

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

HALAVEN 0,44 mg/ml injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje množstvo eribulínium-mesilátu zodpovedajúce 0,44 mg eribulínu.  
Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje množstvo eribulínium-mesilátu zodpovedajúce 0,88 mg eribulínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný vodný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

HALAVEN je indikovaný na liečbu dospelým pacientom s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s progresiou po minimálne jednom chemoterapeutickom režime pre pokročilé ochorenie (pozri časť 5.1). Predchádzajúca liečba mala zahŕňať antracyklín a taxán buď ako adjuvantnú liečbu alebo ako liečbu metastatického ochorenia, s výnimkou pacientov, u ktorých neboli tieto terapie vhodné.

HALAVEN je indikovaný na liečbu neresekovateľného liposarkómu dospelým pacientom, ktorí podstúpili liečbu obsahujúcu antracyklín (pokiaľ nebola nevhodná) na pokročilé alebo metastatické ochorenie (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

HALAVEN sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného lekára s odpovedajúcimi skúsenosťami s vhodným používaním liekov proti rakovine. Môže ho podávať iba príslušne kvalifikovaný zdravotnícky pracovník.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka eribulínu vo forme roztoku pripraveného na použitie je 1,23 mg/m<sup>2</sup>, ktorá sa má podávať intravenózne počas 2 – 5 minút na 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu.

#### **Poznámka:**

V EÚ sa odporúčaná dávka vzťahuje na bázu liečiva (eribulín). Výpočet individuálnej dávky, ktorá sa podáva pacientovi, musí byť založený na sile roztoku pripraveného na použitie, ktorý obsahuje 0,44 mg/ml eribulínu a na odporúčaní dávky 1,23 mg/m<sup>2</sup>. Odporúčania na zníženie dávky uvedené nižšie sú tiež zobrazené ako dávky eribulínu podávané na základe sily roztoku pripraveného na použitie.

V pivotných klinických štúdiách, zodpovedajúcich publikáciách a v niektorých iných regiónoch napr. v Spojených štátoch amerických a vo Švajčiarsku, sa odporúčaná dávka zakladá na forme soli (eribulínium-mesilát).

U pacientov sa môžu vyskytnúť nauzea alebo vracanie. Má sa zvážiť antiemetická profylaxia vrátane kortikoidov.

#### Odloženie podania dávky počas liečby

Podanie HALAVENU na 1. alebo 8. deň sa má odložiť, ak nastane ktorýkoľvek z nasledujúcich prípadov:

- absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC)  $< 1 \times 10^9/l$
- krvné doštičky  $< 75 \times 10^9/l$
- nehematologické toxicity 3. alebo 4. stupňa.

#### Zníženie dávky počas liečby

Odporúčania na zníženie dávky pri opakovanej liečbe sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

#### **Odporúčania na zníženie dávky**

| Nežiaduca reakcia po predchádzajúcom podaní HALAVENU                                                                                   | Odporúčaná dávka eribulínu |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Hematologická:</b>                                                                                                                  |                            |
| ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ pretrvávajúci viac ako 7 dní                                                                                 | 0,97 mg/m <sup>2</sup>     |
| ANC $< 1 \times 10^9/l$ – neutropénia komplikovaná horúčkou alebo infekciou                                                            |                            |
| Krvné doštičky $< 25 \times 10^9/l$ – trombocytopénia                                                                                  |                            |
| Krvné doštičky $< 50 \times 10^9/l$ – trombocytopénia komplikovaná hemorágiou alebo vyžadujúca transfúziu krvi alebo krvných doštičiek |                            |
| <b>Nehematologická:</b>                                                                                                                |                            |
| Akýkoľvek výskyt 3. alebo 4. stupňa v predchádzajúcom cykle                                                                            |                            |
| <b>Opakovaný výskyt akýchkoľvek hematologických alebo nehematologických nežiaducich reakcií, ako to je uvedené vyššie</b>              |                            |
| Napriek zníženiu na 0,97 mg/m <sup>2</sup>                                                                                             | 0,62 mg/m <sup>2</sup>     |
| Napriek zníženiu na 0,62mg/m <sup>2</sup>                                                                                              | Zvážte ukončenie           |

Dávka eribulínu nemá byť opätovne zvýšená po tom, ako bola znížená.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

##### *Porucha funkcie pečene z dôvodu metastáz*

Odporúčaná dávka eribulínu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A Childovho-Pughovho skóre) je 0,97 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne počas 2 až 5 minút na 1. a 8. deň 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka eribulínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B Childovho-Pughovho skóre) je 0,62 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne počas 2 až 5 minút na 1. a 8. deň 21-dňového cyklu.

Závažná porucha funkcie pečene (trieda C Childovho-Pughovho skóre) sa neskúmala, očakáva sa však, že je potrebné výraznejšie zníženie dávky, ak sa eribulín použije u týchto pacientov.

##### *Porucha funkcie pečene z dôvodu cirrhózy*

Táto skupina pacientov sa neskúmala. Dávky uvedené vyššie sa môžu používať pri miernej a stredne závažnej poruche funkcie, odporúča sa však dôkladné sledovanie, pretože môže byť potrebná opätovná úprava dávok.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Niektorí pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 50 \text{ ml/min}$ ) môžu mať zvýšenú expozíciu enbulínu a môžu vyžadovať zníženie dávky. U všetkých

pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť a dôkladné sledovanie bezpečnosti (pozri časť 5.2).

#### Starší pacienti

Na základe veku pacienta sa neodporúčajú žiadne špecifické úpravy dávky (pozri časť 4.8).

#### Pediatrická populácia

Použitie HALAVENU sa netýka detí a dospievajúcich v indikácii karcinómu prsníka.

Použitie HALAVENU u pediatrickej populácie nie je relevantné pri indikácii sarkómu mäkkých tkanív (pozri časť 5.1).

#### Spôsob podávania

HALAVEN je určený na intravenózne použitie. Dávka sa môže zriediť až v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nemá sa riediť v 5 % infúznom roztoku glukózy. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Pred podaním sa má zabezpečiť dobrý periférny venózný prístup alebo priechodný centrálny prístup. Neexistuje dôkaz o tom, že eribulínium-mesilát spôsobuje pľuzgiere alebo podráždenie. V prípade extravazácie má byť liečba symptomatická. Informácie týkajúce sa zaobchádzania s cytotoxickými liekmi, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hematológia

Myelosupresia závisí od dávky a prejavuje sa predovšetkým ako neutropénia (časť 4.8). U všetkých pacientov sa má pred každou dávkou eribulínu sledovať kompletný krvný obraz. Liečba eribulínom sa má začať len u pacientov s hodnotami ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  a počtom krvných doštičiek  $> 100 \times 10^9/l$ .

U  $< 5 \%$  pacientov liečených eribulínom sa vyskytla febrilná neutropénia. Pacienti, u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia, závažná neutropénia alebo trombocytopénia, sa majú liečiť podľa odporúčaní v časti 4.2.

U pacientov s hodnotou alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST)  $> 3 \times$  hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN) bol vyšší výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie. Hoci sú údaje obmedzené, u pacientov s hodnotou bilirubínu  $> 1,5 \times$  ULN je výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie tiež vyšší.

Boli hlásené smrteľné prípady febrilnej neutropénie, neutropenickej sepsy, sepsy a septického šoku.

Závažnú neutropéniu je možné liečiť použitím faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) alebo jeho ekvivalentu podľa uváženia lekára v súlade s príslušnými pokynmi (pozri časť 5.1).

#### Periférna neuropatia

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať kvôli prejavom periférnej motorickej a senzorickej neuropatie. Rozvoj závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje odloženie alebo zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Pacienti s preexistujúcou neuropatiou vyššieho ako 2. stupňa neboli zaradení do klinických štúdií. U pacientov s preexistujúcou neuropatiou 1. alebo 2. stupňa nebola pravdepodobnosť výskytu nových alebo zhoršenia prítomných príznakov väčšia, ako u pacientov, ktorí do štúdie vstúpili bez neuropatie.

