

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HALAVEN 0,44 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа ерибулин мезилат (eribulin mesilate), еквивалентен на 0,44 mg ерибулин. Всеки флакон от 2 ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,88 mg ерибулин. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен воден разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапията с HALAVEN е показана за лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, които са имали прогресия след поне две химиотерапевтични схеми за авансирало заболяване (в точка 5.1). Предхождащата терапия трябва да е включвала антрациклин и таксан, освен ако пациентите не са били подходящи за тези видове лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

HALAVEN трябва да се прилага в отделения, специализирани в приложението на цитотоксична химиотерапия, и само под наблюдението на квалифициран лекар с опит в правилната употреба на цитотоксични лекарствени продукти.

Дозировка

Препоръчаната доза ерибулин като готов за употреба разтвор е $1,23 \text{ mg/m}^2$, която трябва да се прилага интравенозно за 2 до 5 минути на Дни 1 и 8 от всеки 21-дневен цикъл.

Моля, отбележете:

В ЕС препоръчаната доза се отнася до основата на активното вещество (ерибулин). Изчисляването на индивидуалната доза, която да се приложи на пациента, трябва да бъде въз основа на концентрацията на готовия за употреба разтвор, който съдържа 0,44 mg/ml ерибулин, и препоръчаната доза от $1,23 \text{ mg/m}^2$. Препоръките за намаляване на дозата, дадени по-долу, също са посочени като дозата ерибулин, която ще се приложи въз основа на концентрацията на готовия за употреба разтвор.

В основното изпитване EMBRACE, съответната публикация и в някои други региони, напр. САЩ и Швейцария, препоръчаната доза е въз основа на солевата форма (ерибулин мезилат).

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

Отлагане на дозата по време на терапията

Приложението на HALAVEN на Ден 1 или Ден 8 трябва да се отложи по всяка от следните причини:

- Абсолютен брой неутрофили (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Тромбоцити $< 75 \times 10^9/l$
- степен 3 или 4 нехематологични токсични реакции.

Понижение на дозата по време на терапия

Препоръките за понижение на дозата за повторно лечение са показани на следната таблица.

Препоръки за понижение на дозата

Нежелани реакции след предхождащо приложение на HALAVEN	Препоръчвана доза ерибулин
Хематологични:	
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$, продължаваща повече от 7 дни	0,97 mg/m ²
ANC $< 1 \times 10^9/l$ неутропения, усложнена от фебрилитет или инфекция	
Тромбоцити $< 25 \times 10^9/l$ тромбоцитопения	
Тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$ тромбоцитопения, усложнена от хеморагия или налагаща трансфузия на кръв или тромбоцити	
Нехематологични:	
Всяка степен 3 или 4 в предишния цикъл	
Повторна поява на някоя хематологична или нехематологична нежелана реакция, както е упоменато по-горе	
Независимо от намалението до 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Независимо от намалението до 0,62 mg/m ²	Да се обсъди спиране

Не повишавайте повторно дозата на ерибулин, след като е била намалена.

Пациенти с чернодробно увреждане

Увредена чернодробна функция поради метастази:

Препоръчаната доза ерибулин при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) е 0,97 mg/m², приложени интравенозно за 2 до 5 минути на Дни 1 и 8 от 21-дневен цикъл. Препоръчаната доза ерибулин при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) е 0,62 mg/m², прилагани интравенозно за 2 до 5 минути на Дни 1 и 8 от 21-дневен цикъл.

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

Увредена чернодробна функция поради цироза:

Тази група пациенти не са проучвани. Дозите по-горе могат 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

Пациентите с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <40 ml/min) може да се нуждаят от понижение на дозата (вж. точка 5.2). Оптималната доза за тези групи пациенти все още не е установена. Препоръчват се предпазливост и внимателно проследяване на безопасността. Не се препоръчват специални корекции при пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на HALAVEN при деца и юноши за показанието рак на гърдата.

Начин на приложение

Дозата може да се разрежи в най-много 100 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Не трябва да се разрежда в инфузионен разтвор на глюкоза 5%. За указания за разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Преди приложението трябва да се осигури добър периферен венозен достъп или достъпна централна линия. Няма данни, че ерибулин мезилат причинява образуване на мехури или дразнене. В случай на екстравазация лечението трябва да е симптоматично. За информацията относно работата с цитотоксични лекарства 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

Хематологични

Миелосупресията е дозозависима и се манифестира основно като неутропения (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 тромбоцитите $> 100 \times 10^9/L$.

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

Пациентите с ALT или AST >3 x горната граница на нормата (ULN) са с по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения. Въпреки че данните са ограничени, пациентите с билирубин >1,5 x горната граница на нормата също имат по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения.

