

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HALAVEN 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,44 mg eribulīna (*Eribulin*).

Katrs 2 ml flakons satur eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,88 mg eribulīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Caurspīdīgs, bezkrāsains ūdens šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

HALAVEN ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kas ir progresējis pēc vismaz viena ķīmijterapijas kursa progresējošas slimības ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Iepriekšējā terapijā jāiekļauj antraciklīns un taksāns vai nu adjuvantas, vai metastāžu ārstēšanas shēmā, ja vien pacientiem šī terapija ir bijusi piemērota.

HALAVEN ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar neoperējamu liposarkomu, kuri iepriekš saņēmuši antraciklīnus saturošu terapiju (ja vien tā bijusi piemērota) progresējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

HALAVEN drīkst parakstīt tikai kvalificēts ārsts, kuram ir pieredze pretvēža zāļu atbilstošā lietošanā. To drīkst ievadīt tikai atbilstoši apmācīts veselības aprūpes speciālists.

#### Devas

Ieteicamā eribulīna deva lietošanai gatava šķīduma veidā ir 1,23 mg/m<sup>2</sup>, kas jāievada intravenozi 2 – 5 minūšu laikā katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā.

#### **Ievērot!**

Eiropas Savienībā ieteicamā deva attiecas uz aktīvās vielas bāzi (eribulīnu). Pacientam ievadāmās individuālās devas aprēķinā jāņem vērā lietošanai gatavā šķīduma stiprums, kas satur 0,44 mg/ml eribulīna, un ieteicamā deva – 1,23 mg/m<sup>2</sup>. Ieteikumi par devas samazināšanu tālāk tekstā arī ir uzrādīti kā ievadāmā eribulīna deva, ņemot vērā lietošanai gatava šķīduma stiprumu.

Pivotālajos pētījumos, attiecīgajās publikācijās un dažos citos reģionos, piemēram, Amerikas Savienotajās Valstīs un Šveicē, ieteicamās devas pamatā ir sāls forma (eribulīna mesilāts).

Pacientiem var rasties slikta dūša vai vemšana. Jāapsver iespējamā vemšanas profilakse, ieskaitot kortikosteroīdus.

### Devas atlikšana terapijas laikā

HALAVEN ievadīšana 1. vai 8. dienā jāatliek jebkurā no turpmāk minētajiem gadījumiem:

- absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)  $< 1 \times 10^9/l$ ;
- trombocīti  $< 75 \times 10^9/l$ ;
- 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiskas toksicitātes.

### Devas samazināšana terapijas laikā

Ieteikumi par devas samazināšanu atkārtotai ārstēšanai norādīti tabulā zemāk.

#### **Ieteikumi par devas samazināšanu**

| <b>Blakusparādība pēc HALAVEN iepriekšējās ievadīšanas</b>                                                                                                  | <b>Ieteicamā eribulīna deva</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Hematoloģiska:</b>                                                                                                                                       |                                 |
| ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ , kas saglabājas vairāk nekā 7 dienas                                                                                             | 0,97 mg/m <sup>2</sup>          |
| Neitropēnija ar ANS $< 1 \times 10^9/l$ , kuras komplikācijas ir drudzis vai infekcija                                                                      |                                 |
| Trombocitopēnija ar trombocītu skaitu $< 25 \times 10^9/l$                                                                                                  |                                 |
| Trombocitopēnija ar trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$ , kuras komplikācijas ir asiņošana vai nepieciešamība veikt asins vai trombocītu masas pārlišanu |                                 |
| <b>Nehematoloģiska:</b>                                                                                                                                     |                                 |
| Jebkura 3. vai 4. pakāpe iepriekšējā ciklā                                                                                                                  |                                 |
| <b>Jebkādu hematoloģisku vai nehematoloģisku blakusparādību atkārtošanās, kā norādīts iepriekš</b>                                                          |                                 |
| Neskatoties uz samazināšanu līdz 0,97 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                     | 0,62 mg/m <sup>2</sup>          |
| Neskatoties uz samazināšanu līdz 0,62 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                     | Jāapsver pārtraukšana           |

Pēc tam, kad eribulīna deva tikusi samazināta, to nedrīkst no jauna palielināt.

### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

#### *Aknu darbības traucējumi metastāžu dēļ*

Ieteicamā eribulīna deva pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A*) ir 0,97 mg/m<sup>2</sup>, ievadot intravenozi 2–5 minūšu laikā katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā. Ieteicamā eribulīna deva pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B*) ir 0,62 mg/m<sup>2</sup>, ievadot intravenozi 2–5 minūšu laikā katrā 21 dienas cikla 1. un 8. dienā. Smagi aknu darbības traucējumi (*Child-Pugh C*) nav pētīti, tomēr, ja šie pacienti lieto eribulīnu, ir sagaidāms, ka būs nepieciešama izteiktāka devas samazināšana.

#### *Aknu darbības traucējumi cirozes dēļ*

Šī pacientu grupa nav pētīta. Iepriekš norādītās devas var lietot vieglu un vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā, tomēr ieteicama rūpīga novērošana, jo var būt nepieciešama atkārtota devas pielāgošana.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Dažiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 50 \text{ ml/min}$ ) var būt pastiprināta eribulīna iedarbība un var būt nepieciešama devas samazināšana. Visiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicams ievērot piesardzību un rūpīgi kontrolēt drošumu. (Skatīt 5.2. apakšpunktu.)

### Gados vecāki pacienti

Īpaša devas pielāgošana, pamatojoties uz pacienta vecumu, nav ieteicama (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Pediatriskā populācija

HALAVEN nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem krūts vēža indikācijas gadījumā.

HALAVEN nav piemērots lietošanai pediatriskajā populācijā mīksto audu sarkomas indikācijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

HALAVEN paredzēts intravenozai lietošanai. Devu var atšķaidīt, izmantojot līdz 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. To nedrīkst atšķaidīt ar glikozes 5% šķīdumu infūzijai. Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Pirms zāļu ievadīšanas jānodrošina laba pieeja perifērajai vēnai vai atvērts centrālais katetrs. Pierādījumu, ka eribulīna mesilāts izraisītu pūslīšveida izsitumus vai kairinājumu, nav. Ekstravazācijas gadījumā jāveic simptomātiska terapija. Svarīgu informāciju par rīkošanos ar citotoksiskām zālēm skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Barošana ar krūti.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Hematoloģija

Mielosupresija ir atkarīga no devas un galvenokārt izpaužas kā neitropēnija (4.8. apakšpunkts). Visiem pacientiem pirms katras eribulīna devas ievadīšanas jāveic pilna asins ainas kontrole. Ārstēšanu ar eribulīnu drīkst uzsākt tikai pacientiem ar ANS rādītāju  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  un trombocītu skaitu  $> 100 \times 10^9/l$ .

Febrila neitropēnija radās  $< 5\%$  pacientu, kuri tika ārstēti ar eribulīnu. Pacienti, kuriem rodas febrila neitropēnija, smaga neitropēnija vai trombocitopēnija, jāārstē atbilstoši norādījumiem, kas sniegti 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem ar alanīnaminotransferāzi (ALAT) vai aspartāminotransferāzi (ASAT)  $> 3 \times$  virs normas augšējās robežas (NAR) biežāk radās 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija. Kaut gan dati ir ierobežoti, pacientiem ar bilirubīnu  $> 1,5 \times$  virs NAR arī biežāk rodas 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija.

Ir ziņots par letāliem febrilas neitropēnijas, neitropēniskas sepses, sepses un septiskā šoka gadījumiem.

Smagu neitropēniju var ārstēt, lietojot granulocītu kolonijas stimulējošo faktoru (G-CSF) vai tam līdzvērtīgas zāles pēc ārsta ieskatiem atbilstoši attiecīgajām vadlīnijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Perifērā neiropātija

Rūpīgi jāvēro, vai pacientiem nerodas motoras vai sensoras neiropātijas pazīmes. Smagas perifērās neitrotoksicitātes attīstības gadījumā nepieciešama devas atlikšana vai samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar jau esošu neiropātiju, kas augstāka par 2. pakāpi, tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tomēr pacientiem ar jau esošu 1. vai 2. pakāpes neiropātiju nebija lielākas noslieces uz jaunu simptomu rašanos vai esošo pastiprināšanos, salīdzinot ar tiem, kuri pētījumā tika iekļauti bez šīs slimības.

## QT pagarināšanās

Nekontrolētā, atklātā EKG pētījumā 26 pacientiem QT pagarināšanās tika novērota 8. dienā neatkarīgi no eribulīna koncentrācijas, bet QT pagarināšanās netika novērota 1. dienā. EKG kontrole ir ieteicama, ja terapiju uzsāk pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, bradikardiju vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas pagarina QT intervālu, ieskaitot I a un III klases antiaritmiskos līdzekļus, un pacientiem ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem. Hipokaliēmija, hipokalciēmija vai hipomagnēmija jākorrigē pirms HALAVEN terapijas uzsākšanas, un terapijas laikā šo elektrolītu līmenis periodiski jākontrolē. No eribulīna lietošanas jāizvairās pacientiem ar iedzimtu garā QT sindromu.