#### Predĺženie intervalu QT

V nekontrolovanej otvorenej štúdií, ktorá hodnotila EKG u 26 pacientov, sa na 8. deň pozorovalo predĺženie intervalu QT, ktoré nezáviselo od koncentrácie eribulínu a ktoré sa nepozorovalo na 1. deň. Odporúča sa sledovať EKG, pokiaľ sa liečba začína u pacientov s mestnavým zlyháváním srdca, bradyarytmiami alebo pri súčasnóm užívaní liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT, vrátane antiarytmík Ia. a III. triedy, a s abnormalitami v koncentráciách elektrolytov. Pred začatím liečby HALAVENOM sa má hypokaliémia, hypokalciémia alebo hypomagneziémia korigovať a tieto elektrolyty sa majú počas liečby sledovať. Eribulín sa nemá podávať pacientom s vrodeným syndrómom predĺženia QT intervalu.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje malé množstvo etanolu (alkohol) – menej ako 100 mg na dávku.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Eribulín sa eliminuje predovšetkým (do 70 %) biliárnou exkréciou. Transportný proteín zapojený do tohto procesu nie je známy. Eribulín nie je substrátom prenášačov proteínu rezistencie karcinómu prsníka (*breast cancer resistance protein*; BCRP), organických aniónov (*organic anion transporting proteins*; OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), proteínu spojeného s mnohopočetnou rezistenciou (*multi-drug resistance-associated protein*; MRP2, MRP4) a exportnej pumpy solí žľových kyselín (*bile salt export pump transporters*; BSEP).

Neočakávajú sa žiadne medzilikové interakcie s inhibítormi a induktormi CYP3A4. Ketokonazol, inhibítor CYP3A4 a P glykoproteínu (Pgp), a rifampicín, induktor CYP3A4, neovplyvňujú expozíciu eribulínu (AUC a  $c_{max}$ ).

#### Účinky eribulínu na farmakokinetiku iných liečiv

Údaje *in vitro* ukazujú, že eribulín je mierny inhibítor dôležitého, lieky metabolizujúceho enzýmu CYP3A4. Údaje *in vivo* nie sú k dispozícii. Odporúča sa opatrnosť a sledovanie nežiaducich udalostí pri súčasnóm užívaní látok, ktoré majú úzke terapeutické okno a ktoré sú eliminované predovšetkým metabolizmom prostredníctvom enzýmu CYP3A4 (napr. alfentanil, cyklosporín, ergotamín, fentanyl, pimoqid, chinidín, sirolimus, tacrolimus).

Eribulín v relevantných klinických koncentráciách neinhibuje enzýmy CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 2E1.

V relevantných klinických koncentráciách eribulín neinhiboval aktivitu sprostredkovanú transportérmi BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 a OATP1B3.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití eribulínu u gravidných žien. Eribulín je u potkanov embryotoxický, fetotoxický a teratogénny. HALAVEN sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, ak sa použije, tak len po dôkladnom zvážení potrieb matky a rizika pre plod.

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby sa vyhli otehotneniu v čase, keď užívajú HALAVEN a že musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby HALAVENOM a 7 mesiacov po liečbe.

Muži s partnerkami vo fertilnom veku majú byť poučení, aby počas liečby HALAVENOM zamedzili splodeniu dieťaťa a aby povinne používali účinnú antikoncepciu počas liečby HALAVENOM a 4 mesiace po liečbe.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa eribulín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka alebo mlieka u zvierat. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť, preto sa HALAVEN nesmie používať počas dojčenia (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Testikulárna toxicita sa pozorovala u potkanov a psov (pozri časť 5.3). Pacienti – muži – sa majú pred liečbou poradiť o konzervácii spermií z dôvodu možnej ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby HALAVENOM.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

HALAVEN môže vyvolať nežiaduce reakcie, ako únava a závraty, ktoré môžu viesť k malému alebo miernemu ovplyvneniu schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacientov treba poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ sa cítia unavení alebo pociťujú závrat.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spojené s HALAVENOM sú útlm kostnej drene prejavujúci sa ako neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopénia s pridruženými infekciami. Nové prepuknutie alebo zhoršenie už existujúcej periférnej neuropatie boli tiež hlásené. Gastrointestinálne toxicity prejavujúce sa ako anorexia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha a stomatitída sú medzi hlásenými nežiaducimi účinkami. Iné nežiaduce účinky zahŕňali únavu, alopeciu, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, sepsu a syndróm bolesti svalov a kostí.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Pokiaľ nie je uvedené inak, tabuľka uvádza miery výskytu nežiaducich reakcií pozorovaných u pacientov s karcinómom prsníka a u pacientov so sarkómom mäkkých tkanív, ktorým sa podávala odporúčaná dávka v štúdiách fázy 2 a fázy 3.

Kategórie frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Ak sa vyskytli reakcie 3. alebo 4. stupňa, uvedená je skutočná celková frekvencia reakcií a frekvencia reakcií 3. alebo 4. stupňa (v tabuľke ako G3/4).

| Trieda orgánových systémov                             | Nežiaduce reakcie – všetky stupne                                                                          |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      |                                                       |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                        | Veľmi časté<br>(Frekvencia %)                                                                              | Časté<br>(Frekvencia %)                                                                                                                                                                                   | Menej časté<br>(Frekvencia %)                                                                                                                        | Zriedkavé<br>alebo<br>frekvencia<br>neznáma           |
| <b>Infekcie a nákazy</b>                               |                                                                                                            | Infekcia močových ciest (8,5 %) (G3/4: 0,7 %)<br>Pneumónia (1,6 %) (G3/4: 1,0 %)<br>Orálna kandidóza<br>Orálny herpes<br>Infekcia horných dýchacích ciest<br>Nazofaryngitída<br>Rinitída<br>Herpes zoster | Sepsa (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>a</sup><br>Neutropenická sepsa (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup><br>Septický šok (0,2%) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup> |                                                       |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>             | Neutropénia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %)<br>Leukopénia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %)<br>Anémia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %) | Lymfopénia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %)<br>Febrilná neutropénia (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) <sup>a</sup><br>Trombocytopénia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)                                                                      |                                                                                                                                                      | *Diseminovaná intravaskulárna koagulácia <sup>b</sup> |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                    | Znížená chuť do jedla (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>                                                  | Hypokaliémia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %)<br>Hypomagneziémia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %)<br>Dehydratácia (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup><br>Hyperglykémia<br>Hypofosfatémia<br>Hypokalcémia                         |                                                                                                                                                      |                                                       |
| <b>Psychické poruchy</b>                               |                                                                                                            | Insomnia<br>Depresia                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                      |                                                       |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       | Periférna neuropatia <sup>c</sup> (35,9 %) (G3/4: 7,3 %)<br>Bolesť hlavy (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)            | Dysgeúzia<br>Závrat (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup><br>Hypestézia<br>Letargia<br>Neurotoxická                                                                                                          |                                                                                                                                                      |                                                       |
| <b>Poruchy oka</b>                                     |                                                                                                            | Zvýšená lakrimácia (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup><br>Konjunktivitída                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |                                                       |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                        |                                                                                                            | Vertigo<br>Tinnitus                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                      |                                                       |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>               |                                                                                                            | Tachykardia                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                      |                                                       |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    |                                                                                                            | Nával horúčavy<br>Pľúcna embólia (1,3%) (G3/4: 1,1%) <sup>a</sup>                                                                                                                                         | Trombóza hlbokých žíl                                                                                                                                |                                                       |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> | Dyspnoe (15,2 %) <sup>a</sup> (G3/4: 3,5 %) <sup>a</sup><br>Kašeľ (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup>      | Orofaryngálna bolesť<br>Epistaxa<br>Rinorea                                                                                                                                                               | Intersticiálna choroba pľúc (0,2%) (G3/4: 0,1%)                                                                                                      |                                                       |

| Trieda orgánových systémov                                        | Nežiaduce reakcie – všetky stupne                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                   |                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Veľmi časté<br>(Frekvencia %)                                                                                                                                                          | Časté<br>(Frekvencia %)                                                                                                                                                                                                                                                                         | Menej časté<br>(Frekvencia %)                     | Zriedkavé<br>alebo<br>frekvencia<br>neznáma                                            |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        | Nauzea (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) <sup>d</sup><br>Zápcha (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup><br>Hnačka (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) <sup>d</sup><br>Vracanie (18,1 %) (G3/4: 1,0 %) <sup>d</sup> | Bolesť brucha<br>Stomatitída (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) <sup>d</sup><br>Sucho v ústach<br>Dyspepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) <sup>d</sup><br>Gastroezofagálna refluxná choroba<br>Distenzia brucha                                                                                                     | Vredy v ústach<br>Pankreatitída                   |                                                                                        |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                            |                                                                                                                                                                                        | Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) <sup>d</sup><br>Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) <sup>d</sup><br>Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) <sup>d</sup><br>Hyperbilirubinémia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup> | Hepatotoxicita (0,8 %) (G3/4: 0,6 %) <sup>d</sup> |                                                                                        |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          | Alopécia                                                                                                                                                                               | Vyrážka (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup><br>Pruritus (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup><br>Porucha nechťov<br>Nočné potenie<br>Suchá koža<br>Erytém<br>Hyperhidróza<br>Palmárno plantárna erytrodysestézia (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup>                                                 | Angioedém                                         | <sup>**</sup> Stevensov-Johnsonov syndróm / toxická epidermálna nekrolýza <sup>b</sup> |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> | Artralgia a myalgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) <sup>d</sup><br>Bolesť chrbta (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) <sup>d</sup><br>Bolesť v končatinách (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>               | Bolesť kostí (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) <sup>d</sup><br>Svalové spazmy (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup><br>Bolesť svalov a kostí<br>Bolesť svalov a kostí hrudníka<br>Svalová slabosť                                                                                                              |                                                   |                                                                                        |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |                                                                                                                                                                                        | Dyzúria                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Hematúria<br>Proteinúria<br>Renálne zlyhanie      |                                                                                        |