Тежката неутропения може да се овладее чрез употребата на G-CSF или еквивалент по преценка на лекаря съгласно съответните насоки (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 редукция на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания пациентите с предхождаща невропатия, по-силна от степен 2, са изключени. При пациенти с предхождаща невропатия степен 1 или 2 обаче не е имало по-голяма вероятност за развитие на нови или влошаване на симптомите, отколкото при тези, които са включени в проучването без това състояние.

Удължаване на QT интервала

В едно неконтролирано открито ЕКГ проучване при 26 пациенти удължаване на QT интервала се наблюдава на Ден 8, независимо от концентрацията на ерибулин, без наблюдавано удължаване на QT интервала на Ден 1. Препоръчва се ЕКГ наблюдение, ако се започне терапия при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, с брадиаритмии, пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала, включително клас Ia и III антиаритмични средства, и с електролитни отклонения. Хипокалемията или хипомагнеземията трябва да се коригират преди започване на HALAVEN 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.

Употреба в комбинация с анти-HER2 терапия

Няма опит с използването на ерибулин в комбинация с анти-HER2 терапия от клинични изпитвания.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg на доза.

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. Пълното инхибиране на транспорта би могло на теория да доведе до повече от 3-кратно повишение на плазмените концентрации. Не се препоръчва да се използват вещества, които са инхибитори на чернодробните транспортни протеини като транспортни протеини за органични аниони (OATPs), P-гликопротеин (Pgp), протеините за множествена лекарствена резистентност (MRPs) и т.н., едновременно с ерибулин.

Инхибиторите на такива транспортери включват, но не са ограничени до: циклоспорин, ритонавир, саквинавир, лопинавир и някои други протеазни инхибитори, ефавиренц, емтрицитабин, верапамил, кларитромицин, хинин, хинидин, дизопирамид, и т.н.

Не може да се изключи, че едновременното лечение с вещества индуктори като карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) би могло да доведе до понижени плазмени концентрации на ерибулин и едновременното приложение с индуктори трябва да се извършва предпазливо, като се има предвид потенциален риск за намалена ефикасност на лекарството. По време на лечение с индуктора на CYP3A4 рифампицин не се забелязват значими въздействия върху експозицията на ерибулин (AUC и C_{max}). Поради свойството си да инхибира транспортери, обаче, рифампицин може да неутрализира своя възможен индуциращ ефект върху елиминирането на ерибулин. Затова ефектът на рифампицин не може засега да се екстраполира при други индуктори.

Не се очакват лекарствени взаимодействия с инхибитори на CYP3A4. Експозицията на ерибулин (AUC и C_{max}) не се повлиява от кетоконазол, който е CYP3A4 инхибитор.

Ефекти на ерибулин върху фармакокинетиката на други лекарства

Ерибулин може да инхибира важния метаболизиращ лекарствен ензим CYP3A4. Това се доказва от *in vitro* данни, а *in vivo* данни липсват. Едновременното приложение с вещества, които се метаболизират главно от CYP3A4, трябва да се извършва предпазливо и се препоръчва пациентите да се проследяват стриктно за нежелани реакции поради повишените плазмени концентрации на съпътстващото вещество. Ако веществото има тесен терапевтичен обхват, трябва да се избягва използването на съпътстващо лекарство.

Ерибулин не инхибира CYP ензимите CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1 в клинично значими концентрации.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на ерибулин при бременни жени. Ерибулин е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при плъхове. HALAVEN не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично 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 HALAVEN, 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 кърмата или в млякото при животни. Не може да се изключи риск за новородените или кърмачетата и затова HALAVEN не трябва да се използва по време 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 поради вероятността за необратим инфертилитет поради терапията с HALAVEN.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

HALAVEN може да причини нежелани реакции като умора и замаяност, които могат да доведат до леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не използват машини, ако се чувстват уморени или замаяни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Освен ако не е посочено друго, следната таблица показва честотите на нежеланите реакции, наблюдавани при 827 пациенти с рак на гърдата, които са получавали препоръчаната доза при две фаза 2 и едно фаза 3 проучвания.

Категориите честоти се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на честотата. Дадени са действителната обща честота и честотата и честотата на реакциите от степен 3 и 4, където реакции от степен 3 и 4 възникват с честота $\geq 1\%$.