## Palīgvielas

Šīs zāles satur nelielu daudzumu etilspirta (alkohola), mazāk nekā 100 mg vienā devā.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Eribulīns pārsvarā (līdz 70%) tiek eliminēts biliārās ekskrecijas ceļā. Šajā procesā iesaistītais transporta proteīns nav zināms. Eribulīns nav krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP), organisko anjonu transportētāju (*organic anion transporters* – OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), ar vairāku zāļu rezistenci saistīto proteīnu (*multi-drug resistance-associated protein* – MRP2, MRP4) un žults sāļu eksporta sūkņa (*bile salt export pump* – BSEP) transportētāju substrāts.

Zāļu mijiedarbība ar CYP3A4 inhibitoriem un induktoriem nav gaidāma. Eribulīna iedarbību (AUC un  $C_{max}$ ) neietekmēja ketokonazols, CYP3A4 un P-glikoproteīnu (Pgp) inhibitors, un rifampicīns, CYP3A4 induktors.

## Eribulīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

*In vitro* dati liecina, ka eribulīns ir svarīgā zāles metabolizējošā enzīma CYP3A4 vidēji spēcīgs inhibitors. *In vivo* dati nav pieejami. Vienlaicīgi lietojot vielas ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, alfentanilu, ciklosporīnu, ergotamīnu, fentanilu, pimoīdu, hinidīnu, sirolīmu, takrolīmu), kuras tiek eliminētas galvenokārt CYP3A4 mediētā metabolisma ceļā, ieteicams ievērot piesardzību un kontrolēt, vai nerodas nevēlamās blakusparādības.

Eribulīns nozīmīgās klīniskās koncentrācijās neinhibē CYP enzīmus CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vai 2E1.

Nozīmīgās klīniskās koncentrācijās eribulīns neinhibēja BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 un OATP1B3 transportētāju mediēto aktivitāti.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Dati par eribulīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Eribulīns ir embriotoksisks, fetotoksisks un teratogēns žurkām. HALAVEN grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, un rūpīgi izvērtējot nepieciešamību mātei un risku auglim.

Sievietēm reproduktīvā vecumā HALAVEN lietošanas laikā ir jāiesaka izsargāties no grūtniecības, un ārstēšanās ar HALAVEN laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas ir jālieto augsti efektīva kontracepcijas metode.

Vīriešiem, kuriem ir partnere reproduktīvā vecumā, HALAVEN lietošanas laikā jāiesaka nekļūt par bērna tēvu (neapaugļot partneri), un viņiem HALAVEN terapijas laikā un vēl 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

## Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eribulīns/metabolīti izdalās cilvēka vai dzīvnieku pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, tādēļ HALAVEN nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## Fertilitāte

Žurkām un suņiem ir novērota toksiska ietekme uz sēkliniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vīriešu dzimuma pacientiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanu, jo HALAVEN terapijas dēļ ir iespējama paliekoša neauglība.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

HALAVEN var izraisīt blakusparādības, piemēram, miegainību un reiboni, kas maz vai mēreni var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņi jūt nogurumu vai reiboni.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās ar HALAVEN lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas kā neitropēnija, leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija ar saistītām infekcijām. Ziņots arī par jauniem perifērās neiropātijas gadījumiem vai par tās pastiprināšanos. Ziņoto nevēlamo blakusparādību vidū ir kuņģa un zarnu trakta toksicitāte, kas izpaužas kā anoreksija, slikta dūša, vemšana, caureja, aizcietējums un stomatīts. Citas nevēlamās blakusparādības ir, piemēram, nogurums, alopecija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, sepse un skeleta-muskuļu sāpju sindroms.

#### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Ja nav norādīts citādi, tabulā parādīti sastopamības rādītāji tām nevēlamajām blakusparādībām, kas novērotas krūts vēža un mīksto audu sarkomas pacientiem, kas saņēma ieteicamo devu 2. fāzes un 3. fāzes pētījumos.

Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ).

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Ja attīstījās 3. un 4. pakāpes reakcijas, ir norādīta reālais kopējais un 3. un 4. pakāpes reakciju biežums.

| Orgānu sistēmu klasifikācija      | Blakusparādības – visas pakāpes |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                |                        |
|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                   | Ļoti bieži<br>(Biežums %)       | Bieži<br>(Biežums %)                                                                                                                                                                                 | Retāk<br>(Biežums %)                                                                                                                                                           | Reti vai nav<br>zināms |
| <b>Infekcijas un infestācijas</b> |                                 | Urīnceļu infekcija (8,5%)<br>(3./4. pak.: 0,7%)<br>Pneimoniya (1,6%)<br>(3./4. pak.: 1,0%)<br>Mutes kandidoze<br>Mutes herpes<br>Augšējo elpceļu infekcija<br>Nazofaringīts<br>Rinīts<br>Jostas roze | Sepse (0,5%)<br>(3./4. pak.: 0,5%) <sup>a</sup><br>Neitropēniska sepsis (0,2%)<br>(3./4. pak.: 0,2%) <sup>a</sup><br>Septiskais šoks (0,2%)<br>(3./4. pak.: 0,2%) <sup>a</sup> |                        |

| Orgānu sistēmu klasifikācija                                           | Blakusparādības – visas pakāpes                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                   |                                                        |                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                                        | Ļoti bieži (Biežums %)                                                                                                                                                                  | Bieži (Biežums %)                                                                                                                                                                                 | Retāk (Biežums %)                                      | Reti vai nav zināms                               |
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>                        | Neitropēnija (53,6%) (3./4. pak.: 46,0%)<br>Leikopēnija (27,9%) (3./4. pak.: 17,0%)<br>Anēmija (21,8%) (3./4. pak.: 3,0%)                                                               | Limfopēnija (5,7%) (3./4. pak.: 2,1%)<br>Febrila neitropēnija (4,5%) (3./4. pak.: 4,4%) <sup>a</sup><br>Trombocitopēnija (4,2%) (3./4. pak.: 0,7%)                                                |                                                        | * Diseminēta intravazāla koagulācija <sup>b</sup> |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                | Samazināta ēstgriba (22,5%) (3./4. pak.: 0,7%) <sup>d</sup>                                                                                                                             | Hipokaliēmija (6,8%) (3./4. pak.: 2,0%)<br>Hipomagnēmija (2,8%) (3./4. pak.: 0,3%)<br>Dehidratācija (2,8%) (3./4. pak.: 0,5%) <sup>d</sup><br>Hiperglikēmija<br>Hipofosfatēmija<br>Hipokalciēmija |                                                        |                                                   |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                                            |                                                                                                                                                                                         | Bezmiegs<br>Depresija                                                                                                                                                                             |                                                        |                                                   |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       | Perifēra neiropātija <sup>c</sup> (35,9%) (3./4. pak.: 7,3%)<br>Galvassāpes (17,5%) (3./4. pak.: 0,7%)                                                                                  | Garšas izmaiņas<br>Reibonis (9,0%) (3./4. pak.: 0,4%) <sup>d</sup><br>Hipoestēzija<br>Letarģija<br>Neirotoksicitāte                                                                               |                                                        |                                                   |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    |                                                                                                                                                                                         | Pastiprināta asarošana (5,8%) (3./4. pak.: 0,1%) <sup>d</sup><br>Konjunktivīts                                                                                                                    |                                                        |                                                   |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                      |                                                                                                                                                                                         | Vertigo<br>Troksnis ausī                                                                                                                                                                          |                                                        |                                                   |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                                                                                                                                                                                         | Tahikardija                                                                                                                                                                                       |                                                        |                                                   |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                   |                                                                                                                                                                                         | Karstuma viļņi<br>Plaušu embolija (1,3%) (3./4. pak.: 1,1%) <sup>a</sup>                                                                                                                          | Dziļo vēnu tromboze                                    |                                                   |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> | Aizdusa (15,2%) <sup>a</sup> (3./4. pak.: 3,5%) <sup>a</sup><br>Klepus (15,0%) (3./4. pak.: 0,5%) <sup>d</sup>                                                                          | Orofaringeālas sāpes<br>Deguna asiņošana<br>Rinoreja                                                                                                                                              | Intersticiāla plaušu slimība (0,2%) (3./4. pak.: 0,1%) |                                                   |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                   | Slikta dūša (35,7%) (3./4. pak.: 1,1%) <sup>d</sup><br>Aizcietējums (22,3%) (3./4. pak.: 0,7%) <sup>d</sup><br>Caureja (18,7%) (3./4. pak.: 0,8%)<br>Vemšana (18,1%) (3./4. pak.: 1,0%) | Sāpes vēderā<br>Stomatīts (11,1%) (3./4. pak.: 1,0%) <sup>d</sup><br>Sausa mute<br>Dispepsija (6,5%) (3./4. pak.: 0,3%) <sup>d</sup><br>Gastroezofageālais reflukss<br>Vēdera uzpūšanās           | Mutes gļotādas čūlas<br>Pankreatīts                    |                                                   |