| Trieda orgánových systémov                        | Nežiaduce reakcie – všetky stupne                                                      |                                                                                                                                                   |                               |                                             |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                   | Veľmi časté<br>(Frekvencia %)                                                          | Časté<br>(Frekvencia %)                                                                                                                           | Menej časté<br>(Frekvencia %) | Zriedkavé<br>alebo<br>frekvencia<br>neznáma |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> | Vyčerpanosť/Asténi<br>a (53,2 %) (G3/4:<br>7,7 %)<br>Pyrexia (21,8 %)<br>(G3/4: 0,7 %) | Zápal sliznice (6,4 %)<br>(G3/4: 0,9 %) <sup>d</sup><br>Periférny edém<br>Bolesť<br>Zimnica<br>Bolesť na hrudníku<br>Ochorenie podobné<br>chrípke |                               |                                             |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>           | Zníženie hmotnosti<br>(11,4 %) (G3/4:<br>0,4 %) <sup>d</sup>                           |                                                                                                                                                   |                               |                                             |

<sup>a</sup> Zahŕňa udalosti 5. stupňa.

<sup>b</sup> Zo spontánneho hlásenia

<sup>c</sup> Zahŕňa uprednostňované výrazy periférnej neuropatie, periférnej motorickej neuropatie, polyneuropatie, parestézie, periférnej senzorickej neuropatie, periférnej senzomotorickej neuropatie a demyelinizačnej polyneuropatie.

<sup>d</sup> Žiadne udalosti 4. stupňa.

\* Zriedkavé

\*\* Frekvencia neznáma

Celkovo možno povedať, že bezpečnostný profil u pacientov s karcinómom prsníka a u pacientov so sarkómom mäkkých tkanív bol podobný.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### Neutropénia

Pozorovaná neutropénia bola reverzibilná a nebola kumulatívna; priemerný čas do dosiahnutia maxima neutropénie bol 13 dní a priemerný čas do úpravy závažnej neutropénie ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) bol 8 dní.

Počty neutrofilov  $< 0,5 \times 10^9/l$ , ktoré pretrvávali dlhšie ako 7 dní, sa vyskytovali u 13 % pacientov s karcinómom prsníka liečených eribulínom v štúdiu EMBRACE.

Neutropénia bola hlásená ako nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (*treatment emergent adverse event*, TEAE) u 151/404 (37,4 % pre všetky stupne) v populácii so sarkómom, v porovnaní s 902/1559 (57,9 % pre všetky stupne) v populácii s karcinómom prsníka. Zlúčené frekvencie zoskupených TEAE a laboratórnych abnormalít neutrofilov boli 307/404 (76,0 %) a 1314/1559 (84,3 %), v uvedenom poradí. Medián trvania liečby bol 12,0 týždňov u pacientov so sarkómom a 15,9 týždňov u pacientov s karcinómom prsníka.

Boli hlásené smrteľné prípady febrilnej neutropénie, neutropenickej sepsy, sepsy a septického šoku. Z 1963 pacientov s karcinómom prsníka a sarkómom mäkkých tkanív, ktorí dostávali eribulín v klinických štúdiách v odporúčanej dávke, sa vyskytli jedna fatálna udalosť neutropenickej sepsy (0,1 %) a jedna fatálna udalosť febrilnej neutropénie (0,1 %). Okrem toho sa vyskytli 3 fatálne udalosti sepsy (0,2 %) a jedna fatálna udalosť septického šoku (0,1 %).

Závažnú neutropéniu je možné liečiť použitím G-CSF alebo jeho ekvivalentu podľa uváženia lekára v súlade príslušnými pokynmi. 18 % a 13 % pacientov, ktorí boli liečení eribulínom, dostávalo G-CSF v dvoch štúdiách fázy 3 s karcinómom prsníka (Štúdie 305 a 301, v uvedenom poradí). V štúdiu fázy 3 so sarkómom (štúdia 309), dostalo G-CSF 26 % pacientov liečených eribulínom.

Neutropénia mala za následok prerušenie liečby u  $< 1$  % pacientov liečených eribulínom.

##### Diseminovaná intravaskulárna koagulácia

Zaznamenali sa prípady diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, zvyčajne v súvislosti s neutropéniou a/alebo sepsou.

### Periférna neuropatia

U 1559 pacientov s karcinómom prsníka bola najčastejšia nežiaduca reakcia, ktorá mala za následok prerušenie liečby eribulínom, periférna neuropatia (3,4 %). Medián času do periférnej neuropatie 2. stupňa bol 12,6 týždňov (po 4 cykloch). Zo 404 pacientov so sarkómom liečbu eribulínom prerušili 2 pacienti v dôsledku periférnej neuropatie. Medián doby do vzniku 2. stupňa periférnej neuropatie bol 18,4 týždňa.

Rozvoj periférnej neuropatie 3. alebo 4. stupňa sa vyskytoval u 7,4 % pacientov s karcinómom prsníka a 3,5 % u pacientov so sarkómom. V klinických štúdiách sa u pacientov s preexistujúcou neuropatiou rozvinuli nové alebo zhoršujúce sa symptómy s rovnakou pravdepodobnosťou ako u pacientov, ktorí boli do štúdie zaradení bez ochorenia.

U pacientov s karcinómom prsníka s preexistujúcou periférnou neuropatiou 1. alebo 2. stupňa bola frekvencia periférnej neuropatie 3. stupňa zapríčinennej liečbou 14 %.

### Hepatotoxicita

U niektorých pacientov s normálnymi/abnormálnymi hladinami pečeňových enzýmov pred liečbou eribulínom, boli hlásené zvýšené hladiny pečeňových enzýmov pri začatí liečby eribulínom. Zdá sa, že takéto zvýšenie sa objavilo v skorom štádiu pri liečbe eribulínom v cykle 1-2 u väčšiny pacientov a zatiaľ čo sa považovalo za pravdepodobné, že ide o fenomén adaptácie pečene pri liečbe eribulínom a nie znak významnej toxicity pečene, hepatotoxicita bola tiež hlásená.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

Z 1559 pacientov s karcinómom prsníka liečených odporúčanou dávkou eribulínu bolo 283 pacientov (18,2 %) vo veku  $\geq 65$  rokov. V populácii 404 pacientov so sarkómom 90 pacientov (22,3 %) liečených eribulínom bolo vo veku  $\geq 65$  rokov. Profil bezpečnosti eribulínu u starších pacientov (vo veku  $\geq 65$  rokov) bol podobný ako u pacientov vo veku  $< 65$  rokov okrem celkovej slabosti/únavy, ktoré preukázali rastúci trend s vekom. U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s ALT alebo AST  $> 3 \times$  ULN bol vyšší výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie. Hoci sú údaje obmedzené, u pacientov s hladinou bilirubínu  $> 1,5 \times$  ULN je výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie tiež vyšší (pozri tiež časti 4.2 a 5.2).

#### Pediatrická populácia

Uskutočnili sa tri otvorené štúdie, štúdia 113, 213 a 223, zahŕňajúce pediatrických pacientov s refraktérnymi alebo rekurentnými solídnyimi nádormi a lymfómami, vynímajúc nádory centrálneho nervového systému (CNS) (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť monoterapie eribulínom bola hodnotená u 43 pediatrických pacientov, ktorí dostávali až do  $1,58 \text{ mg/m}^2$  v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu (štúdie 113 a 223). Takisto bola hodnotená bezpečnosť eribulínu v kombinácii s irinotekánom, a to u 40 pediatrických pacientov, ktorí dostávali  $1,23 \text{ mg/m}^2$  eribulínu v 1. a 8. deň a 20 alebo  $40 \text{ mg/m}^2$  irinotekánu v 1. až 5. deň 21-dňového cyklu, alebo 100 alebo  $125 \text{ mg/m}^2$  irinotekánu v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu (štúdia 213).

V štúdiu 113 (fáza 1) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v súvislosti s liekom znížený počet bielych krviniek, znížený počet lymfocytov, anémia a znížený počet neutrofilov.

