

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ерибулин EVER Pharma 0,44 mg/ml инжекционен разтвор
Eribulin EVER Pharma 0.44 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,44 mg ерибулин (*eribulin*).
Всеки флакон от 2 ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,88 mg ерибулин.
Всеки флакон от 3 ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 1,32 mg ерибулин.

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml от инжекционния разтвор съдържа 39,5 mg етанол.
Всеки флакон от 2 ml инжекционен разтвор съдържа 79 mg етанол.
Всеки флакон от 3 ml инжекционен разтвор съдържа 118,5 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър, безцветен воден разтвор, практически без видими частици.

pH=6,0-9,0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ерибулин EVER Pharma е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, които са прогресирали след поне една химиотерапевтична схема за авансирало заболяване (вж. точка 5.1). Предшестващата терапия трябва да е включвала антрациклин и таксан или като адювантно лечение, или като лечение на метастатично заболяване, освен ако пациентите не са били подходящи за тези лечения.

Ерибулин EVER Pharma е показан за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен липосарком, които са били на предшестваща терапия съдържаща антрациклин (освен ако е била неподходяща) за авансирало или метастатично заболяване (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ерибулин EVER Pharma трябва да се предписва само от квалифициран лекар с опит в правилната употреба на противоракова терапия и трябва да се прилага само от подходящо квалифициран медицински специалист.

Дозировка

Препоръчителната доза ерибулин, като готов за употреба разтвор, е 1,23 mg/m² трябва да бъдат приложени интравенозно за 2 до 5 минути в Дни 1-ви и 8-ми от всеки 21-дневен цикъл.

ПОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
№ по Рег. №	20240183
Разрешение №	65-991 / 11-07-2024
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	



Моля, обърнете внимание:

В ЕС препоръчителната доза се отнася за активното вещество (ерибулин) като база. Изчисляването на индивидуалната доза, която да се приложи на пациента, трябва да се основава на концентрацията на готовия за употреба разтвор, който съдържа 0,44 mg/ml ерибулин и препоръчителната доза от 1,23 mg/m². Препоръките за намаляване на дозата, дадени по-долу, също са показани като доза на ерибулин, която да се приложи, въз основа на концентрацията на готовия за употреба разтвор.

В основните проучвания, съответните публикации и в някои други региони, напр. Съединените щати и Швейцария, препоръчителната доза е под формата на сол (ерибулин мезилат).

Пациентите могат да получат гадене или повръщане. Трябва да се обмисли прилагането на антиеметична профилактика, включително кортикостероиди.

Отлагане на дозата по време на терапията

Приложението на Ерибулин EVER Pharma в Ден 1-ви или Ден 8-ми трябва да се отложи ако при пациента е налице, което и да било от следните състояния:

- абсолютен брой на неутрофилите (АБН) < 1 × 10⁹/l;
- тромбоцити < 75 × 10⁹/l;
- степен 3 или 4 нехематологична токсичност.

Намаляване на дозата по време на терапията

Препоръките за намаляване на дозата при повторно лечение са показани в следващата таблица.

Препоръки за намаляване на дозата

Нежелана реакция след предишен прием на Ерибулин EVER Pharma	Препоръчителна доза на ерибулин
Хематологични:	0,97 mg/m ²
АБН < 0,5 × 10 ⁹ /l, продължаваща повече от 7 дни	
АБН < 1 × 10 ⁹ /l неутропения, усложнена от фебрилитет или инфекция	
Тромбоцити < 25 × 10 ⁹ /l тромбоцитопения	
Тромбоцити < 50 × 10 ⁹ /l тромбоцитопения, усложнена от хеморагия или налагаща трансфузия на кръв или тромбоцити	
Нехематологични:	0,62 mg/m ²
Всяка степен 3 или 4 при предишния цикъл	
Повторна поява на някоя хематологична или нехематологична нежелана реакция, както е упоменато по-горе	
Въпреки намалението до 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Въпреки намалението до 0,62 mg/m ²	Обмислете спиране на приема на ерибулин

Дозата на ерибулин не трябва да се повишава, след като е била намалена.

Пациенти с чернодробно увреждане

Увредена чернодробна функция поради метастази

Препоръчителната доза ерибулин при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) е 0,97 mg/m², прилагани интравенозно за 2 до 5 минути в Дни 1-ви и 8-ми от 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза ерибулин при пациенти с умерено тежко чернодробно



увреждане (клас В по Child-Pugh) е $0,62 \text{ mg/m}^2$, прилагани интравенозно за 2 до 5 минути в Дни 1-ви и 8-ми от 21-дневен цикъл.

Тежкото чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) не е проучвано, но се очаква, че е необходимо по-изразено намаление на дозата на ерибулин, ако се използва при тези пациенти.

Увредена чернодробна функция поради цироза

Тази група пациенти не са проучвани. Дозите посочени по-горе може да се използват при леко и умерено тежко увреждане, но се препоръчва стриктно проследяване, тъй като дозите могат да се нуждаят от повторна корекция.

Пациенти с бъбречно увреждане

Някои пациенти с умерено или тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс $< 50 \text{ ml/min}$) може да имат повишена експозиция на ерибулин и може да се нуждаят от намаление на дозата. При всички пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва предпазливост и внимателно проследяване на безопасността. (Вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчват специфични корекции на дозата въз основа на възрастта на пациента (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Ерибулин EVER Pharma при деца и юноши за показанието рак на гърдата.

Няма съответна употреба на Ерибулин EVER Pharma в педиатричната популация за показанието сарком на меките тъкани (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Ерибулин EVER Pharma е за интравенозно приложение. Дозата може да се разрежда в до 100 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Не трябва да се разрежда в 5% инфузионен разтвор на глюкоза. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6. Преди приложението трябва да се осигури добър периферен или централен венозен достъп. Няма данни ерибулин мезилат да предизвиква мехури или дразнене. В случай на екстравазация, лечението трябва да бъде симптоматично. За информация относно работата с цитотоксични лекарствени продукти, вижте точка 6.6.

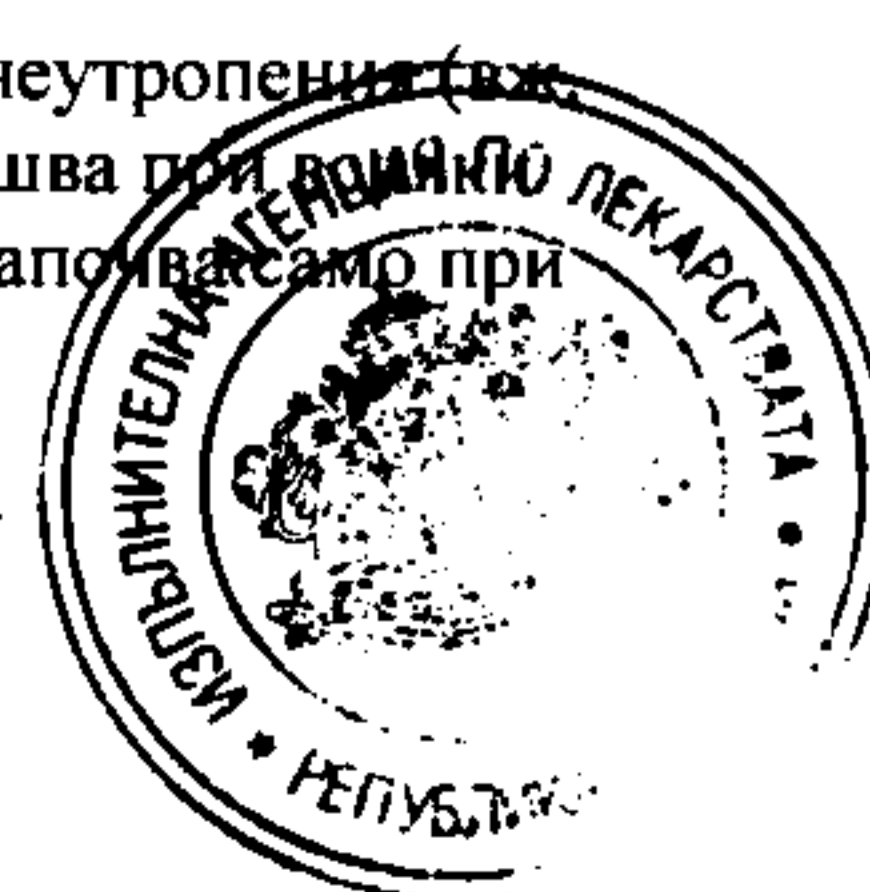
4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематология

Миелосупресията е дозо-зависима и се проявява основно под формата на неутропения (вж. точка 4.8). Проследяването на броя на кръвните клетки трябва да се извършва при всички пациенти преди всяка доза ерибулин. Лечението с ерибулин трябва да се започва само при пациенти с брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцити $> 100 \times 10^9/l$.