| Orgānu sistēmu klasifikācija                               | Blakusparādības – visas pakāpes                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                              |                                                                         |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Ļoti bieži (Biežums %)                                                                                                                                      | Bieži (Biežums %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Retāk (Biežums %)                            | Reti vai nav zināms                                                     |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>       |                                                                                                                                                             | Aspartātaaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (7,7%) (3./4. pak.: 1,4%) <sup>d</sup><br>Alanīnaaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (7,6%) (3./4. pak.: 1,9%) <sup>d</sup><br>Gammaglutamiltransferāzes līmeņa paaugstināšanās (1,7%) (3./4. pak.: 0,9%) <sup>d</sup><br>Hiperbilirubinēmija (1,4%) (3./4. pak.: 0,4%) | Hepatotoksicitāte (0,8%) (3./4. pak.: 0,6%)  |                                                                         |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                       | Alopēcija                                                                                                                                                   | Izsitumi (4,9%) (3./4. pak.: 0,1%)<br>Nieze (3,9%) (3./4. pak.: 0,1%) <sup>d</sup><br>Nagu bojājumi<br>Svīšana naktīs<br>Sausa āda<br>Eritēma<br>Hiperhidroze<br>Palmāri plantāra eritrodizestēzija (1,0%) (3./4. pak.: 0,1%) <sup>d</sup>                                                                                     | Angioedēma                                   | ** Stīvensa–Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze <sup>b</sup> |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>      | Artralģija un mialģija (20,4%) (3./4. pak.: 1,0%)<br>Sāpes mugurā (12,8%) (3./4. pak.: 1,5%)<br>Sāpes ekstremitātēs (10,0%) (3./4. pak.: 0,7%) <sup>d</sup> | Sāpes kaulos (6,7%) (3./4. pak.: 1,2%)<br>Muskuļu spazmas (5,3%) (3./4. pak.: 0,1%) <sup>d</sup><br>Skeleta-muskuļu sāpes<br>Krūšu kurvja skeleta-muskuļu sāpes<br>Muskuļu vājums                                                                                                                                              |                                              |                                                                         |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>            |                                                                                                                                                             | Dizūrija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Hematūrija<br>Proteinūrija<br>Nieru mazspēja |                                                                         |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b> | Nogurums/astēnija (53,2%) (3./4. pak.: 7,7%)<br>Pireksija (21,8%) (3./4. pak.: 0,7%)                                                                        | Ģīlotādu iekaisums (6,4%) (3./4. pak.: 0,9%) <sup>d</sup><br>Perifēra tūska<br>Sāpes<br>Drebuļi<br>Sāpes krūšu kurvī<br>Gripai līdzīga slimība                                                                                                                                                                                 |                                              |                                                                         |
| <b>Izmeklējumi</b>                                         | Samazināta ķermeņa masa (11,4%) (3./4. pak.: 0,4%) <sup>d</sup>                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                              |                                                                         |

<sup>a</sup> ietver 5. pakāpes gadījumus.

<sup>b</sup> no spontāniem ziņojumiem.

<sup>c</sup> ietver perifēras neiropātijas, perifēras motoras neiropātijas, polineiropātijas, parestēzijas, perifēras sensoras neiropātijas, perifēras sensomotoras neiropātijas un demielinizējošas polineiropātijas atzītos terminus.

<sup>d</sup> nav 4. pakāpes gadījumu.

\* reti.

\*\* biežums nav zināms.



Kopumā drošuma profils krūts vēža pacienšu un mīksto audu sarkomas pacientu grupās bija līdzīgs.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Neitropēnija

Novērotā neitropēnija bija pārejoša un nebija kumulatīva; vidējais laiks līdz zemākajam tās līmenim bija 13 dienas, un vidējais laiks, lai atveseļotos no smagas neitropēnijas ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ), bija 8 dienas. Neitrofilu leukocītu skaits  $< 0,5 \times 10^9/l$ , kas saglabājās ilgāk nekā 7 dienas, radās 13% krūts vēža pacienšu, kuras tika ārstētas ar eribulīnu pētījumā EMBRACE. Neitropēnija ziņota kā terapijas izraisīts nevēlams notikums (TINN) 151/404 (37,4% visām pakāpēm) pacientiem sarkomas grupā, salīdzinot ar 902/1559 (57,9% visām pakāpēm) pacientēm krūts vēža grupā. Kombinētā grupētā TINN un neitrofilu laboratorisko rādītāju patoloģisku rezultātu sastopamība bija attiecīgi 307/404 (76,0%) un 1314/1559 (84,3%). Ārstēšanas ilguma mediāna bija 12,0 nedēļas sarkomas pacientiem un 15,9 nedēļas krūts vēža pacientēm.

Ir ziņots par letāliem febrilas neitropēnijas, neitropēniskas sepses, sepses un septiskā šoka gadījumiem. No 1963 krūts vēža un mīksto audu sarkomas pacientiem, kas saņēma eribulīnu ieteiktajā devā klīniskajos pētījumos, bija pa vienam letālam neitropēniskas sepses (0,1%) un febrilas neitropēnijas gadījumam (0,1%). Turklāt bija trīs letāli sepses (0,2%) un viens septiskā šoka (0,1%) gadījums. Smagu neitropēniju var ārstēt, lietojot G-CSF vai tam līdzvērtīgas zāles pēc ārsta ieskatiem atbilstoši attiecīgajām vadlīnijām. 18% un 13% ar eribulīnu ārstēto pacienšu divos 3. fāzes krūts vēža pētījumos (attiecīgi pētījums 305 un pētījums 301) saņēma G-CSF. 3. fāzes sarkomas pētījumā (pētījums 309) 26% ar eribulīnu ārstēto pacientu saņēma G-CSF.

Neitropēnijas dēļ terapiju pārtrauca  $< 1\%$  pacientu, kuri saņēma eribulīnu.

##### Diseminēta intravazāla koagulācija

Ziņots par diseminētas intravazālas koagulācijas gadījumiem, parasti saistībā ar neitropēniju un/vai sepsi.

##### Perifēra neiropātija

1559 krūts vēža pacientēm visbiežākā blakusparādība, kuras dēļ nācās pārtraukt terapiju ar eribulīnu, bija perifēra neiropātija (3,4%). Mediānais laiks līdz 2. pakāpes perifērai neiropātijai bija 12,6 nedēļas (pēc 4 cikliem). No 404 sarkomas pacientiem 2 pacientiem perifēras neiropātijas dēļ pārtrauca ārstēšanu ar eribulīnu. Mediānais laiks līdz 2. pakāpes perifērai neiropātijai bija 18,4 nedēļas. 3. vai 4. pakāpes perifēra neiropātija attīstījās 7,4% krūts vēža pacienšu un 3,5% sarkomas pacientu. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar jau esošu neiropātiju nebija lielākas noslieces uz jaunu simptomu rašanos vai esošo pastiprināšanos, salīdzinot ar tiem, kuri pētījumā tika iekļauti bez šīs slimības. Krūts vēža pacientēm ar jau esošu 1. vai 2. pakāpes perifēru neiropātiju biežums, ar kādu radās 3. pakāpes perifēra neiropātija, kas prasīja neatliekamu ārstēšanu, bija 14%.

##### Hepatotoksicitāte

Dažiem pacientiem, kuriem pirms ārstēšanās ar eribulīnu bija normāls/patoloģisks aknu enzīmu līmenis, pēc eribulīna terapijas uzsākšanas ziņots par aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Šādu paaugstināšanos novēroja lielākajai daļai šo pacientu eribulīna terapijas sākumā 1.–2. ciklā, un, lai gan lielākajai daļai pacientu to uzskatīja par iespējamu aknu pielāgošanās eribulīna terapijai fenomenu, nevis par aknu toksicitātes pazīmi, ziņots arī par hepatotoksicitāti.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki cilvēki

No 1559 krūts vēža pacientēm, kuras tika ārstētas ar eribulīna ieteicamo devu, 283 pacientes (18,2%) bija  $\geq 65$  gadus vecas. 404 sarkomas pacientu grupā 90 pacienti (22,3%), kuri tika ārstēti ar eribulīnu, bija  $\geq 65$  gadus veci. Eribulīna drošuma profils gados vecākiem cilvēkiem ( $\geq 65$  gadus veciem) bija tāds pats kā  $< 65$  gadus veciem pacientiem, izņemot astēniju/nogurumu, kam līdz ar vecumu bija tendence pastiprināties. Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav ieteicama.

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar ALAT vai ASAT > 3 x virs NAR biežāk radās 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija. Kaut gan dati ir ierobežoti, pacientiem ar bilirubīnu > 1,5 x virs NAR arī biežāk rodas 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija (skatīt arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Pediatriskā populācija

Tika veikti trīs atklāti pētījumi – pētījums 113, 213 un 223, kuros piedalījās pediatriskie pacienti ar refraktāru vai recidivējošu solīdu audzēju vai limfomu, bet izņemot centrālās nervu sistēmas (CNS) audžus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Eribulīna monoterapijas drošums tika vērtēts 43 pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma līdz 1,58 mg/m<sup>2</sup> eribulīna 21 dienas cikla 1. un 8. dienā (pētījums 113 un 223). Eribulīna kombinācijas ar irinotekānu drošums arī tika vērtēts 40 pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma eribulīnu 1,23 mg/m<sup>2</sup> 1. un 8. dienā un irinotekānu 20 vai 40 mg/m<sup>2</sup> no 1. līdz 5. dienai 21 dienas ciklā vai 100 vai 125 mg/m<sup>2</sup> 21 dienas cikla 1. un 8. dienā (pētījums 213).

