacientams <sup>14</sup>C-eribulino, maždaug 82 % dozės buvo pašalinta su išmatomis ir 9 % su šlapimu; tai rodo, kad šalinimas per inkstus nėra reikšmingas eribulino šalinimo kelias.

Nepakitęs eribulinas sudarė didžiąją dalį bendrojo radioaktyvumo išmatose ir šlapime.

## Kepenų pakenkimas

Tyrimo metu buvo vertinama eribulino farmakokinetika pacienčių, kurioms buvo kepenų metastazių sukeltas lengvas (Child-Pugh A; n = 7) ar vidutinio sunkumo (Child-Pugh B; n = 4) kepenų pakenkimas, organizme. Palyginti su pacientėmis, kurių kepenų veikla buvo normali (n = 6), pacientėms, kurioms buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, eribulino ekspozicija padidėjo atitinkamai 1,8 karto ir 3 kartus. Leidžiant HALAVEN 0,97 mg/m<sup>2</sup> dozę pacientėms, kurioms buvo lengvas kepenų pakenkimas, ir 0,62 mg/m<sup>2</sup> pacientėms, kurioms buvo vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, ekspozicija buvo šiek tiek didesnė nei suleidus 1,23 mg/m<sup>2</sup> dozę pacientėms, kurių kepenų veikla buvo normali. HALAVEN tyrimų pacientėms, kurioms nustatytas sunkus kepenų pakenkimas (Child-Pugh C), neatlikta. Tyrimų pacientėms, kurioms nustatytas cirozės sukeltas sunkus kepenų pakenkimas, neatlikta. Dozavimo rekomendacijos pateiktos 4.2 skyriuje.

## Inkstų pakenkimas

Kai kuriems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų veiklos pakenkimas, nustatyta padidėjusi eribulino ekspozicija, kuriai būdingas didelis kintamumas tiriamųjų grupėje. Eribulino farmakokinetika buvo vertinama atliekant 1 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, kurių inkstų veikla buvo normali (kreatinino klirensas: ≥ 80 ml/min.; n = 6), kuriems buvo vidutinio sunkumo (30-50 ml/min.; n = 7) arba sunkus (15- < 30 ml/min.; n = 6) inkstų veiklos pakenkimas. Kreatinino klirensas buvo vertinamas naudojant *Cockcroft-Gault* formulę. 1,5 karto (90 % PI: 0,9-2,5) didesnis pagal dozę normalizuotas AUC<sub>(0-inf)</sub> nustatytas pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų veiklos pakenkimas. Gydomo rekomendacijos pateiktos 4.2 skyriuje.

## Vaikų populiacija

Eribulino koncentracijos kraujo plazmoje duomenys buvo surinkti iš 83 vaikų (amžiaus diapazonas: 2–17 metų), kuriems buvo atsparūs ir (arba) recidyvuojantys ir pasikartojantys solidiniai navikai ir limfomos, kurie vartojo eribuliną 113, 213 ir 223 tyrimų metu. Eribulino FK vaikams buvo panaši kaip suaugusiems pacientams, sergantiems STS, ir pacientams, sergantiems kitų tipų navikais. Eribulino ekspozicija vaikams buvo panaši į ekspoziciją suaugusiems pacientams. Kartu vartojamas irinotekanas neturėjo poveikio eribulino FK vaikams, kuriems buvo atsparūs ir (arba) recidyvuojantys ir pasikartojantys solidiniai navikai.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Atlikus grįžtamųjų mutacijų bakterijose tyrimą (*Ames* tyrimą) *in vitro*, mutageninio eribulino poveikio nenustatyta. Eribulino pelių limfomos mutagenezės tyrimo rezultatas buvo teigiamas, atlikus žiurkių mikrobranduolių tyrimą *in vivo*, nustatyta, kad preparatas yra klastogeninis.

Eribulino kancerogeniškumo tyrimų nebuvo atlikta.