Фебрилна неутропения се развива при < 5% от пациентите, лекувани с ерибулин. Пациентите, които развият фебрилна неутропения, тежка неутропения или тромбоцитопения, трябва да се лекуват съгласно препоръките в точка 4.2.

Пациентите с аланин аминотрансфераза (АлАТ) или аспартат аминотрансфераза (АсАТ) > 3 × горната граница на нормата (ГГН) са с по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения. Въпреки че данните са ограничени, пациентите с билирубин > 1,5 × горната граница на нормата също имат по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения.

Съобщавани са случаи на фебрилна неутропения, неутропеничен сепсис, сепсис и септичен шок с летален изход.

Тежката неутропения може да се овладее посредством употребата на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или еквивалент по преценка на лекаря, съгласно съответните ръководства (вж. точка 5.1).

Периферна невропатия

Пациентите трябва да се проследяват стриктно за признаци на периферна моторна и сензорна невропатия. Развитието на тежка периферна невротоксичност изисква отлагане или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания пациентите с предхождаща невропатия, по-тежка от степен 2, са били изключени. При пациенти с предхождаща невропатия от степен 1 или 2, обаче, не е установена по-голяма вероятност за развитие на нови или влошаване на вече съществуващи симптоми, в сравнение с тези, които са били включени в проучването без това състояние.

Удължаване на QT интервала

В неконтролирано отворено ЕКГ проучване при 26 пациенти се наблюдава удължаване на QT интервала в Ден 8-ми, независимо от концентрацията на ерибулин, без наблюдавано удължаване на QT интервала в Ден 1-ви. Препоръчва се ЕКГ наблюдение, ако се започне терапия при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, с брадиаритмии или едновременно лечение с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала, включително клас Ia и III антиаритмични средства, и с електролитни отклонения. Хипокалиемията, хипокалциемията или хипомагнезиемията трябва да се коригират преди започване на Ерибулин EVER Pharma и тези електролити трябва да се наблюдават периодично по време на терапията. Ерибулин трябва да се избягва при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал.

Информация относно помощни вещества с известно действие:

Ерибулин EVER Pharma съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитър, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа съдържа 39,5 mg етанол на милилитър.

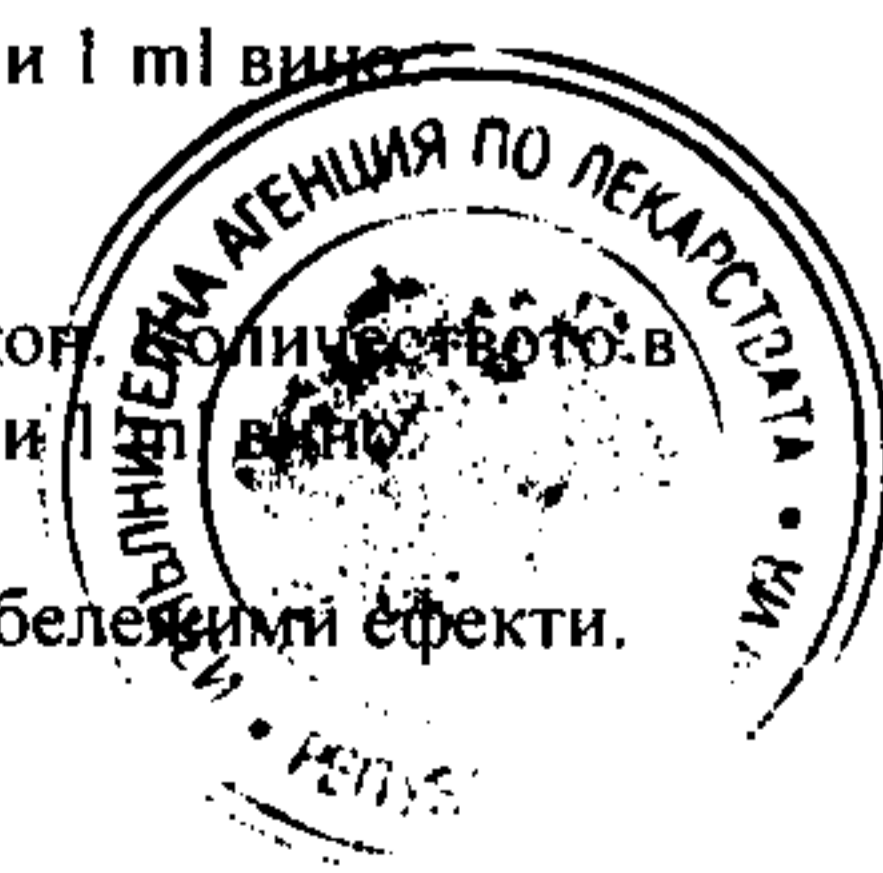
Флакони от 2 ml

Този лекарствен продукт съдържа 79 mg алкохол (етанол) във всеки флакон. Количеството в 2 ml от този лекарствен продукт е еквивалентно на по-малко от 2 ml бира или 1 ml вино.

Флакони от 3 ml

Този лекарствен продукт съдържа 118,5 mg алкохол (етанол) във всеки флакон. Количеството в 3 ml от този лекарствен продукт е еквивалентно на по-малко от 3 ml бира или 1 ml вино.

Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има каквито и да е забележими ефекти.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ерибулин се елиминира главно (до 70%) чрез билиарна екскреция. Транспортният протеин, участващ в този процес, не е известен. Ерибулин не е субстрат на транспортера на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), транспортера на органичните аниони (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), транспортерите на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2, MRP4) и на експортната помпа за жлъчни соли.

Не се очакват лекарствени взаимодействия с инхибитори и индуктори на CYP3A4. Експозицията на ерибулин (AUC и C_{max}) не се повлиява от кетоназол, който е CYP3A4 и P гликопротеин (P-gp) инхибитор, и рифампицин, индуктор на CYP3A4.

Ефекти на ерибулин върху фармакокинетиката на други лекарства

In vitro данните показват, че ерибулин е слаб инхибитор на важния метаболизиращ лекарствата ензим CYP3A4. Липсват данни *in vivo*. Препоръчва се предпазливост и наблюдение за нежелани събития при едновременна употреба на вещества, които имат тесен терапевтичен прозорец и които се елиминират главно чрез CYP3A4-медиран метаболизъм (напр. алфентанил, циклоспорин, ерготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус).

Ерибулин не инхибира CYP ензимите CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1, в концентрации съответстващи на клиничните.

В концентрации съответстващи на клиничните, ерибулин не инхибира BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 транспортер-медираната активност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на ерибулин при бременни жени. Ерибулин е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при плъхове. Ерибулин EVER Pharma не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо, и след внимателна преценка на нуждите на майката и риска за фетуса.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато те или техният партньор получават Ерибулин EVER Pharma, и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 3 месеца след това.

Кърмене

Не е известно дали метаболитите на ерибулин се екскретират в човешката кърма или в млякото при животни. Не може да се изключи риск за новородените или кърмачетата и затова Ерибулин EVER Pharma не трябва да се използва в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Наблюдава се тестикуларна токсичност при плъхове и кучета (вж. точка 5.3). Мъжете пациенти трябва да потърсят съвет за консервиране на сперма преди лечението, заради вероятността за настъпване на необратимо безплодие поради терапията с Ерибулин EVER Pharma.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ерибулин EVER Pharma може да причини нежелани реакции като умора и замаяност, които могат да доведат до леко или умерено повлияване на способността за шофиране и работа с машини. Пациентите би трябвало да бъдат посъветвани да не шофират и да не използват машини, ако се чувстват уморени или замаяни.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с Ерибулин EVER Pharma са потискане на костния мозък, проявено като неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения със свързани инфекции. Съобщава се също за поява на нова или влошаване на вече съществуваща периферна невропатия. Стомашно-чревна токсичност, проявена като анорексия, гадене, повръщане, диария, запек и стоматит е сред съобщаваните нежелани лекарствени реакции. Други нежелани лекарствени реакции включват умора, алоpecia, повишени чернодробни ензими, сепсис и синдром на мускулно-скелетна болка.

Табличен списък на нежеланите реакции

Освен ако не е посочено друго, таблицата поместена по-долу показва честотите на нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти с рак на гърдата и сарком на меките тъкани, които са получавали препоръчителната доза ерибулин при проучвания фаза 2 и фаза 3.

Категориите за честота се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред според тяхната честота.

Където са възникнали реакции от степен 3 или 4, са дадени както действителната обща честота така и честотата от степен 3 или 4.