Pētījumā 113 (1. fāzes pētījums) visbiežāk ziņotās zāļu blakusparādības bija leukocītu skaita samazinājums, limfocītu skaita samazinājums, anēmija un neitrofilo leukocītu skaita samazinājums.

Pētījumā 213 (1./2. fāzes pētījums) visbiežāk ziņotās zāļu blakusparādības bija neitropēnija (1. fāze) un caureja un neitrofilo leukocītu skaita samazinājums (2. fāze).

Pētījumā 223 (2. fāzes pētījums) visbiežāk ziņotās zāļu blakusparādības bija neitrofilo leukocītu skaita samazinājums, anēmija un leukocītu skaita samazinājums.

Eribulīna, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar irinotekāna hidrohlorīdu, drošuma profils šajā pediatriskajā populācijā bija atbilstošs attiecīgo zāļu zināmajam drošuma profilam pieaugušo populācijā.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Vienā pārdozēšanas gadījumā pacients nejauši saņēma 7,6 mg eribulīna (apmēram 4 reizes pārsniedza plānoto devu), un pēc tam attīstījās paaugstinātas jutības reakcija (3. pakāpe) 3. dienā un neitropēnija (3. pakāpe) – 7. dienā. Abas blakusparādības izzuda pēc atbalstošas ārstēšanas.

Antidots eribulīnu pārdozēšanas ārstēšanai nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jānovēro. Pārdozēšanas ārstēšanā jāiekļauj uzturoši medicīniski pasākumi, lai ārstētu esošās klīniskās izpausmes.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX41

Eribulīna mesilāts ir mikrocaurulīšu dinamikas inhibitors, kas pieder pie halihondrīnu klases pretaudzēju līdzekļiem. Tas ir halihondrīna B, dabiska, no jūras sūkļa *Halichondria okadai* iegūta produkta, strukturāli vienkāršots sintētisks analogs.

Eribulīns kavē mikrocaurulīšu augšanas fāzi, neietekmējot saīsināšanās fāzi, un izolē tubulīnu neproduktīvā masā. Eribulīns realizē savu iedarbību ar tubulīna antimitotiskā mehānisma palīdzību, kas izraisa G<sub>2</sub>/M šūnas cikla blokādi, mitotisko vārpstu dezintegrāciju un, visbeidzot, apoptotisku šūnas bojāeju pēc ilgstošas un neatgriezeniskas mitozes blokādes.

## Klīniskā efektivitāte

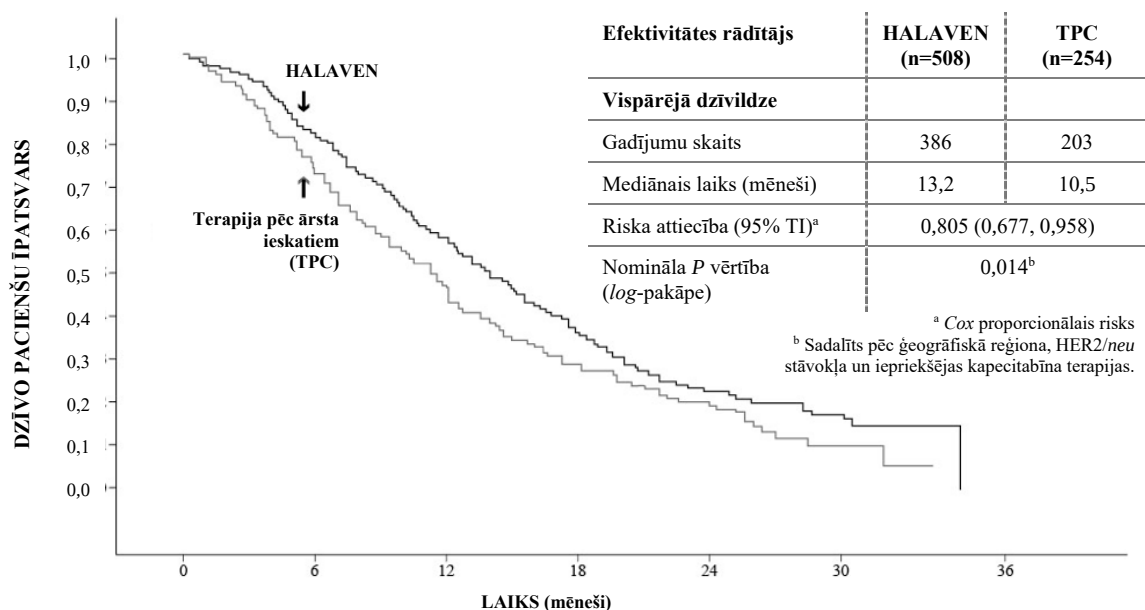
### Krūts vēzis

HALAVEN efektivitāti krūts vēža ārstēšanā galvenokārt apstiprina divi randomizēti 3. fāzes salīdzinoši pētījumi.

762 pacientēm pivotālā 3. fāzes EMBRACE pētījumā (pētījums 305) bija lokāli recidivējošs vai metastātisks krūts vēzis, un viņas iepriekš bija saņēmušas vismaz divus un maksimāli piecus ķīmijterapijas kursus, ieskaitot antraciklīnu un taksānu (ja tie nebija kontrindicēti). Pacientēm bija jābūt slimības progresēšanai 6 mēnešu laikā pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa. Pacienšu HER2 stāvoklis bija 16,1% pozitīvs, 74,2% negatīvs un 9,7% nezināms, bet 18,9% pacienšu bija trīskārši negatīvas. Viņas tika randomizētas attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu HALAVEN, vai arī terapiju pēc ārsta ieskatiem (*treatment of physician's choice* — TPC), kas sastāvēja no 97% ķīmijterapijas (26% vinorelbīna, 18% gemcitabīna, 18% kapecitabīna, 16% taksāna, 9% antraciklīna, 10% citas ķīmijterapijas) vai 3% hormonterapijas.

Pētījumā sasniedza primāro galauzstādījumu ar vispārējās dzīvildzes (*overall survival* – OS) rezultātu, kas bija statistiski nozīmīgi labāks eribulīna grupā, salīdzinot ar TPC, kad notika 55% gadījumu. Šo rezultātu apstiprināja vispārējās dzīvildzes atjaunota analīze, kas tika veikta, kad notika 77% gadījumu.

### Pētījums 305 – vispārējās dzīvildzes atjaunoti dati (ITT populācija)



#### PACIENŠU SKAITS AR RISKU

|         |     |     |     |     |    |    |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| HALAVEN | 508 | 406 | 274 | 142 | 54 | 11 | 0 |
| TPC     | 254 | 178 | 106 | 61  | 26 | 5  | 0 |

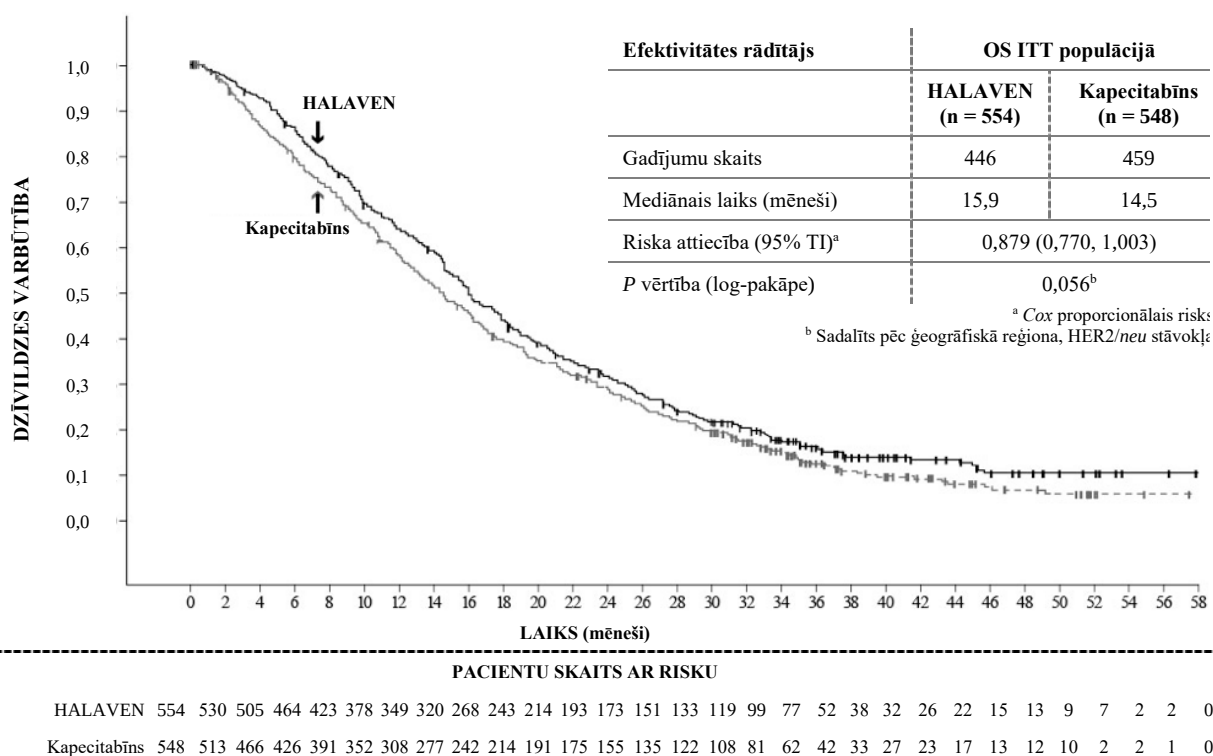
Neatkarīgā pārskatā mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival* – PFS) bija 3,7 mēneši eribulīna grupā, salīdzinot ar 2,2 mēnešiem TPC grupā (risks attiecība 0,865, 95% TI: 0,714; 1,048, p = 0,137). Pacientēm, kurām tika novērtēta atbildes reakcija, objektīvais atbildes reakcijas rādītājs pēc RECIST kritērijiem bija 12,2% (95% TI: 9,4%, 15,5%) neatkarīgajā pārskatā eribulīna grupā, salīdzinot ar 4,7% (95% TI: 2,3%, 8,4%) TPC grupā.