V štúdiu 213 (fáza 1/2) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v súvislosti s liekom neutropénia (fáza 1) a hnačka a znížený počet neutrofilov (fáza 2).

V štúdiu 223 (fáza 2) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v súvislosti s liekom znížený počet neutrofilov, anémia a znížený počet bielych krviniek.

Bezpečnostný profil eribulínu ako monoterapie alebo v kombinácii s irinotekánium-chloridom u tejto pediatrickej populácie bol konzistentný so známym bezpečnostným profilom oboch hodnotených liekov u dospelých populácií.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

V jednom prípade predávkovania sa pacientovi nedopatrením podalo 7,6 mg eribulínu (približne 4-násobok plánovanej dávky) a následne sa u neho vyvinula reakcia z precitlivenosti (3. stupňa) na 3. deň a neutropénia (3. stupňa) na 7. deň. Obidve nežiaduce reakcie ustúpili pri použití podpornej starostlivosti.

Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní eribulínom. V prípade predávkovania je potrebné pacienta dôkladne sledovať. Liečba predávkovania má zahŕňať podporné medicínske intervencie na liečbu prítomných klinických prejavov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, ATC kód: L01XX41

Eribulínium-mesilát je inhibítor dynamiky mikrotubulov, ktorý patrí do halichondrínovej skupiny cytostatík. Je štrukturálne zjednodušeným syntetickým analógom halichondrínu B, prírodného produktu izolovaného z morskej huby *Halichondria okadaei*.

Eribulín inhibuje rastovú fázu mikrotubulov bez ovplyvnenia fázy skracovania a izoluje tubulín do neproduktívnych agregátov. Eribulín vykazuje svoje účinky prostredníctvom antimitotického mechanizmu zasahujúceho tubulín, ktorý vedie k blokáde G<sub>2</sub>/M-cyklu bunky, narušeniu mitotických deliacich vretienok a nakoniec k apoptickému odumretiu bunky po dlhotrvajúcej ireverzibilnej mitotickej blokáde.

### Klinická účinnosť

#### Karcinóm prsníka

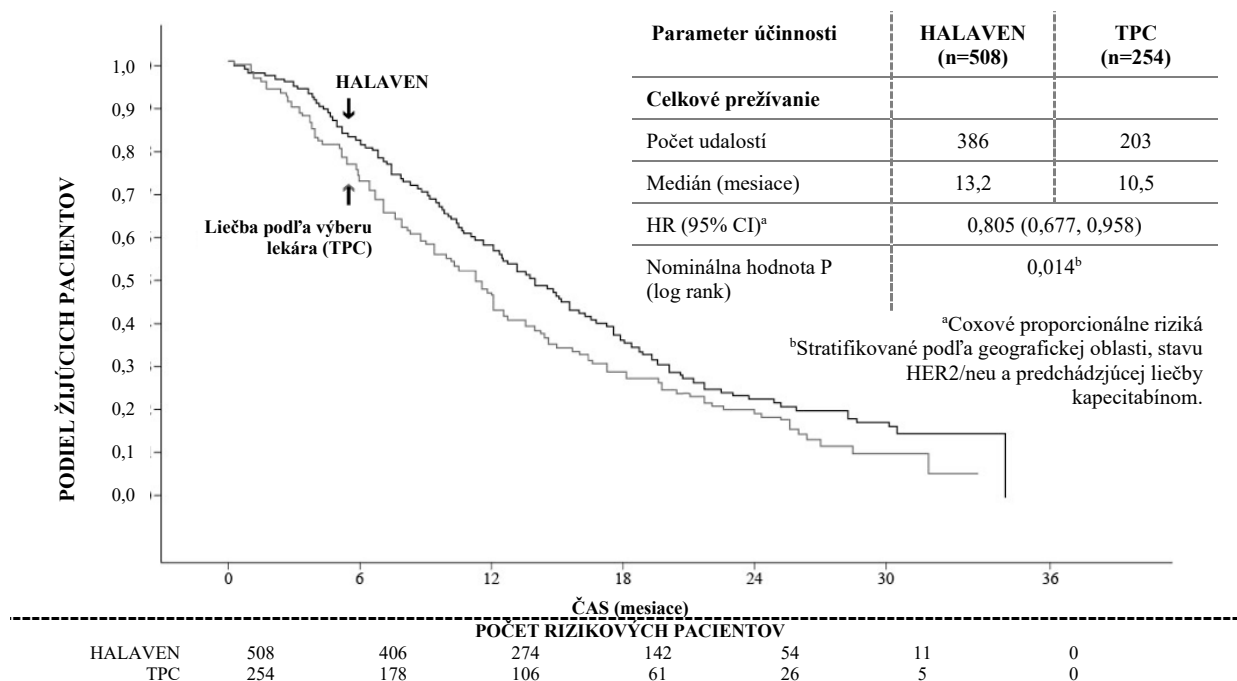
Účinnosť HALAVENU pri karcinóme prsníka je primárne podporená dvomi randomizovanými porovnávacími štúdiami fázy 3.

V pivotnej štúdii (štúdia 305) fázy 3, EMBRACE, malo 762 pacientov lokálne rekurentný alebo metastázujúci karcinóm prsníka a predtým absolvovali minimálne dva a maximálne päť chemoterapeutických režimov, vrátane antracyklínu a taxánu (pokiaľ neboli kontraindikované). U pacientov musela nastať progresia v priebehu 6 mesiacov od svojho posledného chemoterapeutického režimu. HER 2 stav pacientov bol: 16,1 % pozitívnych, 74,2 % negatívnych a 9,7 % neznámych, zatiaľ čo 18,9 % pacientov bolo trojnásobne negatívnych. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a podával sa im buď HALAVEN alebo liečba podľa výberu lekára (treatment of physician's choice, TPC), ktorá pozostávala z 97 % chemoterapie (26 % vinorelbín, 18 % gemcitabín, 18 % kapecitabín, 16 % taxán, 9 % antracyklín, 10 % iná chemoterapia) alebo 3 % hormonálnej liečby.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľový ukazovateľ s výsledkom celkového prežívania (overall survival, OS), ktorý bol štatisticky významne lepší v skupine s eribulínom v porovnaní s TPC v prípade 55 % udalostí.

Tento výsledok bol potvrdený aktualizovanou analýzou celkového prežívania v prípade 77 % udalostí.

## Štúdia 305 - Aktualizované údaje celkového prežívania (ITT populácia)



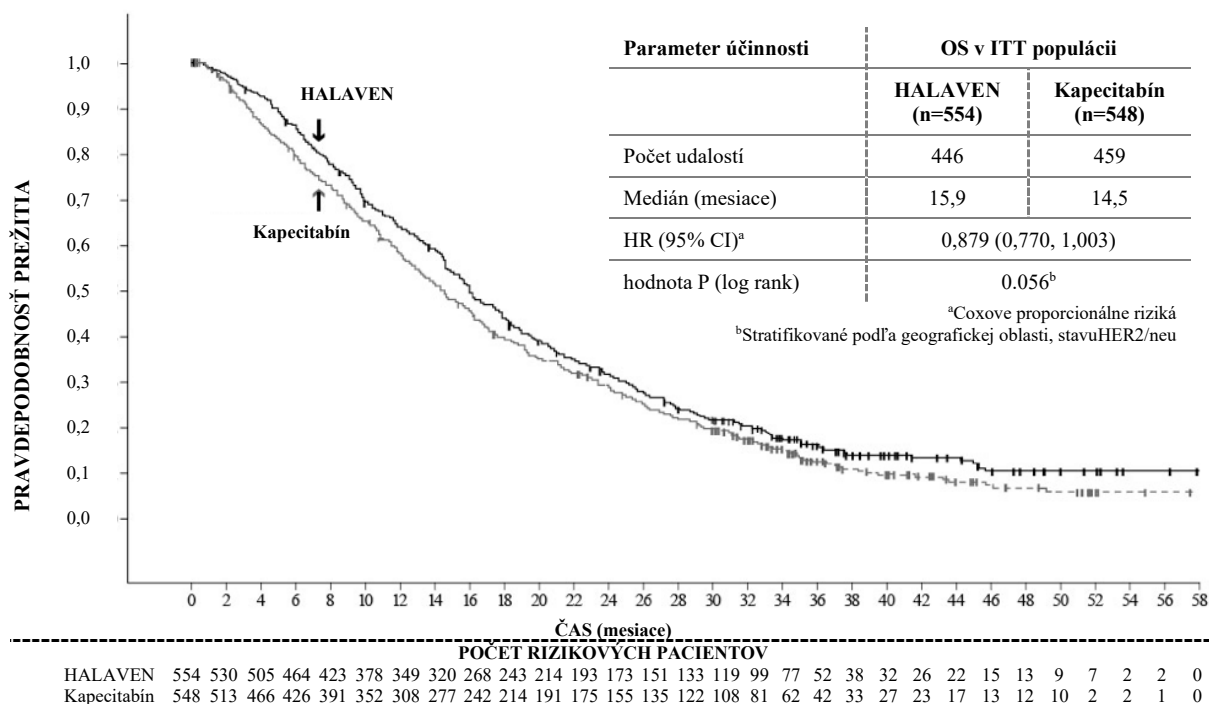
Podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bol medián prežívania bez progresie (progression free survival, PFS) 3,7 mesiacov pre eribulín v porovnaní s 2,2 mesiacmi v skupine s TPC (HR 0,865, 95 % CI: 0,714, 1,048,  $p=0,137$ ). U pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou bola miera objektívnej odpovede podľa kritérií RECIST 12,2 % (95 % CI: 9,4 %, 15,5 %) podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa pre skupinu s eribulínom v porovnaní s 4,7 % (95 % CI: 2,3 %, 8,4 %) pre skupinu s TPC.