Системо-органен клас	Нежелани реакции – всички степени			
	Много чести (Честота %)	Чести (Честота %)	Нечести (Честота %)	Редки или с неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Инфекция на пикочните пътища (8,5%) (G3/4: 0,7%) Пневмония (1,6%) (G3/4: 1,0%) Орална кандидоза Орален херпес Инфекция на горните дихателни пътища Назофарингит Ринит Херпес зостер	Сепсис (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Неутропеничен сепсис (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Септичен шок (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (53,6%) (G3/4: 46,0%) Левкопения (27,9%) (G3/4: 17,0%) Анемия (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Лимфопения (5,7%) (G3/4: 2,1%) Фебрилна неутропения (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Тромбоцитопения (4,2%) (G3/4: 0,7%)		* Дисеминирана интраваскуларна коагулация ^b
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^r	Хипокалиемия (6,8%) (G3/4: 2,0%) Хипомагниемия (2,8%) (G3/4: 0,3%) Дехидратация (2,8%) (G3/4: 0,5%) ^r Хипергликемия Хипофосфатемия Хипокалциемия		



Психични нарушения		Безсъние Депресия		
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия ^a (35,9%) (G3/4: 7,3%) Главоболие (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Дизгеузия Замаяност (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^г Хипестезия Летаргия Невротоксичност		
Нарушения на очите		Засилено сълъзене (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^г Коюнктивит		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго Тинитус		
Сърдечни нарушения		Тахикардия		
Съдови нарушения		Горещи вълни Белодробен емболизъм (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Тромбоза на дълбоките вени	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a Кашлица (15,0%) (G3/4: 0,5%) ^г	Орофарингеална болка Епистаксис Ринорея	Интерстициална белодробна болест (0,2%) (G3/4: 0,1%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^г Запек (22,3%) (G3/4: 0,7%) ^г Диария (18,7%) (G3/4: 0,8%) Повръщане (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Коремна болка Стоматит (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^г Сухота в устата Диспепсия (6,5%) (G3/4: 0,3%) ^г Гастроезофагеална рефлуксна болест Коремна дистензия	Улцерации в устата Панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аспаргат-аминотрансфераза (7,7%) (G3/4: 1,4%) ^г Повишена аланин-аминотрансфераза (7,6%) (G3/4: 1,9%) ^г Повишена гама-глутамил трансфераза (1,7%) (G3/4: 0,9%) ^г Хипербилирубинемия (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Хепатотоксичност (0,8%) (G3/4: 0,6%)	



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Обрив (4,9%) (G3/4: 0,1%) Сърбеж (3,9%) (G3/4: 0,1%) ^г Нарушение на ноктите Нощно изпотяване Суха кожа Еритем Хиперхидроза Палмарно-плантарна еритродизестезия (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^г	Ангиоедем	**Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална некролиза ^б
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия и миалгия (20,4%) (G3/4: 1,0%) Болки в гърба (12,8%) (G3/4: 1,5%) Болки в крайниците (10,0%) (G3/4: 0,7%) ^г	Болки в костите (6,7%) (G3/4: 1,2%) Мускулни спазми (5,3%) (G3/4: 0,1%) ^г Мускулно-скелетни болки Мускулно-скелетни болки в гръдния кош Мускулна слабост		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия	Хематурия Протеинурия Бъбречна недостатъчност	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора/Астения (53,2%) (G3/4: 7,7%) Пирексия (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Лигавично възпаление (6,4%) (G3/4: 0,9%) ^г Периферни отоци Болка Студени тръпки Болки в гръдния кош Грипоподобно заболяване		
Изследвания	Намаляване на теглото (11,4%) (G3/4: 0,4%) ^г			

^а Включва събития от степен 5.

^б От спонтанни съобщения.

^в Включва предпочитаните термини за периферна невропатия, периферна моторна невропатия, полиневропатия, парестезия, периферна сензорна невропатия, периферна сензорномоторна невропатия и демиелинизираща полиневропатия.

^г Няма събития от степен 4

*Редки

**С неизвестна честота

Като цяло профилите на безопасност при популациите пациенти с рак на гърдата и със сарком на меките тъкани са подобни.

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

Наблюдаваната неутропения е обратима и не е кумулативна, като средното време до най-голямото понижение на неутрофилите е 13 дни, а средното време до възстановяването от тежката неутропения ($< 0,5 \times 10^9/l$) е 8 дни.



Брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$ с продължителност повече от 7 дни настъпва при 13% от пациентите с рак на гърдата, лекувани с ерибулин в проучването EMBRACE.

Неутропения се съобщава като нежелано събитие, възникващо по време на лечението, при 151/404 (37,4% за всички степени) в популацията със сарком, в сравнение с 902/1 559 (57,9% за всички степени) в популацията с рак на гърдата. Комбинираните групирани честоти на нежелано събитие, възникващо по време на лечението и лабораторните отклонения на броя неутрофили са съответно 307/404 (76,0%) и 1 314/1 559 (84,3%). Медианата на продължителността на лечението е 12,0 седмици за пациентите със сарком и 15,9 седмици за пациентите с рак на гърдата.

Съобщавани са случаи на фебрилна неутропения, неутропеничен сепсис, сепсис и септичен шок с летален изход. При 1 963-ма пациенти с рак на гърдата и сарком на меките тъкани, получавали ерибулин в препоръчителната доза в клинични изпитвания, са наблюдавани едно летално събитие с неутропеничен сепсис (0,1%) и един летален случай на фебрилна неутропения (0,1%). Освен това има 3 летални събития със сепсис (0,2%) и едно със септичен шок (0,1%).

Тежката неутропения може да се овладее посредством употребата на G-CSF или еквивалент по преценка на лекаря съгласно съответните ръководства. Осемнадесет процента (18%) и 13% от пациентите, лекувани с ерибулин, получават G-CSF в двете проучвания фаза 3 при рак на гърдата (съответно Проучвания 305 и 301). В проучването фаза 3 при сарком (Проучване 309) 26% от пациентите, лекувани с ерибулин, получават G-CSF.

Неутропенията води до спиране на лечението при $< 1\%$ от пациентите, получаващи ерибулин.

Дисеминирана вътресъдова коагулация

Съобщават се случаи на дисеминирана вътресъдова коагулация, обикновено във връзка с неутропения и/или сепсис.

Периферна невропатия

При 1 559-мата пациенти с рак на гърдата най-честата нежелана реакция, водеща до спиране на лечението с ерибулин, е периферната невропатия (3,4%). Медианата на времето до настъпване на степен 2 периферна невропатия е 12,6 седмици (след 4 цикъла). От 404-мата пациенти със сарком, 2-ма пациенти прекратяват лечението с ерибулин поради периферна невропатия. Медианата на времето до настъпване на периферна невропатия степен 2 е 18,4 седмици. Развитието на степен 3 или 4 периферна невропатия настъпва при 7,4% от пациентите с рак на гърдата и 3,5% от пациентите със сарком. В клиничните изпитвания при пациентите с предхождаща невропатия и при тези, които са постъпили в проучването без това състояние, съществува еднаква вероятност за развитие на нови или влошаване на вече съществуващи симптоми.

При пациентите с рак на гърдата с предхождаща степен 1 или 2 периферна невропатия, честотата на свързана с лечението степен 3 периферна невропатия е 14%.