Pozitīvu ietekmi uz OS novēroja gan pret taksāniem refraktāru, gan nerefraktāru pacientu grupās. Atjaunotā OS analizē eribulīna grupā riska attiecība, salīdzinot ar TPC grupu, bija 0,90 (95% TI: 0,71; 1,14), kas liecina par labu eribulīnam pret taksāniem refraktāriem pacientēm, un 0,73 (95% TI: 0,56, 0,96) pret taksāna nerefraktāriem pacientēm.

Pozitīvu ietekmi uz OS novēroja gan pacientu grupās, kuras iepriekš nebija saņēmušas kapecitabīnu, gan ar kapecitabīnu iepriekš ārstētu pacientu grupās. OS atjaunotā analīze liecināja par labāku dzīvildzi eribulīna grupā, salīdzinot ar TPC, gan ar kapecitabīnu iepriekš ārstētām pacientēm ar riska attiecību 0,787 (95% TI: 0,645; 0,961), gan ar kapecitabīnu iepriekš neārstētām pacientēm ar riska attiecību 0,865 (95% TI: 0,606; 1,233).

Otrs 3. fāzes metastātiska krūts vēža agrīnākās ārstēšanas stadijas pētījums, pētījums 301, bija atklāts, randomizēts pētījums pacientēm (n = 1102) ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kurā pētīja HALAVEN monoterapijas efektivitāti salīdzinājumā ar kapecitabīna monoterapiju, novērtējot OS un PFS kā divus primāros galauztādījumus. Pacientes iepriekš bija saņēmušas līdz trīs ķīmijterapijas kursus, ieskaitot antraciklīnus un taksānus, un maksimāli divus kursus progresējošas slimības ārstēšanai, pacientu procentuālais īpatsvars, kas iepriekš bija saņēmušas 0, 1 vai 2 ķīmijterapijas kursus metastātiska krūts vēža ārstēšanai, bija attiecīgi 20,0%, 52,0% vai 27,2%. Pacientu HER2 stāvoklis bija 15,3% pozitīvs, 68,5% negatīvs un 16,2% nezināms, bet 25,8% pacientu bija trīskārši negatīvas.

### Pētījums 301 – vispārējā dzīvildze (ITT populācija)



Dzīvildze bez slimības progresēšanas, ko novērtēja neatkarīgajā pārskatā, bija līdzīga eribulīna un kapecitabīna grupā, mediānas bija attiecīgi 4,1 mēnesis un 4,2 mēneši (risku attiecība 1,08; [95% TI: 0,932, 1,250]). Arī objektīvais atbildes reakcijas rādītājs, ko novērtēja neatkarīgajā pārskatā, bija līdzīgs eribulīna un kapecitabīna grupā; 11,0% (95% TI: 8,5, 13,9) eribulīna grupā un 11,5% (95% TI: 8,9, 14,5) kapecitabīna grupā.

Vispārējā dzīvildze HER2 negatīvām un HER2 pozitīvām pacientēm eribulīna un kontroles grupā pētījumā 305 un pētījumā 301 norādīta tālāk tabulā.

| Efektivitātes rādītājs   | Pētījums 305 – vispārējās dzīvildzes atjaunoti dati ITT populācijai |                  |                      |                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|-----------------|
|                          | HER2 negatīvas                                                      |                  | HER2 pozitīvas       |                 |
|                          | HALAVEN<br>(n = 373)                                                | TPC<br>(n = 192) | HALAVEN<br>(n = 83)  | TPC<br>(n = 40) |
| Gadījumu skaits          | 285                                                                 | 151              | 66                   | 37              |
| Mediānais laiks, mēneši  | 13,4                                                                | 10,5             | 11,8                 | 8,9             |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,849 (0,695, 1,036)                                                |                  | 0,594 (0,389, 0,907) |                 |
| p-vērtība (log-pakāpe)   | 0,106                                                               |                  | 0,015                |                 |

| Efektivitātes parametrs  | Pētījums 301 – vispārējā dzīvildze ITT populācijai |                           |                      |                          |
|--------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------|
|                          | HER2 negatīvas                                     |                           | HER2 pozitīvas       |                          |
|                          | HALAVEN<br>(n = 375)                               | Kapecitabīns<br>(n = 380) | HALAVEN<br>(n = 86)  | Kapecitabīns<br>(n = 83) |
| Gadījumu skaits          | 296                                                | 316                       | 73                   | 73                       |
| Mediānais laiks, mēneši  | 15,9                                               | 13,5                      | 14,3                 | 17,1                     |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,838 (0,715, 0,983)                               |                           | 0,965 (0,688, 1,355) |                          |
| p-vērtība (log-pakāpe)   | 0,030                                              |                           | 0,837                |                          |

Piezīme: vienlaicīga anti-HER2 terapija neietilpa pētījumā 305 un pētījumā 301.

### Liposarkoma

Eribulīna efektivitāti liposarkomas ārstēšanā apstiprina pivotālais 3. fāzes sarkomas pētījums (pētījums 309). Šajā pētījumā pacientiem (n = 452) bija viena vai divu apakštipu lokāli recidivējoša, neoperējama un/vai metastātiska mīksto audu sarkoma – leiomiosarkoma vai liposarkoma. Pacienti iepriekš bija saņēmuši vismaz divus ķīmijterapijas kursus, vienam no tiem bija jābūt antraciklīna kursam (ja tas nebija kontraindicēts).

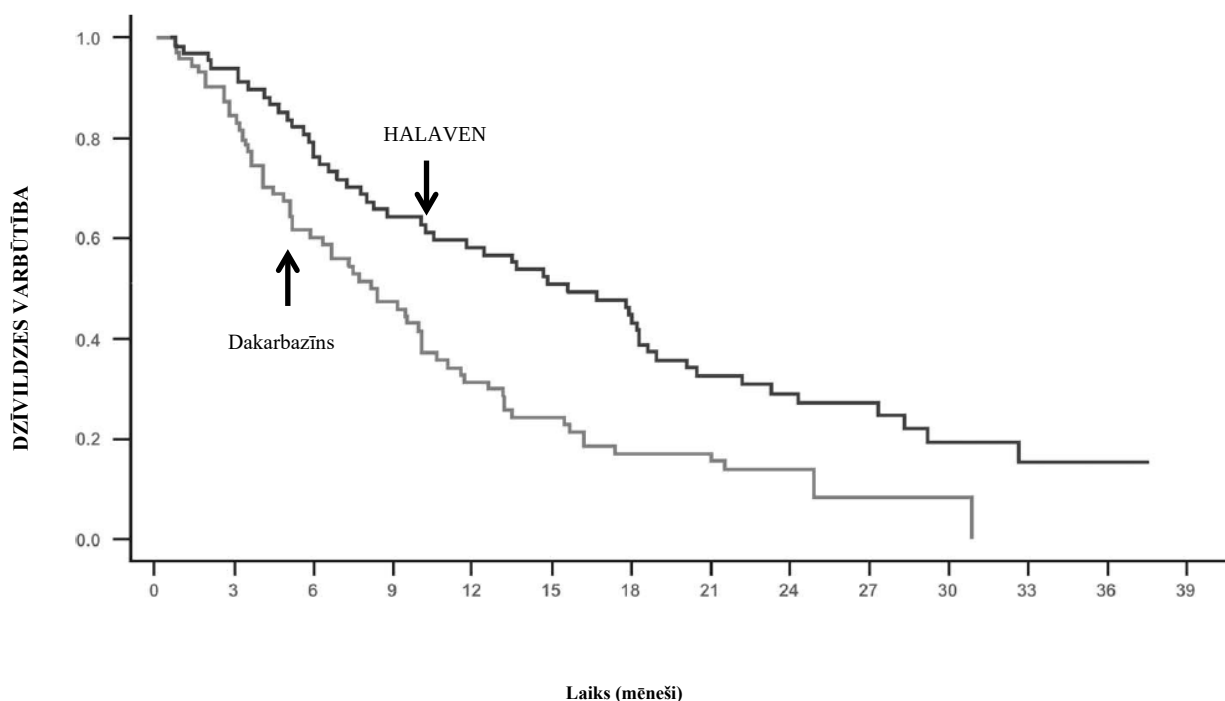
Pacientiem bija jābūt slimības progresēšanai 6 mēnešu laikā pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa. Viņi tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu eribulīnu 1,23 mg/m<sup>2</sup> 21 dienas cikla 1. un 8. dienā, vai arī dakarbazīnu 850 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup> vai 1200 mg/m<sup>2</sup> (devu pirms randomizācijas noteica pētnieks) ik pēc 21 dienas.