Pozitívny účinok na OS sa pozoroval u oboch skupín pacientov – skupine refraktérnej voči taxánu a nerefraktérnej skupine. Pri aktualizácii OS bol HR pre eribulín oproti TPC 0,90 (95 % CI: 0,71; 1,14) v prospech eribulínu u pacientov refraktérnych voči taxánu a 0,73 (95 % CI: 0,56; 0,96) u pacientov nerefraktérnych voči taxánu.

Pozitívny účinok na OS sa pozoroval u oboch skupín pacientov – skupine bez predchádzajúcej liečby kapecitabínom a skupine s predchádzajúcou liečbou kapecitabínom. Aktualizovaná analýza OS preukázala prínos v prežívaní pre skupinu s eribulínom v porovnaní s TPC aj u pacientov s predchádzajúcou liečbou kapecitabínom s HR 0,787 (95 % CI: 0,645; 0,961), aj u pacientov bez predchádzajúcej liečby kapecitabínom so zodpovedajúcim HR 0,865 (95 % CI: 0,606; 1,233).

Druhá štúdia fázy 3 v skoršej línii liečby metastatického karcinómu prsníka, štúdia 301, bola otvorená, randomizovaná štúdia u pacientov ( $n=1102$ ) s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka na preskúmanie účinnosti monoterapie HALAVENOM v porovnaní s monoterapiou kapecitabínom, pričom OS a PFS boli ko-primárnymi cieľovými ukazovateľmi. Pacienti predtým absolvovali až maximálne tri predchádzajúce chemoterapeutické režimy - vrátane antracyklínu a taxánu, a maximálne dva na pokročilé ochorenie - s percentom zastúpenia: pacienti, ktorí neabsolvovali predošlý chemoterapeutický režim - 20,0 %; pacienti, ktorí absolvovali 1 predošlý chemoterapeutický režim - 52,0 % a pacienti, ktorí absolvovali 2 predošlé chemoterapeutické režimy - 27,2 % - liečby metastatického karcinómu prsníka. HER2 stav pacientov bol: 15,3 % pozitívnych, 68,5 % negatívnych a 16,2 % neznámych, zatiaľ čo 25,8 % bolo trojnásobne negatívnych.

## Štúdia 301 – Celkové prežívanie (ITT populácia)



Prežívanie bez progresie podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bolo podobné medzi eribulínom a kapecitabínom s mediánom 4,1 mesiacov vs 4,2 mesiacov (HR 1,08; [95 % CI: 0,932, 1,250]). Miera objektívnej odpovede podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bola tiež podobná medzi eribulínom a kapecitabínom; 11,0 % (95 % CI: 8,5, 13,9) v skupine s eribulínom a 11,5 % (95 % CI: 8,9, 14,5) v skupine s kapecitabínom.

Celkové prežívanie u HER2 negatívnych pacientov a HER2 pozitívnych pacientov v skupine s eribulínom a v kontrolnej skupine štúdie 305 a štúdie 301 je uvedené nižšie:

| Parameter účinnosti  | Štúdia 305 Aktualizované údaje celkového prežívania ITT populácie |               |                      |              |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|--------------|
|                      | HER2 negatívni                                                    |               | HER2 pozitívni       |              |
|                      | HALAVEN (n = 373)                                                 | TPC (n = 192) | HALAVEN (n = 83)     | TPC (n = 40) |
| Počet udalostí       | 285                                                               | 151           | 66                   | 37           |
| Medián (mesiace)     | 13,4                                                              | 10,5          | 11,8                 | 8,9          |
| HR (95 % CI)         | 0,849 (0,695; 1,036)                                              |               | 0,594 (0,389; 0,907) |              |
| hodnota p (log rank) | 0,106                                                             |               | 0,015                |              |

| Parameter účinnosti  | Štúdia 301 Údaje celkového prežívania ITT populácie |                       |                      |                      |
|----------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
|                      | HER2 negatívni                                      |                       | HER2 pozitívni       |                      |
|                      | HALAVEN (n = 375)                                   | Kapecitabín (n = 380) | HALAVEN (n = 86)     | Kapecitabín (n = 83) |
| Počet udalostí       | 296                                                 | 316                   | 73                   | 73                   |
| Medián (mesiace)     | 15,9                                                | 13,5                  | 14,3                 | 17,1                 |
| HR (95 % CI)         | 0,838 (0,715; 0,983)                                |                       | 0,965 (0,688; 1,355) |                      |
| hodnota p (log rank) | 0,030                                               |                       | 0,837                |                      |

Poznámka: Súbežná anti-HER2 liečba nebola zahrnutá v štúdiu 305 a štúdiu 301.

## Liposarkóm

Údaje o účinnosti eribulínu pri liposarkóme podporuje pivotná štúdia fázy 3 u pacientov so sarkómom (štúdia 309). Pacienti v tejto štúdiu (n = 452) mali lokálne recidivujúci, neoperovateľný a/alebo metastatický sarkóm mäkkých tkanív a to jeden z dvoch podtypov - leiomyosarkóm alebo liposarkóm.

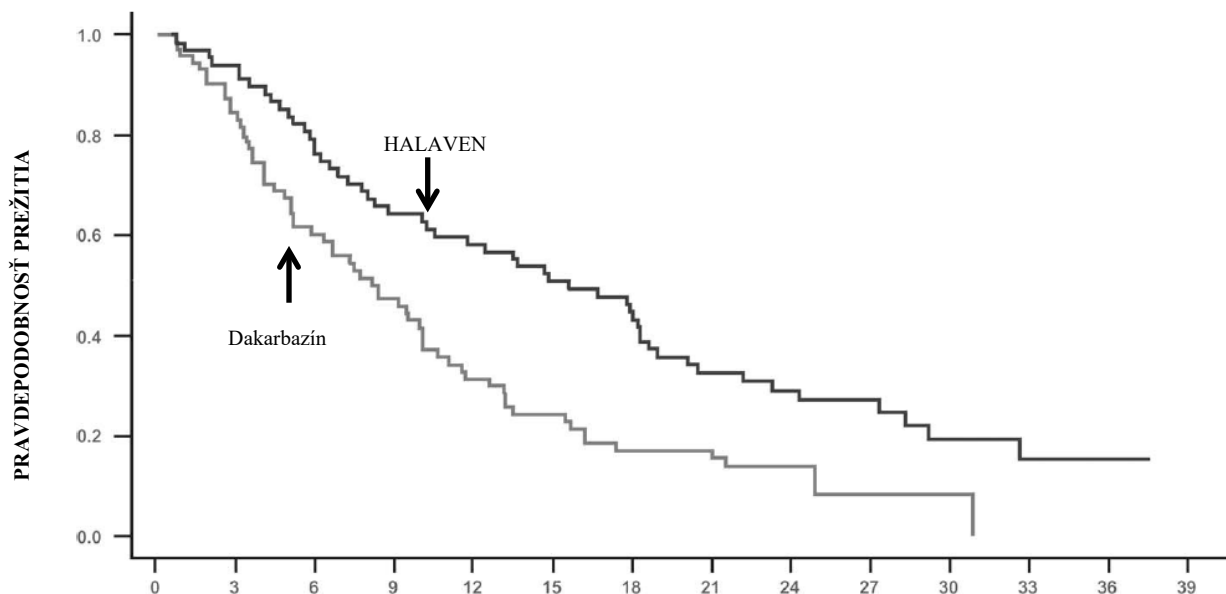
Pacienti predtým dostávali najmenej dva chemoterapeutické režimy, z ktorých jeden musel byť antracyklínový (pokiaľ nebol kontraindikovaný).