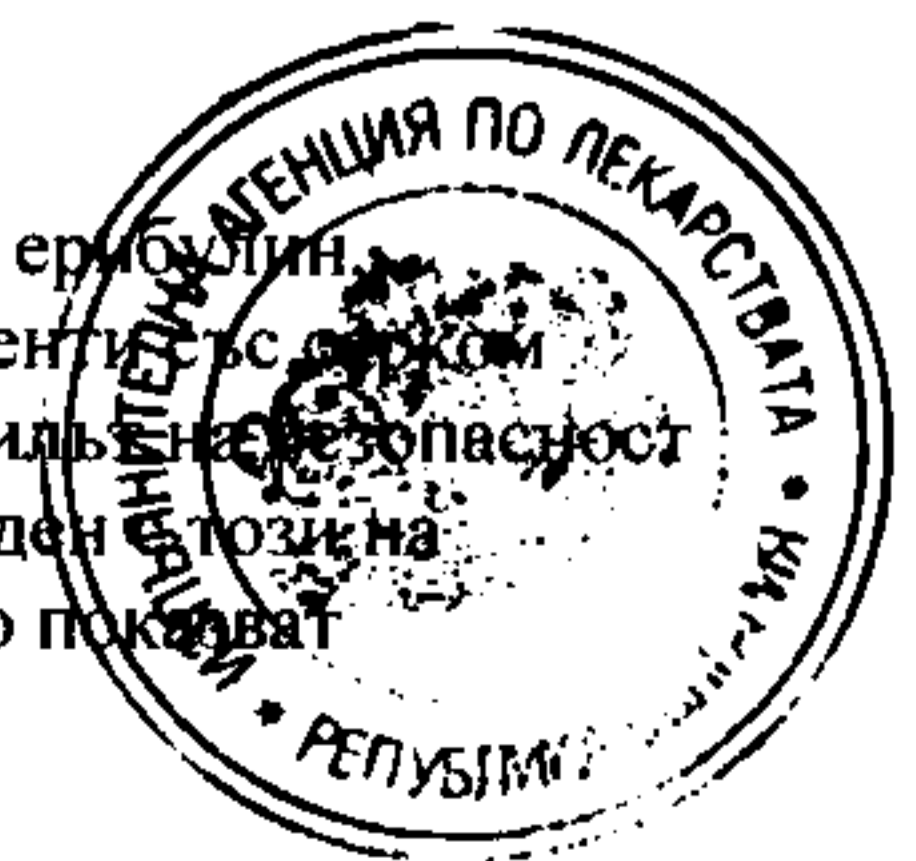
Хепатотоксичност

При някои пациенти с нормални/извън нормата чернодробни ензими, преди лечението с ерибулин, се съобщава за повишаване нивата на чернодробните ензими при започване на лечение с ерибулин. Изглежда че подобни повишения възникват рано при лечението с ерибулин, в цикъл 1–2 при мнозинството от пациентите, като се смята, че е вероятно да са проява на адаптирането на черния дроб към лечението с ерибулин, а не признак на значителна чернодробна токсичност при повечето пациенти; съобщава се също и за хепатотоксичност.

Специални популации

Популация в старческа възраст

От 1 559-мата пациенти с рак на гърдата, лекувани с препоръчителната доза ерибулин, 283 пациенти (18,2%) са на възраст ≥ 65 години. В популацията от 404 пациенти със сарком 90 пациенти (22,3%), лекувани с ерибулин, са на възраст ≥ 65 години. Профилът на безопасност на ерибулин при пациенти в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст) е сходен с този на пациентите < 65 -годишна възраст с изключение на астенията/умората, които показват



тенденция за нарастване с възрастта. Не се препоръчват корекции на дозата за пациенти в старческа възраст.

Пациенти с чернодробно увреждане

Пациентите с АлАТ или АсАТ > 3 × горната граница на нормата имат по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения. Въпреки че данните са ограничени, пациентите с билирубин > 1,5 × горната граница на нормата също имат по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения (вж. също точки 4.2 и 5.2).

Педиатрична популация

Проведени са три открити проучвания (проучвания 113, 213 и 223) при педиатрични пациенти с рефрактерни или рецидивиращи солидни тумори и лимфоми, с изключение на тумори на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 5.1).

Безопасността на монотерапията с ерибулин е оценена при 43 педиатрични пациенти, които са получили до 1,58 mg/m² на дни 1-ви и 8-ми от 21-дневен цикъл (проучвания 113 и 223).

Безопасността на ерибулин в комбинация с иринотекан също е оценена при 40 педиатрични пациенти, получаващи 1,23 mg/m² на дни 1-ви и 8-ми, и иринотекан 20 или 40 mg/m² на дни 1-ви до 5-ти от 21-дневен цикъл, или 100 или 125 mg/m² на дни 1-ви и 8-ми от 21-дневен цикъл (проучване 213).

В проучване 113 (фаза 1) най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са понижен брой на белите кръвни клетки, понижен брой на лимфоцитите, анемия и понижен брой на неутрофилите.

В проучване 213 (фаза 1/2) най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са неутропения (фаза 1) и диария, и понижен брой на неутрофилите (фаза 2).

В проучване 223 (фаза 2) най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са понижен брой на неутрофилите, анемия и понижен брой на белите кръвни клетки.

Профилът на безопасност на ерибулин като монотерапия или в комбинация с иринотеканов хидрохлорид в педиатричната популация съответства на известния профил на безопасност на всяко от изпитваните лекарства в популацията на възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ №8
1303 София
Тел: +3598903417
Уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При един случай на предозиране пациентът по невнимание е получил 7,6 mg ерибулин (приблизително 4 пъти над планираната доза) и след това е развил реакция на свръхчувствителност (степен 3) в Ден 3 и неутропения (степен 3) в Ден 7. И двете нежелани реакции са отшумели с поддържащи мерки.

Няма известен антидот за предозиране на ерибулин. В случай на предозиране пациентът трябва да се проследява стриктно. Лечението на предозирането трябва да включва поддържащи медицински интервенции за лечение на клиничните прояви.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX41

Ерибулин мезилат е инхибитор на микротубулната динамика, отнасящ се към халихондриновия клас антинеопластични средства. Той е структурно опростен аналог на халихондрин В, който е естествен продукт, изолиран от морската гъба *Halichondria okadai*.

Ерибулин инхибира растежната фаза на микротубулите, без да повлиява фазата на скъсяване и секвестира тубулина в непродуктивни агрегати. Ерибулин упражнява своите ефекти чрез тубулин базиран антимиотичен механизъм, водещ до блокиране на G₂/M фазите на клетъчния цикъл, разрушаване на митотичното вретено и в крайна сметка до апоптотична клетъчна смърт след продължително и необратимо блокиране на митозата.

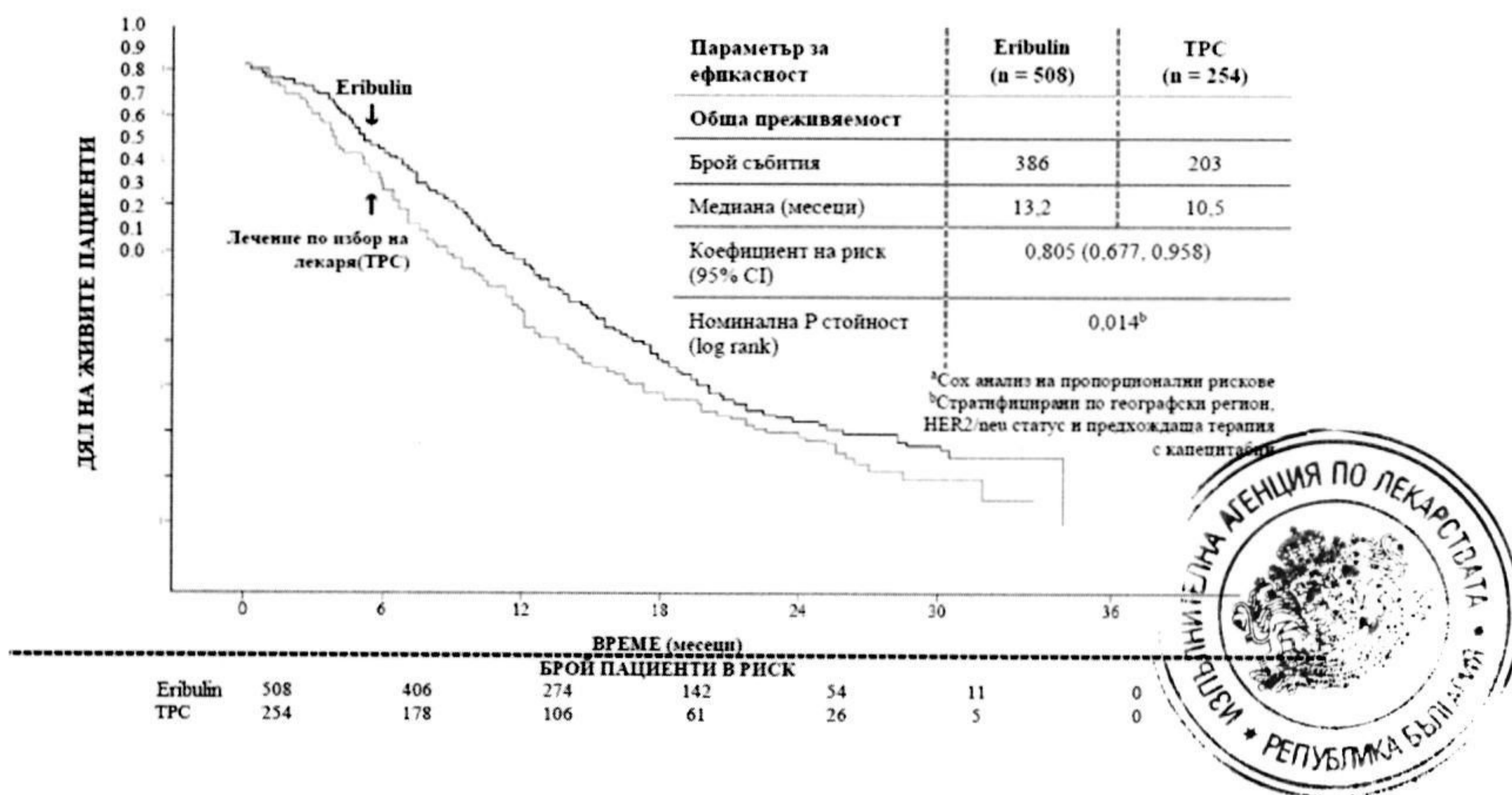
Клинична ефикасност

Рак на гърдата

Ефикасността на ерибулин при рак на гърдата се подкрепя главно от две рандомизирани фаза 3 сравнителни проучвания.