Pētījumā 309 statistiski nozīmīgu OS uzlabojumu salīdzinājumā ar kontroles grupu novēroja eribulīna grupā randomizētajiem pacientiem. Tas izpaudās kā mediānās OS uzlabojums par 2 mēnešiem (13,5 mēneši ar eribulīnu ārstētajiem pacientiem un 11,5 mēneši ar dakarbazīnu ārstētajiem pacientiem). Vispārējā populācijā nebija nozīmīgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas vai vispārējā atbildes reakcijas rādītāja atšķirības starp ārstēšanas grupām.

Ārstēšanas ar eribulīnu iedarbība noteikta tikai pacientiem ar liposarkomu (45% dediferencēto, 37% miksoīdo/apalo šūnu un 18% pleomorfo, pētījumā 309), to pamato iepriekš plānota OS un PFS apakšgrupu analīze. Nebija atšķirību starp eribulīna un dakarbazīna efektivitāti pacientiem ar progresējošu vai metastātisku leiomiosarkomu.

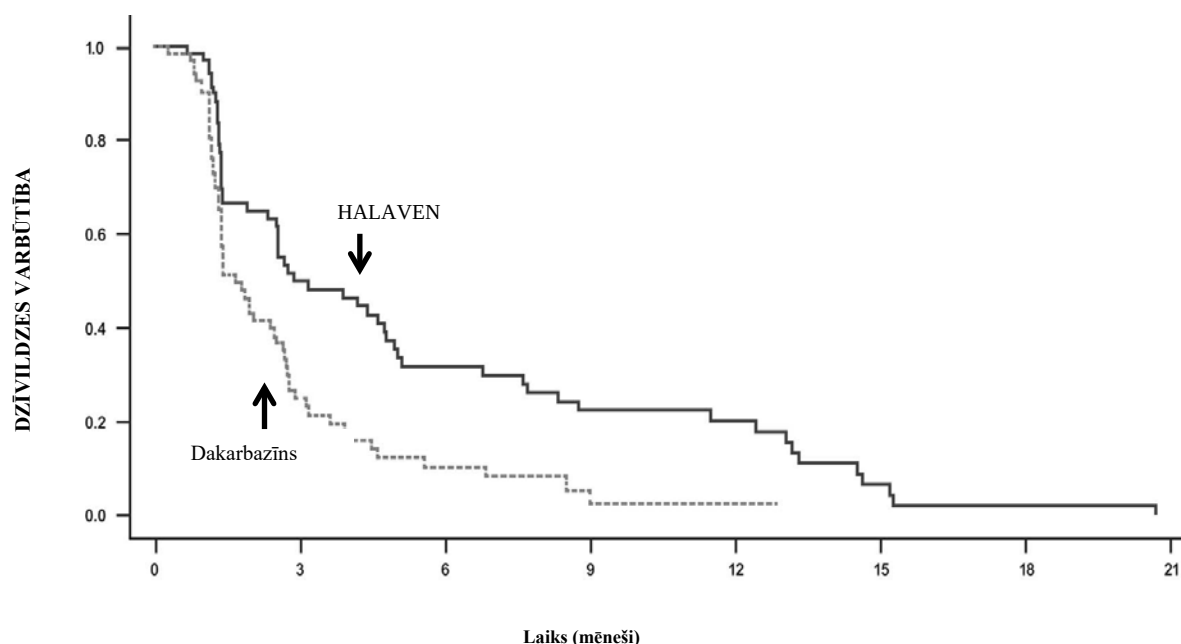
|                                      | Pētījums 309<br>Liposarkomas apakšgrupa |                         | Pētījums 309<br>Leiomyosarkomas apakšgrupa |                          | Pētījums 309<br>ITT populācija |                          |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
|                                      | HALAVEN<br>(n = 71)                     | Dakarbazīns<br>(n = 72) | HALAVEN<br>(n = 157)                       | Dakarbazīns<br>(n = 152) | HALAVEN<br>(n = 228)           | Dakarbazīns<br>(n = 224) |
| Vispārējā dzīvildze                  |                                         |                         |                                            |                          |                                |                          |
| Gadījumu skaits                      | 52                                      | 63                      | 124                                        | 118                      | 176                            | 181                      |
| Mediāna, mēneši                      | 15,6                                    | 8,4                     | 12,7                                       | 13,0                     | 13,5                           | 11,5                     |
| Riska attiecība (95% TI)             | 0,511 (0,346, 0,753)                    |                         | 0,927 (0,714, 1,203)                       |                          | 0,768 (0,618, 0,954)           |                          |
| Nominālā p-vērtība                   | 0,0006                                  |                         | 0,5730                                     |                          | 0,0169                         |                          |
| Dzīvildze bez slimības progresēšanas |                                         |                         |                                            |                          |                                |                          |
| Gadījumu skaits                      | 57                                      | 59                      | 140                                        | 129                      | 197                            | 188                      |
| Mediāna, mēneši                      | 2,9                                     | 1,7                     | 2,2                                        | 2,6                      | 2,6                            | 2,6                      |
| Riska attiecība (95% TI)             | 0,521 (0,346, 0,784)                    |                         | 1,072 (0,835, 1,375)                       |                          | 0,877 (0,710, 1,085)           |                          |
| Nominālā p-vērtība                   | 0,0015                                  |                         | 0,5848                                     |                          | 0,2287                         |                          |

#### Pētījums 309 – vispārējā dzīvildze liposarkomas apakšgrupā



| PACIENTU SKAITS AR RISKU: |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|---------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| HALAVEN                   | 71 | 63 | 51 | 43 | 39 | 34 | 30 | 20 | 15 | 12 | 7 | 4 | 2 | 0 |
| Dakarbazīns               | 72 | 59 | 42 | 33 | 22 | 17 | 12 | 11 | 6  | 3  | 2 | 0 | 0 | 0 |

## Pētījums 309 – dzīvildze bez slimības progresēšanas liposarkomas apakšgrupā



|             |    | Laiks (mēneši)            |    |    |   |   |   |   |  |
|-------------|----|---------------------------|----|----|---|---|---|---|--|
|             |    | PACIENTU SKAITS AR RISKU: |    |    |   |   |   |   |  |
| HALAVEN     | 71 | 28                        | 17 | 12 | 9 | 3 | 1 | 0 |  |
| Dakarbazīns | 72 | 15                        | 5  | 2  | 1 | 0 | 0 | 0 |  |

### Pediātriskā populācija

#### *Krūts vēzis*

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus eribulīnam visās pediātriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

#### *Mīksto audu sarkoma*

Eribulīna efektivitāte tika vērtēta, bet ne pierādīta trīs atklātos pētījumos.

Pētījums 113 bija 1. fāzes atklāts, daudzcentru devas noteikšanas pētījums, kurā tika vērtēta eribulīna iedarbība pediātriskajiem pacientiem ar refraktāru vai recidivējošu solidu audzēju vai limfomu, izņemot CNS audzējus. Kopumā pētījumā tika iekļauti un ārstēti 22 pediātriskie pacienti (vecuma diapazons: no 3 līdz 17 gadiem). Pacienti tika ievadīts eribulīns intravenozi 21 dienas cikla 1. un 8. dienā trīs dažādās devās (0,97, 1,23 un 1,58 mg/m<sup>2</sup>). Eribulīna maksimālā panesamā deva (*maximum tolerated dose*, MTD)/ieteicamā 2. fāzes deva (*recommended Phase 2 dose*, RP2D) bija noteikta kā 1,23 mg/m<sup>2</sup> 21 dienas cikla 1. un 8. dienā.

Pētījums 223 bija 2. fāzes atklāts, daudzcentru pētījums, kurā vērtēja eribulīna drošumu un prelimināro aktivitāti pediātriskajiem pacientiem ar refraktāru vai recidivējošu rabdomiosarkomu (*rhabdomyosarcoma*, RMS), ne-rabdomiosarkomas mīksto audu sarkomu (*non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma*, NRSTS) vai Jūinga sarkomu (*Ewing sarcoma*, EWS). Pētījumā tika iekļauts un ārstēts 21 pediātriskais pacients (vecuma diapazons: no 2 līdz 17 gadiem), kurš saņēma 1,23 mg/m<sup>2</sup> eribulīna intravenozi 21 dienas cikla 1. un 8. dienā (RP2D no pētījuma 113). Nevienam pacientam netika panākta apstiprināta daļēja atbildes reakcija (*partial response*, PR) vai pilnīga atbildes reakcija (*complete response*, CR).