Системо-органен клас	Нежелани реакции – всички степени			
	Много често (Честота %)	Често (Честота %)	Нечесто	Редки
Инфекции и инфестации		Инфекция на пикочните пътища Орална кандидоза Инфекция на горните дихателни пътища Назофарингит Ринит	Пневмония Неутропеничен сепсис Орален херпес Херпес зостер	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (54,5%) (G3/4: 48,3%) Левкопения (22,1%) (G3/4: 14%) Анемия (20,3%) (G3/4: 1,4%)	Фебрилна неутропения (4,7%) (G3/4: 4,6%) ^a Тромбоцитопения Лимфопения		дисеминирана интраваскуларна коагулация ^d
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Хипокалиемия Хипомагнезиемия Дехидратация Хипергликемия Хипофосфатемия		
Психични нарушения		Безсъние Депресия		
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия ^b (32,0%) (G3/4: 6,9%) Главоболие	Дизгеузия Замаяност Хипестезия Летаргия Невротоксичност		
Нарушения на очите		Засилено съзене Коюнктивит		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Тинитус	
Сърдечни нарушения		Тахикардия		
Съдови нарушения		Горещи вълни	Тромбоза на дълбоките вени Пулмонална емболия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея Кашлица Орофаренгеална болка Епистаксис Ринорея	Интерстициално белодробно заболяване	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (35,1%) (G3/4: 1,1%) Запек Диария Повръщане	Коремна болка Стоматит Сухота в устата Диспепсия Гастроэзофагеална рефлуксна болест Улцерации в устата Коремна дистензия		Панкреатит ^d
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аланин-аминотрансфераза (3,0%) (G3/4: 1,1%) ^c Повишена аспартат-аминотрансфераза	Хипербилирубинемия	

Системо-органен клас	Нежелани реакции – всички степени			
	Много често (Честота %)	Често (Честота %)	Нечесто	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Обрив Сърбеж Нарушение на ноктите Нощно изпотяване Палмарно-плантарна еритродизестезия Суха кожа Еритем Хиперхидроза	Ангиоедем	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия и миалгия	Болки в крайниците Мускулни спазми Мускулно-скелетни болки и мускулно-скелетни болки в гръдния кош Мускулна слабост Болки в костите Болки в гърба		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Дизурия Хематурия Протеинурия Бъбречна недостатъчност	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора/Астения (52,8%) (G3/4: 8,4%) Пирексия	Лигавично възпаление (9,8%) (G3/4: 1,3%) ^c Периферни отоци Болка Студени тръпки Грипоподобно заболяване Болки в гръдния кош		
Изследвания		Намаляване на теллото		

^a Включва 1 случай степен 5

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

^c Няма степен 4

^d От спонтанни съобщения

Подбрани нежелани реакции

Неутропения

Наблюдаваната неутропения е обратима и не е кумулативна, като средното време до надира е 13 дни, а средното време до възстановяването от тежката неутропения (< 0,5 x 10⁹/l) е 8 дни. Брой на неутрофилите < 0,5 x 10⁹/l с продължителност повече от 7 дни настъпва при 13% от пациентите с рак на гърдата, лекувани с ерибулин.

Тежката неутропения може да се лекува с употребата на G-CSF или еквивалент по преценка на лекаря съгласно съответните препоръки. 18% от пациентите с рак на гърдата, лекувани при едно фаза 3 проучване с ерибулин, получават G-CSF.

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

Дисеминирана интраваскуларна коагулация

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

Периферна невропатия

При 827-те пациенти с рак на гърдата най-честата нежелана реакция, водеща до спиране на лечението с ерибулин, е периферна невропатия (4%). Медианата на времето до степен 2 е 85 дни (след 4 цикъла).

Развитието на степен 3 или 4 периферна невропатия настъпва при 7% от лекуваните с ерибулин пациенти с рак на гърдата. При клиничните проучвания 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 симптомите.

При пациентите с предхождаща степен 1 или 2 периферна невропатия честотата на свързана с лечението степен 3 периферна невропатия е 10%.

Специални популации

Популация в старческа възраст

При проучвания при 1 222 пациенти, лекувани с ерибулин, 244 пациенти (20,0%) са на възраст > 65 - 75 години, а 66 пациенти (5,4%) са на възраст > 75 години. Измежду 827 от тези пациенти, които са получавали препоръчаната доза ерибулин при фаза 2/3 проучвания с рак на гърдата, 121 пациенти (14,6%) са на възраст > 65 - 75 години, а 17 пациенти (2,1%) са на възраст > 75 години. Профилът на безопасност на ерибулин при пациенти в старческа възраст (> 65-годишна възраст) е сходен с този на пациентите ≤ 65-годишна възраст. Не се препоръчват корекции на дозата за пациенти в старческа възраст.

Пациенти с чернодробно увреждане

Пациентите с ALT или AST >3 x 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 x горната граница на нормата имат по-висока честота на степен 4 неутропения и фебрилна неутропения (вж. също точки 4.2 и 5.2).

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 чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

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) на Ден 3 и неутропения (степен 3) на 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

HALAVEN (ерибулин мезилат) е нетаксанов инхибитор на микротубулната динамика, отнасящ се към халихондриновия клас на антинеопластичните средства. Той е структурно опростен аналог на халихондрин В, който е естествен продукт, изолиран от морската гъба *Halichondria okadae*.