Седемстотин шестдесет и двамата (762) пациенти в основното фаза 3 проучване EMBRACE (Проучване 305) са с локално рецидивирал или метастатичен рак на гърдата и са получавали преди това поне две и максимум пет химиотерапевтични схеми, включително антрациклин и таксан (освен, ако не са били противопоказани). Пациентите трябва да са имали прогресия в рамките на 6 месеца от тяхната последна химиотерапевтична схема. HER2 статусът на пациентите е: 16,1% позитивен, 74,2% негативен и 9,7% неизвестен, докато 18,9% от пациентите са тройно негативни. Те са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават ерибулин или лечение по избор на лекаря (Treatment of Physician's Choice, TPC), което се състои от 97% химиотерапия (26% винорелбин, 18% гемцитабин, 18% капецитабин, 16% таксан, 9% антрациклин, 10% друг вид химиотерапия) или 3% хормонална терапия. Проучването достига първичната си крайна точка с резултат за обща преживяемост (Overall Survival, OS), който е статистически значимо по-добър в групата на ерибулин в сравнение с TPC при достигане на 55% от събитията. Резултатът е бил потвърден с актуализиран анализ на общата преживяемост, проведен при достигане на 77% от събитията.

Проучване 305 - Актуализирани данни за обща преживяемост (ITT популация)



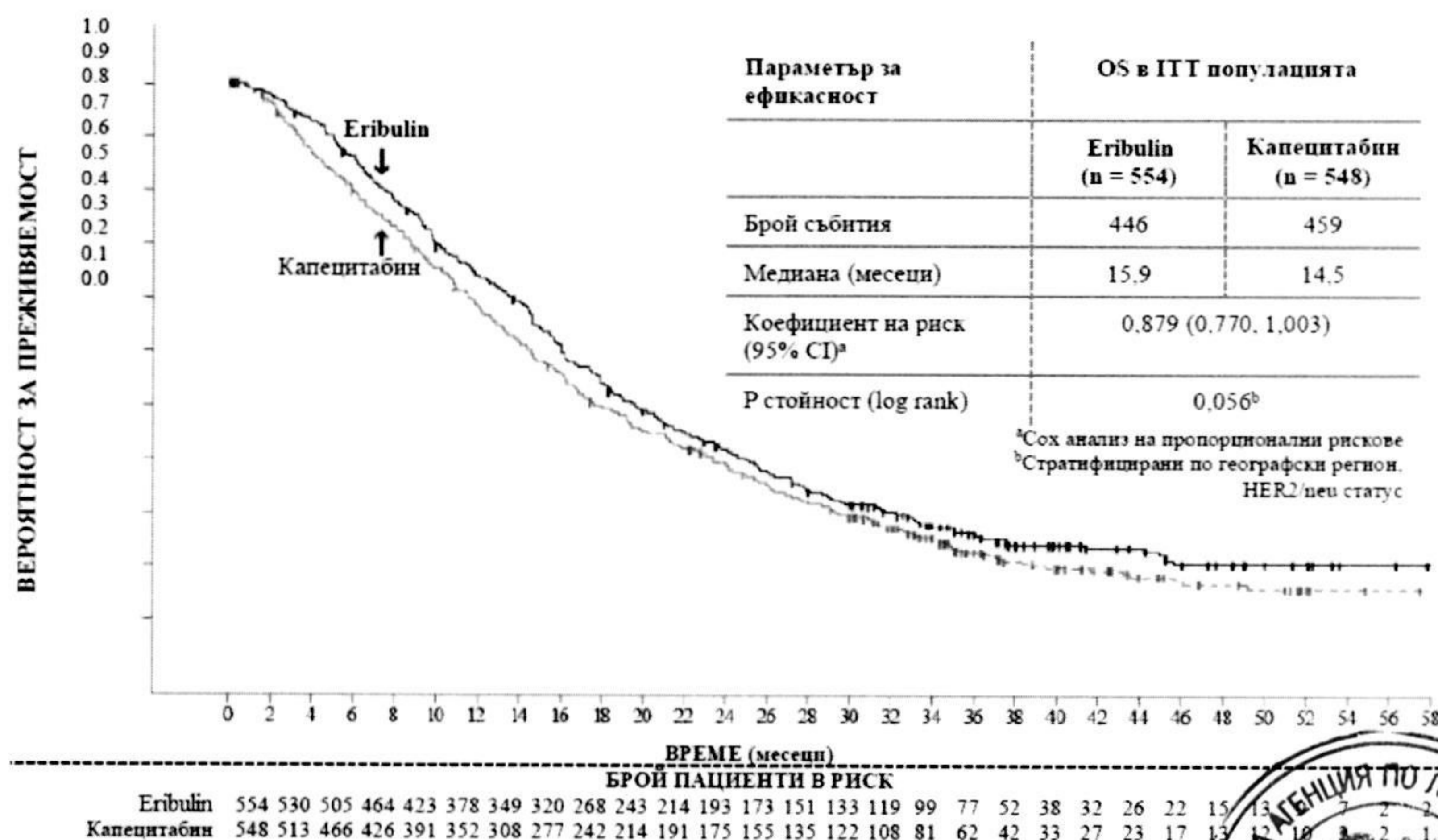
Според независима оценка, медианата на преживяемостта без прогресия (ПБП) е 3,7 месеца за ерибулин в сравнение с 2,2 месеца за рамото на ТРС (Коефициент на риск [Hazard Ratio, HR] 0,865, 95% CI: 0,714; 1,048, p = 0,137). При пациентите, при които е било възможно отговорът на терапията да бъде оценен, честотата на обективен отговор по критериите на RECIST е 12,2% (95% CI: 9,4%; 15,5%) по независима оценка за рамото на ерибулин в сравнение с 4,7% (95% CI: 2,3%; 8,4%) за рамото на ТРС.

Позитивният ефект върху общата преживяемост (OS) се наблюдава както при групата на таксан-рефрактерните, така и при групата на таксан-нерефрактерните пациенти. При актуализацията на OS, HR за ерибулин спрямо ТРС е 0,90 (95% CI 0,71; 1,14) в полза на ерибулин за таксан-рефрактерните пациенти и 0,73 (95% CI 0,56; 0,96) за пациентите, които не са таксан-рефрактерни.

Позитивният ефект върху OS се наблюдава както при групата нелекувани с капецитабин, така и при групата пациенти лекувани преди това с капецитабин. Актуализираният анализ на OS показва предимство в преживяемостта за групата на ерибулин в сравнение с ТРС както при пациентите лекувани преди това с капецитабин с HR 0,787 (95% CI 0,645; 0,961), така и при нелекувани с капецитабин пациенти със съответен HR 0,865 (95% CI 0,606; 1,233).

Второто проучване фаза 3 при метастатичен рак на гърдата в по-ранен стадий на лечение, Проучване 301, е открито, рандомизирано проучване при пациенти (n = 1 102) с локално напреднал метастатичен рак на гърдата за изследване на ефикасността на монотерапия с ерибулин в сравнение с монотерапия с капецитабин по отношение на OS и ПБП като съставна първична крайна точка. Пациентите са получавали до три предшествващи схеми химиотерапия, включващи и антрациклин, и таксан, и максимум две за напреднало заболяване, като процентът пациенти, получили 0, 1 или 2 предшествващи лечения с химиотерапия за метастатичен рак на гърдата, е съответно 20,0%, 52,0% или 27,2%. HER2-статуса на пациентите е: 15,3% позитивен, 68,5% негативен и 16,2% неизвестен, докато 25,8% от пациентите са тройно негативни.

Проучване 301 – Обща преживяемост (ITT популация)



Преживяемостта без прогресия, определена чрез независима оценка, е подобна между ерибулин и капецитабин с медиани съответно 4,1 месеца спрямо 4,2 месеца (HR 1,08; [95% CI: 0,932; 1,250]). Честотата на обективен отговор, определена чрез независима оценка, също е подобна



между ерибулин и капецитабин; 11,0% (95% CI: 8,5; 13,9) в групата на ерибулин и 11,5% (95% CI: 8,9; 14,5) в групата на капецитабин.