Pētījums 213 bija 1./2. fāzes atklāts, daudzcentru pētījums, kurā vērtēja eribulīna kombinācijas ar irinotekāna hidrohlorīdu drošumu un efektivitāti pediātriskajiem pacientiem ar recidivējošu/refraktāru solidu audzēju vai limfomu, bet izņemot CNS audzējus (1. fāze), un kurā vērtēja kombinētās terapijas efektivitāti pediātriskajiem pacientiem ar recidivējošu/refraktāru RMS, NRSTS vai EWS (2. fāze). Kopumā pētījumā tika iekļauti un ārstēti 40 pediātriskie pacienti. 1. fāzē tika iekļauti un ārstēti

13 pediatrikie pacienti (vecuma diapazons: no 4 līdz 17 gadiem), noteiktā RP2D bija 1,23 mg/m<sup>2</sup> eribulīna 21 dienas cikla 1. un 8. dienā kopā ar 40 mg/m<sup>2</sup> irinotekāna hidrohlorīda no 1. līdz 5. dienai 21 dienas ciklā.

2. fāzē tika iekļauti un ārstēti 27 pediatrikie pacienti (vecuma diapazons: no 4 līdz 17 gadiem), kuriem lietoja noteikto RP2D. Trīs pacientiem bija apstiprināta daļēja atbildes reakcija (pa 1 pacientam no RMS, NRSTS un EWS histoloģijas kohortas). Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR) bija 11,1%.

Trīs pētījumos ar pediatrikajiem pacientiem netika konstatēti jauni drošuma signāli (skatīt 4.8. apakšpunktu), tomēr, ņemot vērā nelielās pacientu populācijas, nevar izdarīt pārliecinošus secinājumus.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Izkliede

Eribulīna farmakokinētikai ir raksturīga ātra izkļiedes fāze, kam seko ilgstoša eliminācijas fāze ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu apmēram 40 stundas. Tam ir liels izkļiedes tilpums (vidējo vērtību diapazons 43–114 l/m<sup>2</sup>).

Eribulīns vāji saistās ar plazmas proteīniem. Eribulīna saistīšanās ar plazmas proteīniem (100–1000 ng/ml) cilvēka plazmā ir no 49% līdz 65%.

### Biotransformācija

Neizmainīts eribulīns bija galvenā plazmā cirkulējošā viela pēc <sup>14</sup>C-eribulīna ievadīšanas pacientiem. Metabolītu koncentrācijas bija < 0,6% no sākotnējās vielas, apstiprinot, ka cilvēka organismā nav svarīgu eribulīna metabolītu.

### Eliminācija

Eribulīnam ir zems klīrenss (vidējo vērtību diapazons 1,16–2,42 l/h/m<sup>2</sup>). Lietojot vienu reizi nedēļā, eribulīna būtiska uzkrāšanās nav novērota. Farmakokinētiskās īpašības nav atkarīgas no devas vai laika eribulīna devu diapazonā no 0,22 līdz 3,53 mg/m<sup>2</sup>.

Eribulīna tiek eliminēts galvenokārt biliārās ekskrēcijas ceļā. Ekskrēcijā iesaistītais transportproteīns pašlaik nav zināms. Preklīniskie pētījumi *in vitro* liecina, ka eribulīns tiek transportēts ar Pgp palīdzību. Tomēr pierādīts, ka klīniski nozīmīgā koncentrācijā eribulīns nav Pgp inhibitors *in vitro*. Turklāt *in vivo* Pgp inhibitora ketokonazola vienlaicīga lietošana neietekmē eribulīna iedarbību (AUC un C<sub>max</sub>). *In vitro* pētījumi liecina arī, ka eribulīns nav organiskā katjonu transportiera 1 (OCT1) substrāts.

Pēc <sup>14</sup>C-eribulīna ievadīšanas pacientiem apmēram 82% devas tika izvadīti ar fecēm un 9% – ar urīnu, kas liecina, ka renālais klīrenss nav būtisks eribulīna eliminācijas ceļš.

Neizmainīts eribulīns bija radioaktivitātes lielākā daļa fecēs un urīnā.

### Aknu darbības traucējumi

Pētījumā tika novērtēta eribulīna farmakokinētika pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A*; n = 7) un vidēji smagiem (*Child-Pugh B*; n = 4) aknu darbības traucējumiem saistībā ar metastāzēm aknās. Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību (n = 6), eribulīna iedarbība attiecīgi palielinājās 1,8 reizes un 3 reizes pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. HALAVEN ievadīšana 0,97 mg/m<sup>2</sup> devā pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un 0,62 mg/m<sup>2</sup> devā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem izraisīja nedaudz lielāku iedarbību nekā pēc 1,23 mg/m<sup>2</sup> devas ievadīšanas pacientiem ar normālu aknu darbību. HALAVEN



netika pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C*). Pētījumu pacientiem ar cirozes izraisītiem aknu darbības traucējumiem nav. Ieteikumus par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.

### Nieru darbības traucējumi

Dažiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja pastiprinātu eribulīna iedarbību un lielu atšķirību starp pacientiem. Eribulīna farmakokinētiku novērtēja 1. fāzes pētījumā pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss  $\geq 80$  ml/min;  $n = 6$ ), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (30–50 ml/min;  $n = 7$ ) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (15– $< 30$  ml/min;  $n = 6$ ). Kreatinīna klīrensu noteica ar Kokrofta–Golta formulu. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja 1,5 reizes (90% TI: 0,9–2,5) lielāku pēc devas standartizētu  $AUC_{(0-\infty)}$ . Ieteikumus par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.

### Pediatriskā populācija

Eribulīna koncentrācija plazmā tika noteikta tiem 83 pediatrikajiem pacientiem (vecuma diapazons: no 2 līdz 17 gadiem) ar refraktāru vai recidivējošu solīdu audzēju vai limfomu, kuri saņēma eribulīnu pētījumos 113, 213 un 223. Eribulīna farmakokinētika pediatrikajiem pacientiem bija līdzīga tā farmakokinētikai pieaugušiem pacientiem ar STS un pacientiem ar citiem audzēju veidiem. Eribulīna iedarbība pediatrikajiem pacientiem bija līdzīga tā iedarbībai pieaugušo populācijā. Vienlaicīga irinotekāna lietošana neietekmēja eribulīna farmakokinētiku pediatrikajiem pacientiem ar refraktāru vai recidivējošu solīdu audzēju.

f

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Eribulīns nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas pārbaudē (Eimsa tests). Eribulīns bija pozitīvs peļu limfomas mutagēnēzes testā un bija klastogēns *in vivo* žurku mikrokodolu testā.

Kancerogenitātes pētījumi ar eribulīnu nav veikti.

Fertilitātes pētījumi ar eribulīnu nav veikti, bet, pamatojoties uz neklīnisko atradi atkārtotu devu pētījumos, kur tika novērota toksiska ietekme uz sēkliniekiem gan žurkām (sēklvadu epitēlija hipocelularitāte ar hipospermiju/aspermiju), gan suņiem, terapija ar eribulīnu var kaitīgi ietekmēt vīriešu fertilitāti. Embriofetālās attīstības pētījums ar žurkām apstiprināja toksisku ietekmi uz attīstību un eribulīna teratogēnu iedarbību. Grūsnas žurkas tika ārstētas ar eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,009, 0,027, 0,088 un 0,133 mg/kg eribulīna gestācijas 8., 10. un 12. dienā. No devas atkarīgs palielināts grūtniecību pārtraukšanās skaits un samazināts augļa svars tika novērots, lietojot devas  $\geq 0,088$  mg/kg, un palielināta attīstības anomāliju (apakšžokļa, mēles, kuņģa un liesas trūkums) sastopamība tika reģistrēta, lietojot 0,133 mg/kg.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Bezūdens etilspirts

Ūdens injekcijām

Sālsskābe (pH pielāgošanai)

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

#### Neatvērti flakoni

5 gadi.

#### Uzglabāšanas laiks pēc atvēršanas

No mikrobioloģiskā viedokļa skatoties, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pēc atvēršanas atbildīgs ir lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

HALAVEN kā neatšķaidīta šķīduma šļircē ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 4 stundām temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C un apkārtējās vides apgaismojumā, vai līdz 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

HALAVEN kā atšķaidīta šķīduma (koncentrācijā no 0,018 mg/ml līdz 0,18 mg/ml eribulīna nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā) ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml flakons no I klases stikla ar teflona pārklātu butilgumijas aizbāzni un noslēdzošu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 2 ml šķīduma.

Iepakojuma lielumi – kartona kastītes ar 1 vai 6 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

HALAVEN ir citotoksisks pretvēža līdzeklis, un, rīkojoties ar to, tāpat kā ar citiem toksiskiem savienojumiem, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus, aizsargbrilles un aizsargtērpu. Ja šķīdums nokļūst uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nokļūst uz gļotādām, gļotādas rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. HALAVEN sagatavot un ievadīt drīkst tikai personāls, kas ir apmācīts rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem. Grūtnieces nedrīkst rīkoties ar HALAVEN.

Izmantojot aseptisku tehniku, HALAVEN var atšķaidīt līdz 100 ml ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ir ieteicams izskalot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu. To nedrīkst sajaukt ar citiem produktiem un nedrīkst atšķaidīt ar glikozes 5% šķīdumu infūzijām.