Eribulino poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta, tačiau remiantis neklinikiniais kartotinių dozių tyrimais, kurių metu nustatytas toksinis poveikis žiurkių ir šunų sėklidėms (nepakankamas sėklinio epitelio ląstelių kiekis su hipospermija ir (arba) aspermija), gydymas eribulinu gali turėti neigiamos įtakos vyrų vaisingumui. Su žiurkėmis atliktas poveikio embrionui ir vaisiui tyrimas patvirtino eribulino toksinį poveikį vystymuisi ir galimą teratogeninį poveikį. Vaikingoms žiurkėms buvo duodamos eribulino mesilato dozės, atitinkančios 0,009, 0,027, 0,088 ir 0,133 mg/kg eribulino, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją vaikingumo dieną. Su doze susijęs padidėjęs rezorbcijų skaičius ir sumažėjęs vaisiaus svoris nustatytas duodant  $\geq 0,088$  mg/kg dozes, padidėjęs sklaidos trūkumų dažnis (apatinio žandikaulio, liežuvio, skrandžio ir blužnies nebuvimas) nustatytas duodant 0,133 mg/kg.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Bevandenis etanolis  
Injekcinis vanduo  
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)  
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidaryti flakonai

5 metai.

Paruošto vartoti vaistinio preparato tinkamumo laikas

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Jei vaistinis preparatas tuoj pat nėra vartojamas, už paruošto vartoti vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas; paprastai vaistinis preparatas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje, nebent skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Įrodyta, kad paruoštas vartoti HALAVEN neskiestas tirpalas švirkšte yra chemiškai ir fiziškai stabilus ne ilgiau kaip 4 valandas 15-25 °C temperatūroje ir aplinkos šviesoje arba ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje.

Įrodyta, kad paruoštas vartoti HALAVEN praskiestas tirpalas (nuo 0,018 mg/ml iki 0,18 mg/ml eribulino 9 mg/ml natrio chlorido (0,9 %)) yra chemiškai ir fiziškai stabilus ne ilgiau kaip 72 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pirmą kartą atidaryto arba praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

5 ml I tipo stiklo flakonas su teflonu padengtu butilo gumos kamščiu ir nuplėšiama aliuminio plomba. Flakone yra 2 ml tirpalo.

Dėžutėje yra 1 arba 6 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

HALAVEN yra citotoksinis priešvėžinis vaistinis preparatas ir, kaip ir visus toksiškus junginius, jį reikia ruošti atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines, naudoti apsauginius akinius ir dėvėti apsauginius drabužius. Patekus tirpalo ant odos, tą vietą reikia nedelsiant gerai nuplauti vandeniu su muilu. Patekus vaistiniam preparatui ant gleivinės membranų, membranas reikia gerai praplauti vandeniu. HALAVEN ruošti ir skirti turi tik personalas, tinkamai apmokytas ruošti citotoksinius preparatus. Nėščioms darbuotojoms HALAVEN tvarkyti negalima.

Laikantis aseptikos reikalavimų, HALAVEN galima skiesti iki 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Suleidus rekomenduojama praplauti intraveninę sistemą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, taip užtikrinant, kad būtų suleista visa dozė. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais ir negalima skiesti 5 % gliukozės infuziniu tirpalu.

Jei vaistiniam preparatui duoti naudojate „spike“ jungtį, žr. prietaiso gamintojo instrukcijas. HALAVEN flakonai yra su 13 mm kamščiu. Pasirinktas prietaisas turi būti suderinamas su mažais flakono kamščiais.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Vokietija  
El. Pastas: medinfo\_de@eisai.net

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/678/001-002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO data**

Registravimo data 2011 m. kovo 17 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. lapkričio 19 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM  
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**2 ml flakono išorinė dėžutė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

HALAVEN 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas  
Eribulinas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename 2 ml flakone yra eribulino mesilato kiekis, atitinkantis 0,88 mg eribulino.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Bevandenis etanolis, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas

Vienas 2 ml flakonas  
Šeši 2 ml flakonai

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į veną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

CITOTOKSINIS

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/678/001 1 flakonas  
EU/1/11/678/002 6 flakonai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****2 ml flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

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

**2. VARTOJIMO METODAS****3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

2 ml yra 0,88 mg eribulino

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **HALAVEN 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas** eribulinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra HALAVEN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant HALAVEN
3. Kaip vartoti HALAVEN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti HALAVEN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra HALAVEN ir kam jis vartojamas**

HALAVEN sudėtyje yra veikliosios medžiagos eribulino, tai yra vaistas nuo vėžio, kuris stabdo vėžio ląstelių augimą ir plitimą.