Общата преживяемост при HER2 негативни и HER2 позитивни пациенти в групата на ерибулин и контролната група в Проучване 305 и Проучване 301 е дадена по-долу:

Параметър за ефикасност	Проучване 305			
	Актуализирани данни за обща преживяемост			
	ITT популация			
	HER2 негативни		HER2 позитивни	
	Ерибулин (n = 373)	TPC (n = 192)	Ерибулин (n = 83)	TPC (n = 40)
Брой събития	285	151	66	37
Медиана (месеци)	13,4	10,5	11,8	8,9
Коефициент на риск (95% CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-стойност (log rank)	0,106		0,015	

Параметър за ефикасност	Проучване 301			
	Обща преживяемост			
	ITT популация			
	HER2 негативни		HER2 позитивни	
	Ерибулин (n = 375)	Капецитабин (n = 380)	Ерибулин (n = 86)	Капецитабин (n = 83)
Брой събития	296	316	73	73
Медиана (месеци)	15,9	13,5	14,3	17,1
Коефициент на риск (95% CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-стойност (log rank)	0,030		0,837	

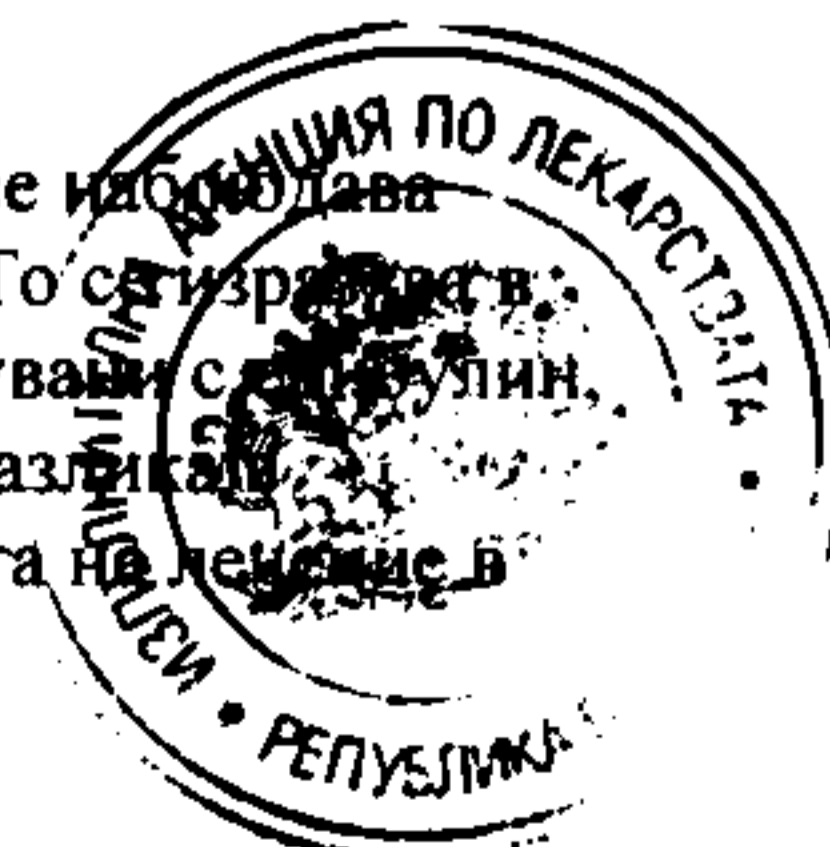
Бележка: Съпътстваща анти-HER2 терапия не е включена в Проучване 305 и Проучване 301.

Липосарком

Ефикасността на ерибулин при липосарком се подкрепя от основното проучване фаза 3 при сарком (Проучване 309). Пациентите в това проучване (n = 452) имат локално рецидивиращ, неоперабилен и/или метастатичен сарком на меките тъкани от един от двата подвида – лейомиосарком или липосарком. Пациентите са получили най-малко две предшестващи схеми химиотерапия, едната от които трябва да е била антрациклин (освен ако не е било противопоказно).

Пациентите трябва да са имали прогресия в рамките на 6 месеца от последната схема химиотерапия. Те са рандомизирани 1:1 да получават или ерибулин 1,23 mg/m² в Дни 1-ви и 8-ми от 21-дневен цикъл, или дакарбазин 850 mg/m², 1 000 mg/m² или 1 200 mg/m² (дозата се определя от изследователя преди рандомизирането) на всеки 21 дни.

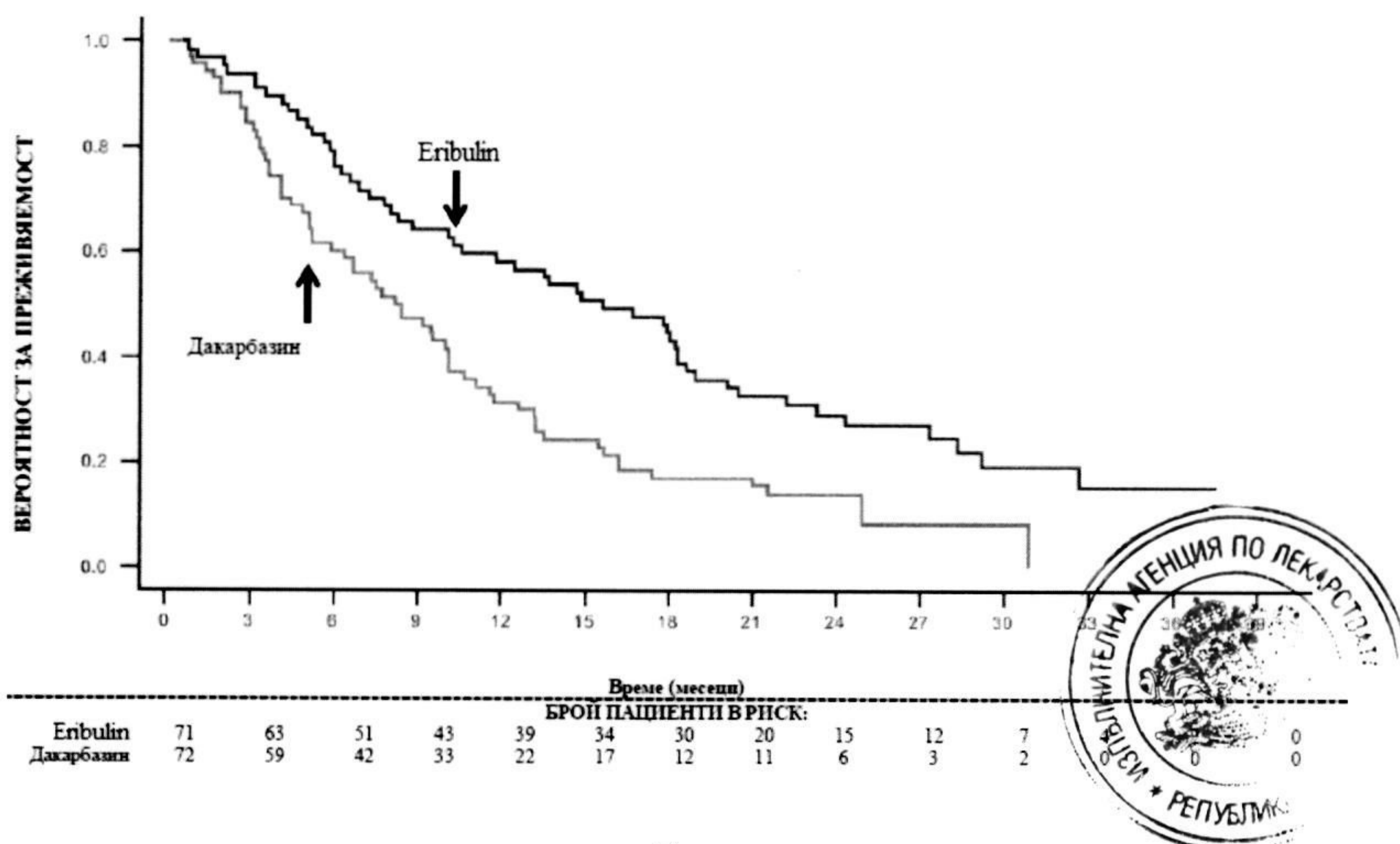
В Проучване 309 при пациентите, рандомизирани да получават ерибулин, се наблюдава статистически значимо подобрение в OS в сравнение с контролното рамо. То съставлява 2-месечно подобрение на медианата на OS (13,5 месеца за пациентите, лекувани с ерибулин, спрямо 11,5 месеца за пациентите, лекувани с дакарбазин). Няма значима разлика в преживяемостта без прогресия или степента на общ отговор между рамената на лечение в общата популация.