Ja līdzekļa ievadīšanai izmantojat adatu, ievērojiet ierīces ražotāja sniegtos norādījumus. HALAVEN flakoniem ir 13 mm aizbāznis. Izvēlētajai ierīcei ir jābūt saderīgai ar nelielu flakonu aizbāžņiem.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Vācija  
e-pasts: medinfo\_de@eisai.net

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/678/001-002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 17. marts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte, 2 ml flakons

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HALAVEN 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām  
*Eribulin*

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 2 ml flakons satur eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,88 mg eribulīna.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Bezūdens etilspirts, ūdens injekcijām, sālsskābe, nātrija hidroksīds  
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām

1 flakons pa 2 ml

6 flakoni pa 2 ml

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/678/001 1 flakons  
EU/1/11/678/002 6 flakoni

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**2 ml flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

HALAVEN 0,44 mg/ml injekcijām  
*Eribulin*  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

Satur 0,88 mg eribulīna 2 mililitros

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **HALAVEN 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām** *eribulin*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir HALAVEN un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms HALAVEN lietošanas
3. Kā lietot HALAVEN
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt HALAVEN
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir HALAVEN un kādam nolūkam to lieto**

HALAVEN satur aktīvo vielu eribulīnu, un tās ir pretvēža zāles, kas darbojas, apstādinot vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

To lieto pieaugušajiem lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža (krūts vēža, kas ir izplatījies ārpus sākotnējā audzēja) ārstēšanai, ja ir izmēģināts vismaz viens cits terapijas līdzeklis, bet tas vairs nav efektīvs.

To arī lieto pieaugušajiem progresējošas vai metastātiskas liposarkomas (vēža veids, kas rodas no taukaudiem) ārstēšanai, ja iepriekš ir izmēģināts kāds terapijas līdzeklis, bet tas vairs nav efektīvs.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms HALAVEN lietošanas**

**Nelietojiet HALAVEN šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret eribulīna mesilātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja barojat bērnu ar krūti.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms HALAVEN lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir drudzis vai infekcija;
- ja Jums rodas nejutīgums, tirpšana, durstīšanas sajūta, jutība pret pieskārienu vai muskuļu vājums;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pastāstiet to ārstam, kurš varētu vēlēties pārtraukt terapiju vai samazināt devu.

#### **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo tās nedarbojas.

#### **Citas zāles un HALAVEN**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

HALAVEN var izraisīt smagus iedzimtus defektus, un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece, ja vien tas netiek uzskatīts par absolūti nepieciešamu pēc visu iespējamo risku izvērtēšanas Jums un bērnam. Tas var izraisīt arī nākotnē paliekošus fertilitātes traucējumus vīriešiem, kuri to lieto, tādēļ viņiem tas jāapspriež ar savu ārstu pirms terapijas uzsākšanas. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar HALAVEN un 7 mēnešus pēc ārstēšanas jālieto augsti efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas ar HALAVEN laikā un 7 mēnešus pēc tās.

HALAVEN nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti periodā, jo pastāv iespējama risks zīdāinim.

Vīrieši, kuriem ir partnere reproduktīvā vecumā, ārstēšanas ar HALAVEN laikā nedrīkst kļūt par bērna tēvu (apaugļot partneri). Vīriešiem ārstēšanas ar HALAVEN laikā un vēl 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

HALAVEN var izraisīt blakusparādības, piemēram, nogurumu (ļoti bieži) un reiboni (bieži). Ja jūtat nogurumu vai reiboni, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

### **HALAVEN satur etilspirtu (alkoholu)**

Šīs zāles satur nelielu daudzumu etilspirta (alkohola), mazāk nekā 100 mg flakonā.

## **3. Kā lietot HALAVEN**

Kvalificēts veselības aprūpes speciālists Jums injicēs HALAVEN vēnā 2 – 5 minūšu laikā. Deva, ko saņemsiet, ir atkarīga no Jūsu ķermeņa virsmas laukuma (kas izteikts kvadrātmetros jeb m<sup>2</sup>), kas aprēķināts pēc Jūsu ķermeņa masas un garuma. HALAVEN parastā deva ir 1,23 mg/m<sup>2</sup>, bet Jūsu ārsts to var pielāgot, pamatojoties uz Jūsu asins analīžu rezultātiem un citiem faktoriem.

Lai nodrošinātu, ka tiek ievadīta visa HALAVEN deva, pēc tam, kad HALAVEN ir ievadīts, ieteicams izskalot venozo sistēmu ar fizioloģisko šķīdumu.

### **Cik bieži Jums ievadīs HALAVEN?**

HALAVEN parasti ievada 21 dienas cikla 1. un 8. dienā. Ārsts noteiks, cik terapijas ciklus Jums vajadzētu saņemt. Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem ārstam varētu būt nepieciešams atlikt zāļu ievadīšanu, kamēr asins analīzes normalizējas. Ārsts arī var izlemt samazināt devu, kas Jums tiek ievadīta.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums ir kāds no šiem nopietnajiem simptomiem, pārtrauciet HALAVEN lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības:

- drudzis ar strauju sirdsdarbību, strauja un sekla elpošana, auksta, bāla, mikla vai plankumiem klāta āda un/vai dezorientācija. Tās var būt pazīmes, kas liecina par tā saukto sepsi – smagu un nopietnu reakciju uz infekciju. Sepse ir retāka blakusparādība (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100) un var būt bīstama dzīvībai un izraisīt nāvi;
- apgrūtināta elpošana vai sejas, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Tās varētu būt retākas alerģiskas reakcijas pazīmes (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100);
- nopietni ādas izsitumi ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē, acīm un ģenitālijām. Tās var būt pazīmes stāvoklim, ko sauc par Stīvensa–Džonsona sindromu/toksisku epidermas nekrolīzi. Šā stāvokļa attīstības biežums nav zināms, taču tas var būt dzīvībai bīstams.

## Citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- samazināts balto asins šūnu vai sarkano asins šūnu skaits;
- nogurums vai nespēks;
- slikta dūša, vemšana, aizcietējums, caureja;
- nejutīgums, tirpšana vai durstīšanas sajūta;
- drudzis;
- ēstgribas zudums, ķermeņa masas zudums;
- apgrūtināta elpošana, klepus;
- sāpes locītavās, muskuļos un mugurā;
- galvassāpes;
- matu izkrišana.

Biežas blakusparādības (var attīstīties līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- samazināts trombocītu skaits (kā rezultātā rodas zilumi, vai asiņošana neapstājas ilgāku laiku);
- infekcija ar drudzi, pneimonija, drebuļi;
- ātra sirdsdarbība, piesarkums;
- *vertigo*, reibonis;
- pastiprināta asaru sekrēcija, konjunktivīts (acs virsmas apsārtums un jutīgums), deguna asiņošana;
- dehidratācija, sausa mute, aukstumpumpas, piena sēnīte mutē, gremošanas traucējumi, dedzināšana, sāpes vēderā vai vēdera palielināšanās;
- mīksto audu pietūkums, sāpes (it īpaši sāpes krūšu kurvī, mugurā un kaulos), muskuļu spazmas vai vājums;
- mutes, elpceļu un urīnceļu infekcijas, sāpīga urinācija;
- sāpes kaklā, sāpīgs vai tekošs deguns, gripai līdzīgi simptomi, sāpes rīklē;
- aknu funkciju testu novirzes, cukura, bilirubīna, fosfātu, kālija, magnija vai kalcija līmeņa izmaiņas asinīs;
- bezmiegs, depresija, garšas sajūtas izmaiņas;
- izsitumi, nieze, nagu bojājumi, sausa vai apsārtusi āda;
- pārmērīga svīšana (ieskaitot svīšanu naktīs);
- troksnis ausīs;
- trombi plaušās;
- jostas roze;
- ādas tūska un plaukstu, un pēdu nejutīgums.

Retākas blakusparādības (var attīstīties līdz 1 no 100 cilvēkiem) ir:

- trombi;
- patoloģiski aknu funkcionālo testu rādītāji (hepatotoksicitāte);
- nieru mazspēja, asinis vai olbaltumvielas urīnā;
- plašs plaušu iekaisums, kas var radīt sarētojumus;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- mutes gļotādas čūlas.

Retas blakusparādības (var attīstīties līdz 1 no 1000 cilvēkiem) ir:

- Smags asinsreces traucējums, kā rezultāts ir plaša trombu veidošanās un iekšēja asiņošana.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt HALAVEN**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “Derīgs līdz:”/“Exp”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Ja HALAVEN ir atšķaidīts infūzijām, atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, atšķaidītais šķīdums jāuzglabā temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C ne ilgāk kā 72 stundas.

Ja HALAVEN kā neatšķaidītu šķīdums ir iepildīts šļircē, tas jāuzglabā temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C un apkārtējās vides apgaismojumā ne ilgāk kā 4 stundas, vai temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C ne ilgāk kā 24 stundas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko HALAVEN satur**

- Aktīvā viela ir eribulīns. Katrs 2 ml flakons satur eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,88 mg eribulīna.
- Citas sastāvdaļas ir etilspirts un ūdens injekcijām, var arī saturēt sālsskābi un nātrija hidroksīdu ļoti mazos daudzumos.

### **HALAVEN ārējais izskats un iepakojums**

HALAVEN ir caurspīdīgs, bezkrāsains ūdens šķīdums injekcijām, kas tiek piegādāts stikla flakonos, kas satur 2 ml šķīduma. Katra kastīte satur 1 vai 6 flakonus.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Vācija  
e-pasts: medinfo\_de@eisai.net

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**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)

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.