Pacienti museli mať progresiu ochorenia v období 6 mesiacov od posledného chemoterapeutického režimu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1, na liečbu buď eribulínom 1,23 mg/m<sup>2</sup> v dňoch 1 a 8 v 21 dennom cykle alebo dakarbazínom 850 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup> alebo 1200 mg/m<sup>2</sup> (dávky stanovené skúšajúcim pred randomizáciou) každých 21 dní.

V štúdií 309 sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie v OS (overall survival, celkové prežívanie) u pacientov randomizovaných do skupiny eribulínu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Toto sa prejavilo v mediáne OS ako zlepšenie o dva mesiace (13,5 mesiacov u pacientov liečených eribulínom oproti 11,5 mesiacom u pacientov liečených dakarbazínom). V prežívaní bez progresie ochorenia alebo celkovej miere odpovede medzi liečebnými skupinami nebol v celkovej populácii žiadny významný rozdiel.

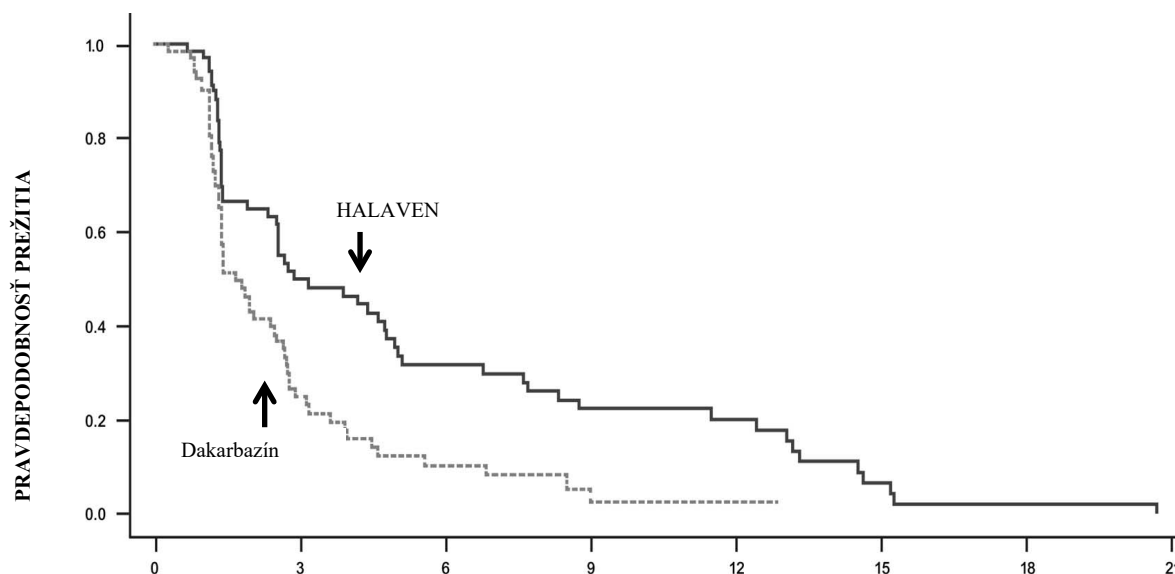
Liečebné účinky eribulínu boli obmedzené na pacientov s liposarkómom (45 % dediferencovaných, 37 % myxoidných / s okrúhlymi bunkami a 18 % pleomorfných v štúdií 309) na základe vopred plánovanej analýzy podskupín OS a PFS. Nezistil sa žiadny rozdiel v účinnosti medzi eribulínom a dakarbazínom u pacientov s pokročilým alebo metastatickým leiomyosarkómom.

## Štúdia 309 – Celkové prežívanie v podskupine s liposarkómom



|            | ČAS (mesiace)               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|------------|-----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
|            | POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV: |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
| HALAVEN    | 71                          | 63 | 51 | 43 | 39 | 34 | 30 | 20 | 15 | 12 | 7 | 4 | 2 | 0 |
| Dakarbazín | 72                          | 59 | 42 | 33 | 22 | 17 | 12 | 11 | 6  | 3  | 2 | 0 | 0 | 0 |

## Štúdia 309 – Prežívanie bez progresie v podskupine s liposarkómom



|            | ČAS (mesiace)               |    |    |    |   |   |   |   |
|------------|-----------------------------|----|----|----|---|---|---|---|
|            | POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV: |    |    |    |   |   |   |   |
| HALAVEN    | 71                          | 28 | 17 | 12 | 9 | 3 | 1 | 0 |
| Dakarbazín | 72                          | 15 | 5  | 2  | 1 | 0 | 0 | 0 |

## Pediatrická populácia

### Karcinóm prsníka

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s eribulínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre indikáciu karcinómu prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

### *Sarkóm mäkkých tkanív*

Účinnosť eribulínu bola hodnotená, ale nebola stanovená v rámci troch otvorených štúdií:

Štúdia 113 bola otvorená, multicentrická štúdia fázy 1 na zistenie dávky, v ktorej sa hodnotil eribulín u pediatrických pacientov s refraktérnymi alebo rekurentnými solídnymi nádormi a lymfómami, vynímajúc nádory CNS. Celkovo bolo zaradených a liečených 22 pediatrických pacientov (vekový rozsah: 3 až 17 rokov). Pacientom bol eribulín podávaný intravenózne v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu v troch úrovniach dávky (0,97; 1,23 a 1,58 mg/m<sup>2</sup>). Maximálna tolerovaná dávka (maximum tolerated dose, MTD)/odporúčaná dávka v rámci fázy 2 (recommended Phase 2 dose, RP2D) eribulínu bola stanovená ako 1,23 mg/m<sup>2</sup> v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu.

Štúdia 223 bola otvorená, multicentrická štúdia fázy 2, v ktorej sa hodnotili bezpečnosť a predbežná aktivita eribulínu u pediatrických pacientov s refraktérnym alebo rekurentným rhabdomyosarkómom (RMS), nerhabdomyosarkómovým nádorom mäkkých tkanív (non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma, NRSTS) alebo Ewingovým sarkómom (EWS). Zaradených bolo dvadsaťjeden pediatrických pacientov (vekový rozsah: 2 až 17 rokov), ktorí boli liečení eribulínom v dávke 1,23 mg/m<sup>2</sup> podaným intravenózne v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu (RP2D zo štúdie 113). Žiadny z pacientov nedosiahol potvrdenú čiastočnú odpoveď (partial response, PR) ani úplnú odpoveď (complete response, CR).

Štúdia 213 bola otvorená, multicentrická štúdia fázy 1/2 na posúdenie bezpečnosti a účinnosti eribulínu v kombinácii s irinotekánium-chloridom u pediatrických pacientov s relapsujúcimi/refraktérnymi solídnymi nádormi a lymfómami, vynímajúc nádory CNS (fáza 1), a na hodnotenie účinnosti kombinovanej liečby u pediatrických pacientov s relapsujúcim/refraktérnym RMS, NRSTS a EWS (fáza 2). V rámci tejto štúdie bolo zaradených a liečených celkovo 40 pediatrických pacientov. V rámci fázy 1 bolo zaradených a liečených 13 pediatrických pacientov (vekový rozsah: 4 až 17 rokov), pričom dávka RP2D bola stanovená ako 1,23 mg/m<sup>2</sup> eribulínu v 1. a 8. deň so 40 mg/m<sup>2</sup> irinotekánium-chloridu v 1. až 5. deň 21-dňového cyklu.

V rámci fázy 2 bolo zaradených 27 pediatrických pacientov (vekový rozsah: 4 až 17 rokov), ktorí boli liečení RP2D. U troch pacientov bola potvrdená PR (1 pacient v každej kohorte histológie RMS, NRSTS a EWS). Miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) bola 11,1 %.

V týchto troch štúdiách s pediatrickými pacientmi neboli pozorované žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti (pozri časť 4.8), avšak z dôvodu malej populácie pacientov nie je možné vyvodiť žiadne jednoznačné závery.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Distribúcia

Farmakokinetika eribulínu sa vyznačuje rýchlou distribučnou fázou, po ktorej nasleduje predĺžená eliminačná fáza s priemerným terminálnym polčasom približne 40 hodín. Má veľký distribučný objem (priemerná hodnota v rozmedzí 43 až 114 l/m<sup>2</sup>).

Eribulín sa slabo viaže na plazmatické proteíny. Väzba eribulínu na plazmatické proteíny (100 - 1 000 ng/ml) sa v ľudskej plazme pohybuje v rozmedzí od 49 % do 65 %.

### Biotransformácia

Po podaní <sup>14</sup>C-eribulínu pacientom bol hlavnou cirkulujúcou formou v plazme nezmenený eribulín. Koncentrácie metabolitu predstavovali < 0,6 % materskej zlúčeniny, čo potvrdzuje, že u ľudí neexistujú žiadne hlavné metabolity eribulínu.