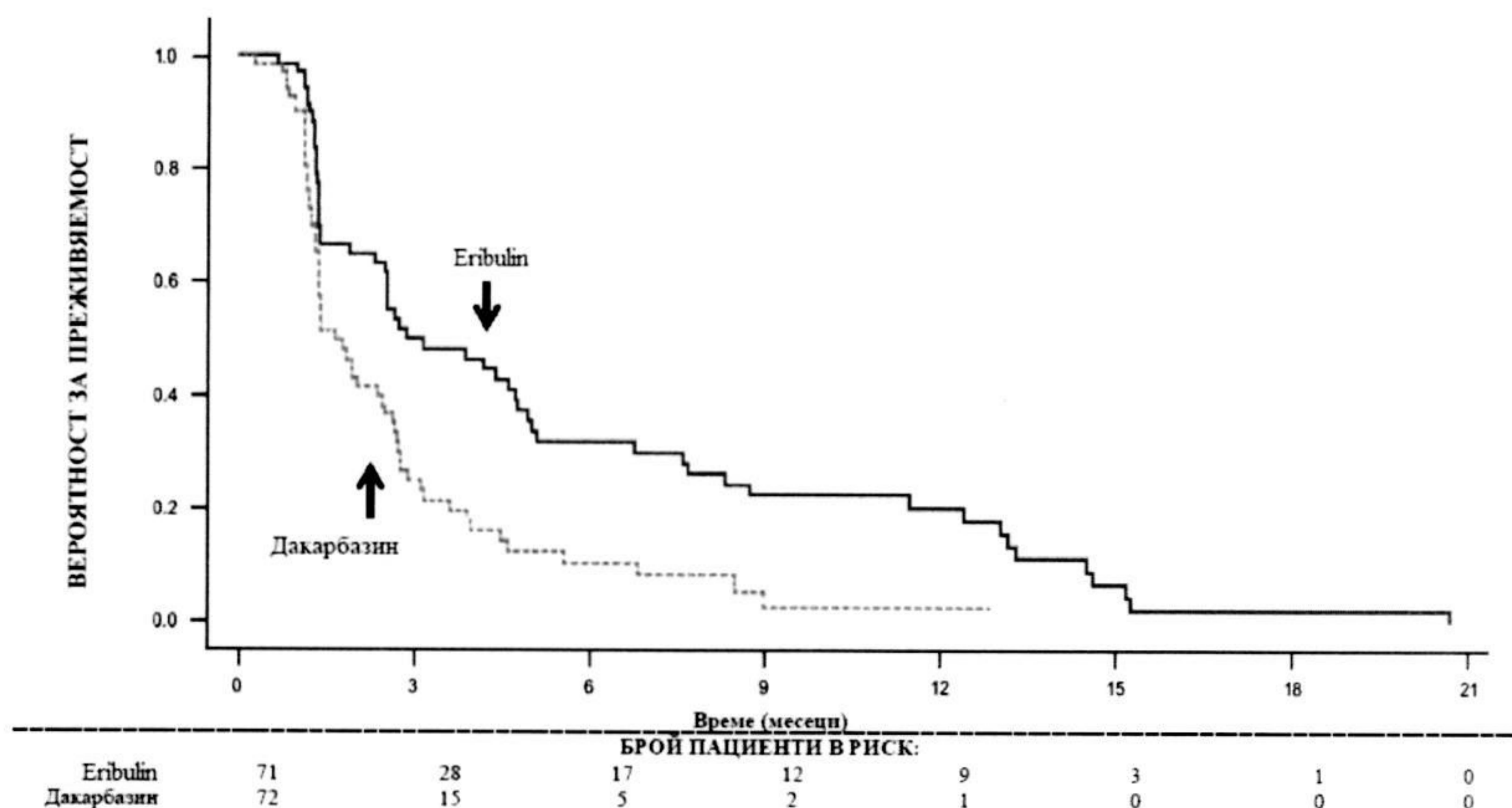
Според предварително планирани подгрупови анализи на OS и ПБП, лечебните ефекти на ерибулин са ограничени до пациентите с липосарком (45% дедифиренциран, 37% миксоиден/кръглоклетъчен и 18% плеоморфен в Проучване 309). Няма разлика в ефикасността между ерибулин и дакарбазин при пациентите с напреднал или метастатичен лейомиосарком.

	Проучване 309 Подгрупа с липосарком		Проучване 309 Подгрупа с лейомиосарком		Проучване 309 ИТТ популация	
	Ерибулин (n = 71)	Дакарбазин (n = 72)	Ерибулин (n = 157)	Дакарбазин (n = 152)	Ерибулин (n = 228)	Дакарбазин (n = 224)
Обща преживяемост						
Брой събития	52	63	124	118	176	181
Медиана (месеци)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Коефициент на риск (95% CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Номинална p-стойност	0,0006		0,5730		0,0169	
Преживяемост без прогресия						
Брой събития	57	59	140	129	197	188
Медиана (месеци)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Коефициент на риск (95% CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Номинална p-стойност	0,0015		0,5848		0,2287	

Проучване 309 - Обща преживяемост в подгрупата с липосарком



Проучване 309 – Преживяемост без прогресия в подгрупата с липосарком



Педиатрична популация

Рак на гърдата

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ерибулин във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Сарком на меките тъкани

Ефикасността на ерибулин е оценена, но не е установена при три открити проучвания:

Проучване 113 е открито, многоцентрово проучване фаза 1 за установяване на дозата, което оценява ерибулин при педиатрични пациенти с рефрактерни или рецидивиращи солидни тумори и лимфоми, с изключение на тумори на ЦНС. Общо 22 педиатрични пациенти (диапазон на възрастта: от 3 до 17 години) са включени и лекувани. На пациентите е приложен интравенозно ерибулин в Дни 1-ви и 8-ми от 21-дневен цикъл при три дозови нива (0,97; 1,23 и 1,58 mg/m²). Максималната поносима доза/препоръчителната доза във фаза 2 (ПДФ2) на ерибулин е определена като 1,23 mg/m² в Дни 1-ви и 8-ми от 21-дневен цикъл.

Проучване 223 е открито, многоцентрово проучване фаза 2 за оценка на безопасността и предварителна оценка на активността на ерибулин при педиатрични пациенти с рефрактерен или рецидивиращ рабдомиосарком (rhabdomyosarcoma, RMS), сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком (non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma, NRSTS) или сарком на Ewing (Ewing sarcoma, EWS). Двадесет и един педиатрични пациенти (диапазон на възрастта: от 2 до 17 години) са включени и лекувани с ерибулин при доза 1,23 mg/m² интравенозно в Дни 1-ви и 8-ми от 21-дневен цикъл (ПДФ2 от проучване 113). Никой от пациентите не постига потвърден частичен отговор (Partial Response, PR) или пълен отговор (Complete Response, CR).

Проучване 213 е открито, многоцентрово проучване фаза 1/2 за оценка на безопасността и ефикасността на ерибулин в комбинация с иринотеканов хидрохлорид при педиатрични пациенти с рецидивирали/рефрактерни солидни тумори и лимфоми, с изключение на тумори на ЦНС (фаза 1), както и за оценка на ефикасността на комбинирана терапия при педиатрични пациенти с рецидивирал/рефрактерен RMS, NRSTS и EWS (фаза 2). В това проучване са включени и лекувани общо 40 педиатрични пациенти. Във фаза 1 са включени и лекувани 13 педиатрични пациенти (диапазон на възрастта: от 4 до 17 години); ПДФ2 е установена като



ерибулин $1,23 \text{ mg/m}^2$ в Дни 1-ви и 8-ми с иринотеканов хидрохлорид 40 mg/m^2 в Дни 1-ви до 5-ти от 21-дневен цикъл. Във фаза 2 са включени и лекувани 27 педиатрични пациенти (диапазон на възрастта: от 4 до 17 години) при ПДФ2. Трима пациенти имат потвърден PR (1 пациент във всяка от RMS, NRSTS и EWS хистологичните кохорти). Честотата на обективен отговор (Overall Response Rate, ORR) е 11,1%.

В трите педиатрични проучвания не са наблюдавани нови сигнали във връзка с безопасността (вж. точка 4.8); поради малките популации пациенти обаче не могат да бъдат направени категорични заключения.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Фармакокинетиката на ерибулин се характеризира с бърза фаза на разпределение, последвана от продължителна фаза на елиминиране със среден терминален полуживот приблизително 40 часа. Той има голям обем на разпределение (диапазон на средните стойности от 43 до 114 l/m^2).

Ерибулин се свързва слабо с плазмените протеини. Свързването на ерибулин с плазмените протеини ($100\text{-}1\ 000 \text{ ng/ml}$) варира от 49% до 65% в човешката плазма.

Биотрансформация

Непромененият ерибулин е основното циркулиращо вещество в плазмата след приложение на ^{14}C -маркиран ерибулин на пациенти. Концентрациите на метаболитите представляват $< 0,6\%$ от изходното вещество, което потвърждава, че няма основни метаболити на ерибулин при хората.

Елиминиране

Ерибулин има нисък клирънс (диапазон на средните стойности от $1,16$ до $2,42 \text{ l/час/m}^2$). При седмично приложение не се наблюдава значимо кумулиране на ерибулин. Фармакокинетичните свойства на ерибулин не са дозо- или времезависими в дозовия диапазон от $0,22$ до $3,53 \text{ mg/m}^2$.