Preparatas vartojamas suaugusiems vietoje išplitusiam arba metastaziniam krūties vėžiui (krūties vėžiui, kuris išplito už pirminio auglio ribų) gydyti, kai buvo išbandytas bent vienas kitas gydymo būdas, bet jo poveikis išnyko.

Jis taip pat vartojamas suaugusiems išplitusiai arba metastazavusiai liposarkomai (vėžiui, kuris kyla iš riebalinių audinių) gydyti, kai ankstesnis gydymas buvo išbandytas, bet neteko savo poveikio.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant HALAVEN**

##### **HALAVEN vartoti draudžiama:**

- jeigu yra alergija eribulino mesilatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote.

##### **Išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti HALAVEN:

- jeigu yra kepenų sutrikimų;
- jeigu yra karščiavimas arba infekcija;
- jeigu pasireiškia tirpulis, dilgčiojimo, peršėjimo pojūčiai, jautrumas lietimui arba raumenų silpnumas;
- jeigu yra širdies sutrikimų.

Jeigu Jums pasireiškia bent vienas iš šių, pasakykite gydytojui, kuris gali nuspręsti nutraukti gydymą arba sumažinti dozę.

#### **Vaikams ir paaugliams**

Neduokite šio vaisto vaikams nuo 0 iki 18 metų, nes jis neveikia.

### **Kiti vaistai ir HALAVEN**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

HALAVEN gali sukelti sunkių apsigimimų; preparato negalima vartoti, jei esate nėščia, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus, gerai apsvarsčius visą riziką Jums ir kūdikiui. Taip pat preparatas jį vartojantiems vyrams gali sukelti nuolatinį vaisingumo sutrikimą; prieš pradedant gydymą, jie turėtų tai aptarti su gydytoju. Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo HALAVEN metu ir 7 mėnesius po gydymo.

HALAVEN negalima vartoti žindymo metu dėl galimo pavojaus vaikui.

Vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, patariama partnerės neapvaisinti, kol jie vartoja HALAVEN, ir jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo HALAVEN metu ir 4 mėnesius po gydymo.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

HALAVEN gali sukelti šalutinį poveikį, pvz., nuovargį (labai dažną) ir svaigulį (dažną). Jei jaučiate nuovargį arba svaigulį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **HALAVEN sudėtyje yra etanolio (alkoholio)**

Šio vaisto sudėtyje yra mažas kiekis (mažiau kaip 100 mg flakone) etanolio (alkoholio).

## **3. Kaip vartoti HALAVEN**

HALAVEN Jums į veną per 2–5 minutes suleis kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas. Jums bus suleista dozė, parinkta pagal Jūsų kūno paviršiaus plotą (išreikštą kvadratiniais metrais, arba m<sup>2</sup>), kuris apskaičiuojamas pagal Jūsų svorį ir ūgį. Įprasta HALAVEN dozė yra 1,23 mg/m<sup>2</sup>, tačiau gydytojas gali ją koreguoti, remdamasis Jūsų kraujo tyrimų rezultatais arba kitais veiksniais. Siekiant užtikrinti, kad būtų suleista visa HALAVEN dozė, rekomenduojama suleidus HALAVEN suleisti į veną fiziologinio tirpalo.

### **Kaip dažnai Jums bus leidžiamas HALAVEN?**

HALAVEN paprastai leidžiamas kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dieną. Gydytojas nustatys, kiek gydymo ciklų Jums reikia skirti. Priklausomai nuo Jūsų kraujo tyrimų rezultatų, gydytojui gali reikėti atidėti vaisto vartojimą, kol kraujo tyrimų rezultatai normalizuosis. Po to gydytojas taip pat gali nuspręsti sumažinti Jums skiriamą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė kuris nors iš toliau nurodytų sunkių simptomų, nutraukite HALAVEN vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:

- karščiavimas, su padažnėjusiu širdies plakimu, greitas, paviršutiniškas kvėpavimas, šalta, išblyškusi, drėgna arba dėmėta oda ir (arba) sumišimas. Tai gali būti būklės, vadinamos sepsiu, t. y. sunkios ir rimtos reakcijos į infekciją, požymiai. Sepsis yra nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) ir gali būti pavojingas gyvybei ir gali sukelti mirtį;
- pasunkėjęs kvėpavimas arba veido, burnos, liežuvio ar ryklės (gerklės) patinimas. Tai gali būti nedažnos alerginės reakcijos požymiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių);

- sunkūs odos išbērimai su odos, burnos, akių ir lyties organų pūslelėmis. Tai gali būti būklės, vadinamos Stivenso-Džonsono sindromu / toksine epidermio nekrolize, požymiai. Šios būklės dažnis nežinomas, bet ji gali būti pavojinga gyvybei.

Kitas šalutinis poveikis:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- baltųjų arba raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas;
- nuovargis arba silpnumas;
- pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- tirpulis, dilgčiojimo arba peršėjimo pojūčiai;
- karščiavimas;
- apetito praradimas, sumažėjęs svoris;
- pasunkėjęs kvėpavimas, kosulys;
- sąnarių, raumenų bei nugaros skausmas;
- galvos skausmas;
- plaukų slinkimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje (dėl to gali atsirasti kraujosruvų arba prireikti daugiau laiko kraujavimui sustabdyti);
- infekcija su karščiavimu, plaučių uždegimas, drebulys;
- greitas širdies plakimas, paraudimas;
- galvos svaigimas, svaigulys;
- padidėjęs ašarų susidarymas, konjunktyvitas (akies paviršiaus paraudimas ir peršėjimas), kraujavimas iš nosies;
- dehidratacija, burnos sausumas, pūslelinė, burnos pienligė, nevirškinimas, rėmuo, pilvo skausmas arba patinimas;
- minkštųjų audinių patinimas, skausmai (ypač krūtinės, nugaros ir kaulų skausmas), raumenų spazmai arba silpnumas;
- burnos, kvėpavimo ir šlapimo takų infekcijos, skausmingas šlapinimasis;
- skaudama gerklė, paraudusi, skaudama nosis arba sloga, į gripą panašūs simptomai, gerklės skausmas;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, pakitęs gliukozės, bilirubino, fosfatų, kalio, magnio arba kalcio kiekis kraujyje;
- nesugebėjimas miegoti, depresija, pakitęs skonis;
- išbērimas, niežulys, nagų sutrikimai, sausa arba paraudusi oda;
- padidėjęs prakaitavimas (įskaitant naktinį prakaitavimą);
- spengimas ausyse;
- kraujo krešuliai plaučiuose;
- juostinė pūslelinė;
- odos patinimas bei plaštakų ir pėdų tirpulis.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- kraujo krešuliai;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai (toksinis poveikis kepenims);
- inkstų nepakankamumas, kraujas arba baltymas šlapime;
- plačiai išplitęs plaučių uždegimas, galintis sukelti randėjimą;
- kasos uždegimas;
- burnos opos.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- sunkus kraujo krešėjimo sutrikimas, sukeliantis plačiai išplitusį kraujo krešulių susidarymą ir vidinį kraujavimą.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti HALAVEN**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jei HALAVEN skiedžiamas infuzijai, praskiestą tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jei tuoj pat nėra vartojamas, praskiestą tirpalą reikia laikyti 2-8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas.

Jei HALAVEN neskiestas tirpalas perkeliamas į švirkštą, jį reikia laikyti 15-25 °C temperatūroje ir aplinkos šviesoje ne ilgiau kaip 4 valandas arba 2-8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **HALAVEN sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra eribulinas. Kiekviename 2 ml flakone yra eribulino mesilato kiekis, atitinkantis 0,88 mg eribulino.
- Pagalbinės medžiagos yra etanolis ir injekcinis vanduo; taip pat labai mažais kiekiais gali būti vandenilio chlorido rūgšties ir natrio hidroksido.

### **HALAVEN išvaizda ir kiekis pakuotėje**

HALAVEN yra skaidrus, bespalvis vandeninis injekcinis tirpalas, tiekiamas stikliniuose flakonuose, kuriuose yra 2 ml tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra po 1 arba 6 flakonus.

### **Registruotojas**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Vokietija  
El. Pastas: medinfo\_de@eisai.net

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**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)

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>.