## Eliminácia

Eribulín má nízky klírens (priemerná hodnota v rozmedzí 1,16 až 2,42 l/h/m<sup>2</sup>). Nepozorovala sa žiadna významná kumulácia eribulínu pri podávaní jedenkrát týždenne. Farmakokinetické vlastnosti nie sú v rozmedzí dávok eribulínu 0,22 až 3,53 mg/m<sup>2</sup> závislé od dávky ani od času.

Eribulín sa eliminuje predovšetkým biliárnou exkréciou. Transportný proteín zapojený do vylučovania nie je v súčasnosti známy. Predklinické štúdie *in vitro* naznačujú, že sa eribulín transportuje prostredníctvom Pgp. Ukázalo sa však, že v klinicky relevantných koncentráciách nie je eribulín inhibítorom Pgp *in vitro*. Navyše, *in vivo*, súbežné podávanie ketokonazolu, inhibítora Pgp, nemá žiadny vplyv na expozíciu eribulínu (AUC a C<sub>max</sub>). *In vitro* štúdie tiež naznačujú, že eribulín nie je substrátom pre organický transportér kationov 1 (organic cation transporter 1, OCT1).

Po podaní <sup>14</sup>C-eribulínu pacientom sa približne 82 % dávky eliminuje stolicou a 9 % močom, čo naznačuje, že renálny klírens nie je významnou cestou eliminácie eribulínu.

Nezmenený eribulín predstavuje väčšinu celkovej rádioaktivity v stolici a v moči.

## Porucha funkcie pečene

Štúdia hodnotila farmakokinetiku eribulínu u pacientov s miernou (trieda A Childovho-Pughovho skóre; n = 7) a stredne závažnou (trieda B Childovho-Pughovho skóre; n = 4) poruchou funkcie pečene z dôvodu pečeňových metastáz. V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (n = 6) sa expozícia eribulínu zvýšila 1,8-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a 3-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Podávanie HALAVENU v dávke 0,97 mg/m<sup>2</sup> pacientom s miernou poruchou funkcie pečene a v dávke 0,62 mg/m<sup>2</sup> pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene malo za následok o niečo vyššiu expozíciu eribulínu ako pri dávke 1,23 mg/m<sup>2</sup> pacientom s normálnou funkciou pečene. HALAVEN sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C Childovho-Pughovho skóre). U pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu cirhózy sa neuskutočnila žiadna štúdia. Odporúčané dávkovanie, pozri časť 4.2.

## Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovala zvýšená expozícia enbulínu s vysokou inter-individuálnou variabilitou. Farmakokinetika enbulínu sa hodnotila v klinickej štúdii fázy 1 u pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu: ≥ 80 ml/min; n=6), so stredne závažnou (30-50 ml/min; n=7) alebo závažnou (15-<30 ml/min; n=6) poruchou funkcie obličiek. Klírens kreatinínu sa odhadoval podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca.

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovala 1,5 krát (90% CI: 0,9-2,5) vyššia AUC<sub>(0-inf)</sub> normalizovaná k dávke. Odporúčané dávkovanie, pozri časť 4.2.

## Pediatrická populácia

Plazmatické koncentrácie eribulínu boli zhromaždené od 83 pediatrických pacientov (vekový rozsah: 2 až 17 rokov) s refraktérnymi/relapsujúcimi a rekurentnými solídnymi nádormi a lymfómami, ktorí dostávali eribulín v štúdiách 113, 213 a 223. Farmakokinetika (pharmacokinetics, PK) eribulínu u pediatrických pacientov bola porovnateľná s farmakokinetikou u dospelých pacientov s STS a u pacientov s inými typmi nádoru. Expozícia eribulínu u pediatrických pacientov bola podobná expozícii u dospelých pacientov. Súbežné podávanie irinotekánu nemalo žiadny vplyv na PK eribulínu u pediatrických pacientov s refraktérnymi/relapsujúcimi a rekurentnými solídnymi nádormi.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Eribulín nebol mutagénny v bakteriálnom teste reverzných mutácií *in vitro* (Amesov test). Eribulín bol pozitívny v teste mutagenézy na myšiacich lymfómoch a bol klastogénny v mikronukleovom teste *in vivo* u potkanov.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s eribulínom.

Štúdia fertility s eribulínom sa neuskutočnila, avšak na základe predklinických zistení v štúdiách s opakovanou dávkou, kde sa zistila testikulárna toxicita u potkanov (hypocelularita seminiformného epitelu s hypospermioou/aspermioou) aj u psov, sa dá usudzovať, že fertilita u mužov sa môže liečbou eribulínom narušiť. Štúdia embryofetálneho vývoja u potkanov potvrdila vývojovú toxicitu a teratogénny potenciál eribulínu. Gravidné potkany boli liečené eribulíniom-mesilátom zodpovedajúcim 0,009; 0,027; 0,088 a 0,133 mg/kg eribulínu v 8., 10. a 12. dni gestácie. Pri dávkach  $\geq 0,088$  mg/kg sa pozorovalo zvýšenie počtu resorpcií závislých od dávky a zníženie hmotnosti plodu, a pri dávke 0,133 mg/kg sa zaznamenal zvýšený výskyt malformácií (chýbajúca dolná čeľusť, jazyk, žalúdok a slezina).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

bezvodý etanol  
voda na injekcie  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
hydroxid sodný (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorené injekčné liekovky

5 roky.

#### Čas použiteľnosti otvorenej injekčnej liekovky

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní zodpovedá používateľ, pričom za bežných okolností sa nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní HALAVENU vo forme nezriedeného roztoku v injekčnej striekačke bola preukázaná po dobu najviac 4 hodiny pri 15-25 °C a okolitom osvetlení, alebo najviac 24 hodín pri 2 °C - 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní HALAVENU vo forme zriedeného roztoku (0,018 mg/ml až 0,18 mg/ml eribulínu v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)) bola preukázaná po dobu najviac 72 hodín pri 2 °C - 8 °C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení alebo riedení lieku, pozri časť 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

5 ml sklenená injekčná liekovka zo skla typu I s butylovou gumovou zátkou potiahnutou teflónom a vyklápacím hliníkovým tesnením, obsahujúca 2 ml roztoku.

Veľkosti balenia sú škatule s 1 alebo 6 injekčnými liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

HALAVEN je cytotoxický liek proti rakovine a rovnako ako pri iných toxických zlúčeninách, aj tu platí, že pri zaobchádzaní s ním je potrebná opatrnosť. Odporúča sa používať rukavice, okuliare a ochranný odev. Ak dôjde ku kontaktu kože s roztokom, má sa okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak dôjde ku kontaktu so sliznicami, sliznice sa majú dôkladne vypláchnuť vodou. HALAVEN má pripravovať a podávať len personál primerane vyškolený na zaobchádzanie s cytotoxickými látkami. Gravidné ženy nemajú manipulovať s HALAVENOM.

Použitím aseptickkej techniky sa môže HALAVEN riediť až v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Po podaní sa odporúča prepláchnutie intravenózne linky injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zaručilo podanie kompletnej dávky. Nesmie sa miešať s inými liekmi a nemá sa riediť 5 % infúznym roztokom glukózy.

Ak pri podávaní lieku používate hrot, riaďte sa pokynmi od výrobcu pomôcky. Injekčné liekovky HALAVEN majú 13 mm zátku. Zvolená pomôcka musí byť kompatibilná s malými zátkami injekčných liekoviek.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/678/001-002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. marec 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. November 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

Vonkajšia škatuľa 2 ml injekčná liekovka

**1. NÁZOV LIEKU**

HALAVEN 0,44 mg/ml injekčný roztok  
eribulín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje množstvo eribulínium-mesilátu zodpovedajúce 0,88 mg eribulínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Bezvodý etanol, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný  
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka s objemom 2 ml  
6 injekčných liekoviek s objemom 2 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Intravenózne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

CYTOTOXICKÝ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/678/001 1 injekčná liekovka  
EU/1/11/678/002 6 injekčných liekoviek

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE****2 ml injekčná liekovka****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

HALAVEN 0,44 mg/ml injekcia  
eribulín  
i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA****3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

Obsahuje 0,88 mg eribulínu v 2 ml.

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **HALAVEN 0,44 mg/ml injekčný roztok eribulín**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je HALAVEN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete HALAVEN
3. Ako používať HALAVEN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať HALAVEN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je HALAVEN a na čo sa používa**

HALAVEN obsahuje liečivo eribulín a je liek proti rakovine, ktorý pôsobí tak, že zastavuje rast a šírenie rakovinových buniek.