Ерибулин се елиминира основно чрез билиарна екскреция. Транспортният протеин, участващ в екскрецията, понастоящем не е известен. Предклиничните проучвания *in vitro* показват, че ерибулин се транспортира чрез P-гр. Доказано е, обаче, че в клинично значими концентрации ерибулин не е инхибитор на P-гр *in vitro*. Освен това, *in vivo*, едновременното приложение на кетоконазол, инхибитор на P-гр, няма никакво въздействие върху експозицията на ерибулин (AUC и C_{max}). *In vitro* проучвания показват също, че ерибулин не е субстрат на OCT1.

След приложение на ^{14}C -маркиран ерибулин на пациенти, приблизително 82% от дозата се елиминира във фецеса, а 9% в урината, което показва, че бъбречният клирънс не е значим път на елиминиране на ерибулин.

Непромененият ерибулин представлява по-голяма част от общата радиоактивност във фецеса и урината.

Чернодробно увреждане

Едно проучване оценява фармакокинетиката на ерибулин при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh; $n = 7$) и умерено тежко (клас В по Child-Pugh; $n = 4$) чернодробно увреждане поради чернодробни метастази. В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция ($n = 6$), експозицията на ерибулин нараства 1,8 пъти и 3 пъти при пациенти съответно с леко и умерено тежко чернодробно увреждане. Приложението на ерибулин в доза $0,97 \text{ mg/m}^2$ на пациенти с леко чернодробно увреждане и $0,62 \text{ mg/m}^2$ на пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане води до малко по-висока експозиция отколкото след доза от $1,23 \text{ mg/m}^2$ на пациенти с нормална чернодробна функция. Ерибулин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Няма проучване при пациенти с чернодробно увреждане поради цироза. Вижте точка 4.2 за препоръки за дозиране.

Бъбречно увреждане

При някои пациенти с умерено или тежко увредена бъбречна функция се наблюдава повишена експозиция на ерибулин, с висока вариабилност между участниците. Фармакокинетиката на ерибулин е оценена в проучване фаза I, при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс: ≥ 80 ml/min; n = 6), умерено (30-50 ml/min; n = 7) или тежко (15- < 30 ml/min; n = 6) бъбречно увреждане. Креатининовият клирънс е изчислен по формулата на Cockcroft-Gault. При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се наблюдава 1,5-пъти (90% CI: 0,9-2,5) по-висока, коригирана за доза $AUC_{(0-\infty)}$. Вижте точка 4.2 за препоръки за лечение.

Педиатрична популация

Плазмените концентрации на ерибулин са събрани от 83 педиатрични пациенти (диапазон на възрастта: от 2 до 17 години) с рефрактерни/рецидивирали и рекурентни солидни тумори и лимфоми, които получават ерибулин в проучвания 113, 213 и 223. ФК на ерибулин при педиатрични пациенти е сравнима с тази при възрастни пациенти със сарком на меките тъкани и пациенти с други видове тумори. Експозицията на ерибулин при педиатрични пациенти е сходна с експозицията при възрастни пациенти. Съпътстващият иринотекан не оказва ефект върху ФК на ерибулин при педиатрични пациенти с рефрактерни/рецидивирали и рекурентни солидни тумори.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ерибулин не е мутагенен *in vitro* при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames). Ерибулин е позитивен при тест за мутагенност с миши лимфом и е кластогенен при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ерибулин.

С ерибулин не е провеждано проучване касаещо фертилитета, но неклиничните находки при проучвания с многократно прилагане, където тестикуларна токсичност се наблюдава както при плъхове (хипоцелуларност на семиниферния епител с хипоспермия/аспермия), така и при кучета, показват, че мъжкият фертилитет може да бъде компрометиран от лечение с ерибулин. Проучване на ембриофеталното развитие при плъхове потвърждава токсичността за развитието и тератогенния потенциал на ерибулин. Бременни женски плъхове са третирани с ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,009; 0,027; 0,088 и 0,133 mg/kg ерибулин, на 8, 10 и 12 гестационен ден. Наблюдава се дозозависимо повишение на броя на резорбциите и понижено фетално тегло при дози $\geq 0,088$ mg/kg и се документира повишена честота на малформации (липса на долна челюст, език, стомах и слезка) при 0,133 mg/kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол, безводен
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.



6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

3 години

Срок на годност в периода на използване

Химическата и физическата стабилност в периода на използване на неразредения разтвор в спринцовка са демонстрирани за период до 8 часа при 15-25 °С и стайно осветление или до 32 часа при 2-8 °С.

Химическата и физическата стабилност в периода на използване на разредения разтвор (0,012 mg/ml до 0,18 mg/ml ерибулин в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор) са демонстрирани за 8 часа при 15-25 °С и стайно осветление и за период до 48 часа при 2-8 °С, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при 2-8 °С, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °С.

За условията на съхранение след първоначално отваряне или разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2 ml разтвор в 5-милилитров флакон от безцветно стъкло (тип I) с бромобутилова гумена запушалка с флуорополимерно покритие и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче, в кутия.

3 ml разтвор в 5-милилитров флакон от безцветно стъкло (тип I) с бромобутилова гумена запушалка с флуорополимерно покритие и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче, в кутия.

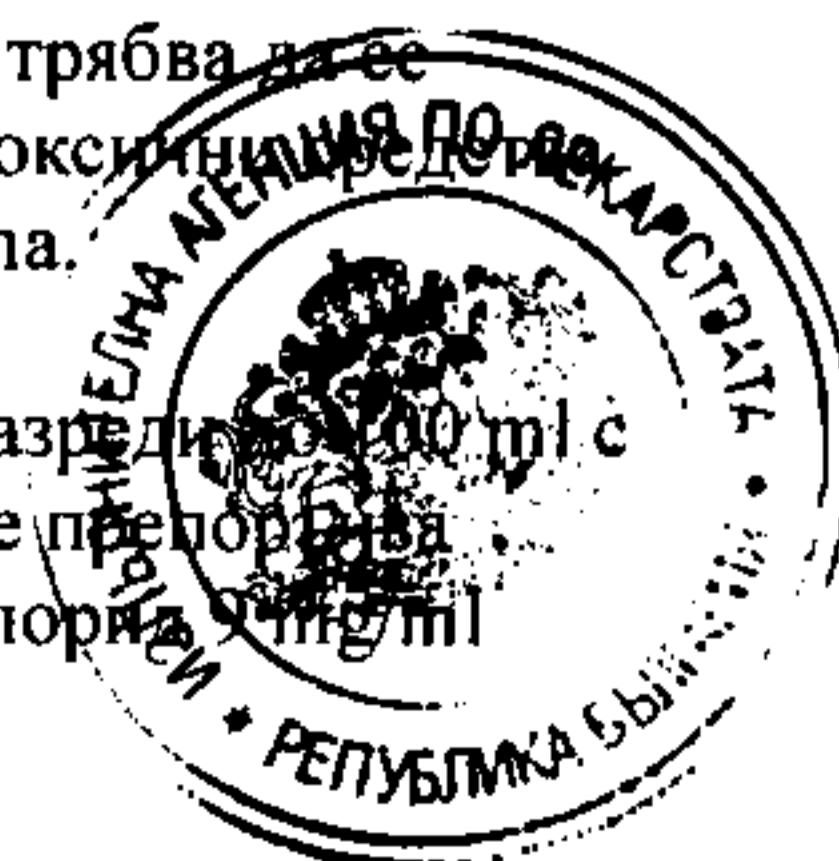
Видовете опаковки са картонени кутии с 1 или 6 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ерибулин EVER Pharma е цитотоксичен противораков лекарствен продукт и, както при всички други токсични съединения, с него трябва да се работи с повишено внимание. Препоръчва се употребата на ръкавици, очила и защитно облекло. Ако кожата влезе в контакт с разтвора, той трябва незабавно да се отмие старателно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, лигавиците трябва да се изплакнат обилно с вода. Ерибулин EVER Pharma трябва да се приготвя и прилага само от персонал, подходящо обучен за работа с цитотоксични вещества. Бременни жени от персонала не трябва да работят с Ерибулин EVER Pharma.

Като се използва асептична техника, Ерибулин EVER Pharma може да се разрежда до 100 ml с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). След прилагане се препоръчва интравенозната система да се промие с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml



(0,9%), за да се гарантира приложението на цялата доза. Той не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и не трябва да се разрежда в 5%-ен инфузионен разтвор на глюкоза.

Ако за приложението на продукта използвате острие, вижте инструкциите, предоставени от производителя на изделието. Флаконите Ерибулин EVER Pharma имат 13-милиметрова запушалка. Избраното изделие трябва да е съвместимо с малки запушалки за флакони.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