Používa sa u dospelých na liečbu lokálne pokročilej alebo metastázujúcej rakoviny prsníka (t.j. rakovina prsníka, ktorá sa rozšírila ďalej z pôvodného nádoru), a to v prípade, keď sa vyskúšala minimálne jedna iná liečba, ktorá však prestala účinkovať.

Tiež sa používa u dospelých pri pokročilom alebo metastatickom liposarkóme (druhu rakoviny, ktorá vzniká z tukového tkaniva), keď sa predchádzajúca terapia vyskúšala, ale stratila účinok.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete HALAVEN**

##### **Nepoužívajte HALAVEN:**

- ak ste alergický na eribulínium-mesilát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať HALAVEN, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

- ak máte problémy s pečeňou
- ak máte horúčku alebo infekciu
- ak sa u vás vyskytne strata citlivosti, brnenie, trpnutie, citlivosť na dotyk alebo svalová slabosť
- ak máte problémy so srdcom.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, oznámte to svojmu lekárovi, ktorý možno bude chcieť ukončiť liečbu alebo znížiť dávku.

##### **Deti a dospievajúci**

Nepodávajúce tento liek deťom vo veku od 0 do 18 rokov, pretože u nich neúčinkuje..

### **Iné lieky a HALAVEN**

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

HALAVEN môže spôsobovať závažné vrodené chyby a nemá sa používať, ak ste tehotná, pokiaľ sa to po dôkladnom zvážení všetkých rizík pre vás a vaše dieťa nepovažuje za jednoznačne nevyhnutné. Môže tiež v budúcnosti vyvolať trvalé problémy s plodnosťou u mužov, ak ho užívajú. Pred začiatkom liečby to majú prediskutovať so svojim lekárom. Ženy v plodnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby HALAVENOM a 7 mesiacov po liečbe.

HALAVEN sa nesmie používať počas dojčenia z dôvodu možného rizika pre dieťa.

Muži s partnerkami vo fertilnom veku sa počas liečby HALAVENOM majú vyhnúť splodeniu dieťaťa. Muži musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby HALAVENOM a 4 mesiace po liečbe.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

HALAVEN môže spôsobovať vedľajšie účinky, ako únava (veľmi častá) a závrat (častý). Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, ak sa cítite unavený alebo máte závrat.

### **HALAVEN obsahuje etanol (alkohol)**

Tento liek obsahuje malé množstvo etanolu (alkohol), menej ako 100 mg na jednu injekčnú liekovku.

## **3. Ako používať HALAVEN**

HALAVEN vám bude podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník vo forme injekcie do žily počas 2 – 5 minút (i.v.-intravenózne). Dávka, ktorú dostanete, je odvodená od plochy povrchu vášho tela (vyjadrená v metroch štvorcových alebo m<sup>2</sup>), ktorá sa vypočíta z vašej hmotnosti a výšky. Zvyčajná dávka HALAVENU je 1,23 mg/m<sup>2</sup>, váš lekár ju však môže upraviť podľa výsledkov vašich krvných vyšetrení alebo iných faktorov. Na zaručenie podania celej dávky HALAVENU sa odporúča vstříknutie soľného roztoku do žily po podaní HALAVENU.

### **Ako často vám budú podávať HALAVEN?**

HALAVEN sa zvyčajne podáva na 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. Váš lekár určí, koľko cyklov liečby máte dostať. V závislosti od výsledkov vašich krvných vyšetrení môže lekár odložiť podanie lieku, pokiaľ sa výsledky krvných vyšetrení nevrátia na normálne hodnoty. Lekár sa môže potom rozhodnúť tiež pre zníženie dávky, ktorá sa vám podá.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich závažných príznakov, prestaňte používať HALAVEN a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc:

Horúčka s búšením srdca, rýchle povrchné dýchanie, chladná, bledá, vlhká alebo fľakatá pokožka a/ alebo zmätenosť. Toto môžu byť príznaky stavu nazývaného sepsa – ťažká a závažná reakcia na infekciu. Sepsa je menej častá (môže postihovať až 1 zo 100 osôb), môže byť život ohrozujúca a môže viesť k smrti.

Akékoľvek ťažkosti s dýchaním alebo opuch tváre, úst, jazyka alebo hrdla. Môže ísť o príznaky menej častej alergickej reakcie (môže postihovať až 1 zo 100 osôb).

Závažná kožná vyrážka s pľuzgiermi kože, úst, očí a genitálií. Toto môžu byť príznaky stavu nazývaného Stevensov-Johnsonov syndróm / toxická epidermálna nekrolýza. Frekvencia nie je známa, ale tento stav môže byť život ohrozujúci.

Ďalšie nežiaduce účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb ) sú:

- zníženie počtu bielych krviniek alebo červených krviniek
- únava alebo slabosť
- nevoľnosť, vracanie, zápcha, hnačka
- strata citlivosti, brnenie alebo típnutie
- horúčka
- strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti
- ťažkosti s dýchaním, kašeľ
- bolesť kĺbov, svalov a chrbta
- bolesť hlavy
- vypadávanie vlasov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb ) sú:

- zníženie počtu krvných doštičiek (ktoré môže mať za následok tvorbu modrín alebo dlhšie trvanie zastavenia krvácania)
- infekcia s horúčkou, pneumónia, zimnica
- rýchly srdcový pulz, sčervenanie
- pocit točenia, závrat
- zvýšená tvorba slz, konjunktivitída (sčervenanie a bolestivosť povrchu oka), krvácanie z nosa
- dehydratácia, sucho v ústach, opary na perách, afty v ústach, porucha trávenia, pálenie záhy, bolesť brucha alebo opuch
- opuch mäkkých tkanív, bolesti (predovšetkým bolesť na hrudníku, bolesť chrbta a kosti), svalový kŕč alebo slabosť
- infekcie úst, dýchacích a močových ciest, bolestivé močenie
- škrabanie v hrdle, bolesť alebo výtok z nosa, príznaky podobné chrípke, bolesť hrdla
- neobvyklé výsledky pečeňových testov, zmeny v hladinách krvného cukru, bilirubínu, fosfátov, draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi
- neschopnosť spať, depresia, zmenená chuť
- vyrážka, svrbenie, problémy s nechťami, suchá alebo červená koža
- nadmerné potenie (vrátane nočného potenia)
- zvonenie v ušiach
- krvné zrazeniny v pľúcach
- pásový opar
- opuchy kože a strata citlivosti rúk a nôh.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) sú:

- krvné zrazeniny
- abnormálne výsledky pečeňových testov (hepatotoxicita)
- zlyhávanie obličiek, krv alebo bielkovina v moči
- rozsiahly zápal pľúc, ktorý môže viesť k zjazveniu
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu)
- vredy v ústach.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) sú:

- Závažná porucha zrážania krvi vedúca k rozsiahlej tvorbe krvných zrazenín a k vnútornému krvácaniu.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **árodné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať HALAVEN**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Ak sa HALAVEN zriedi na použitie v infúzii, zriedený roztok sa má ihneď použiť. Ak sa zriedený roztok nepoužije ihneď, má sa uchovávať pri 2-8 °C najviac 72 hodín.

Ak sa HALAVEN vo forme nezriedeného roztoku natiahne do injekčnej striekačky, má sa uchovávať pri 15-25 °C a okolitom osvetlení najviac 4 hodiny, resp. pri 2-8 °C najviac 24 hodín.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo HALAVEN obsahuje**

- Liečivo je eribulín. Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje množstvo eribulínium-mesilátu zodpovedajúce 0,88 mg eribulínu.
- Ďalšie zložky sú etanol a voda na injekcie, vo veľmi malých množstvách môže byť prítomná kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

#### **Ako vyzerá HALAVEN a obsah balenia**

HALAVEN je číry, bezfarebný vodný injekčný roztok dodávaný v sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich 2 ml roztoku. Každá škatuľa obsahuje buď 1 alebo 6 injekčných liekoviek.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Ewopharma AG  
Tel: +370 5 248 73 50

**България**

Ewopharma AG  
Тел: +359 2 962 12 00

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel: +356 21343270

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Ewopharma AG  
Tel. +370 5 248 73 50

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: + (34) 91 455 94 55

**Polska**

Ewopharma AG Sp. z o.o.  
Tel.: +48 (22) 620 11 71

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Portugal**

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 6646 563

**România**

Ewopharma AG  
Tel: +40 21 260 13 44

**Ireland**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

**Slovenija**

Ewopharma d.o.o.

Tel: +386 590 848 40

**Ísland**

Eisai AB

Sími: + 46 (0)8 501 01 600

(Svíþjóð)

**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)

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<https://www.ema.europa.eu>.