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

Клинична ефикасност

Ефикасността на HALAVEN при рак на гърдата се подкрепя от две фаза 2 проучвания с едно рамо и едно рандомизирано фаза 3 сравнително проучване.

762-мата пациенти в основното фаза 3 проучване EMBRACE 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 противопоказани). Пациентите трябва да са имали прогресия в рамките на 6 месеца от тяхната последна химиотерапевтична схема. Те са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или HALAVEN в доза от 1,23 mg/m² на Дни 1 и 8 от 21-дневен цикъл, прилаган интравенозно за 2 до 5 минути, или лечение по избор на лекаря (TPC), дефинирано като монокимиотерапия, хормонално лечение или биологична терапия, одобрена за лечение на рак, или палиативно лечение или лъчетерапия, отразяващи местната практика. Рамото на TPC включва 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, който е статистически значимо по-добър в групата на ерибулин в сравнение с TPC при 55% от събитията. Медианата на преживяемост на групата на HALAVEN (медиана: 399 дни/13,1 месеца) в сравнение с групата на TPC (медиана: 324 дни/10,6 месеца) е подобрена със 75 дни/2,5 месеца (HR 0,809, 95% CI: 0,660, 0,991, p=0,041).

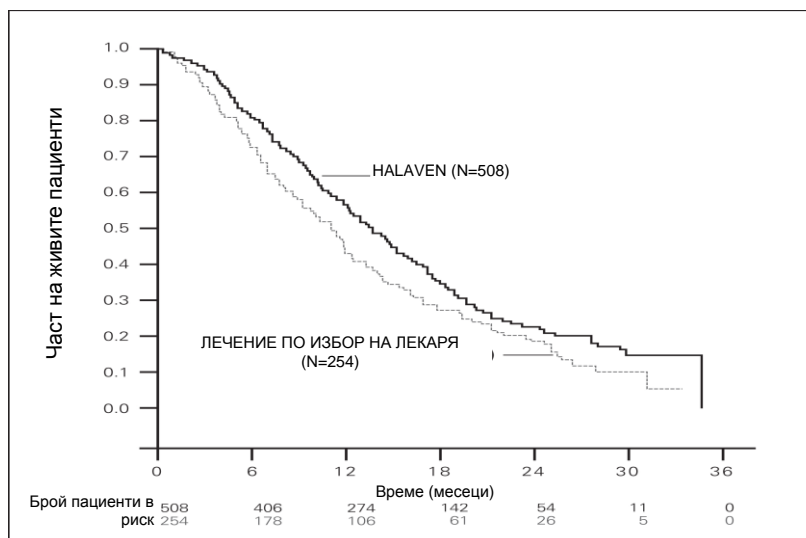
Резултатът е бил потвърден с актуализиран анализ на общата преживяемост, проведен при 77% от събитията с медиана на преживяемост на групата на HALAVEN (медиана: 403 дни/13,2 месеца) в сравнение с групата на TPC (медиана: 321 дни/10,5 месеца), подобрена с 82 дни/2,7 месеца (HR 0,805, 95% CI: 0,677, 0,958, номинално p=0,014).

Ефикасност на HALAVEN спрямо лечение по избор на лекаря (TPC) – Актуализиран анализ на преживяемостта в ITT популацията

Параметър за ефикасност	HALAVEN (n = 508)	TPC (n = 254)
Обща преживяемост		
Брой събития	386	203
Медиана 95% CI	403 дни (367,438)	321 дни (281,365)
Коефициент на риск (HR) (95% CI) ^a (Сох анализ на пропорционални рискове)	0,805 (0,677, 0,958)	
Номинална P-стойност (log-rank) ^a	0,014	

^a Стратифицирани по географски регион, HER2/neu статус и предхождаща терапия с капецитабин.

Карпан-Меиер анализ на актуализираните данни за обща преживяемост (OS) (ITT популация)



Към момента на първоначалната гранична стойност, анализът на преживяемост без прогресия по преценка на изследователя и независима оценка е показан на следната таблица.

Ефикасност на HALAVEN спрямо лечение по избор на лекаря – Преживяемост без прогресия

	HALAVEN n=508	TPC n=254
Независима		
Брой събития	357	164
Медиана	113 дни	68 дни
(95% CI)	(101 - 118)	(63 - 103)
Коефициент на риск ^a (95% CI)	0,865 (0,714 - 1,048)	
p-стойност ^b (Log rank)	0,137	
Изследовател		
Брой събития	429	206
Медиана	110 дни	66 дни
(95% CI)	(100 - 114)	(60 - 79)
Коефициент на риск ^a (95% CI)	0,757 (0,638 - 0,900)	
p-стойност ^b (Log rank)	0,002	
^a За коефициент на риск стойност под 1,00 е в полза на ерибулин		
^b Стратифицирани по географски регион, HER2/neu статус и предхождаща терапия с капецитабин.		

При пациентите, годни за оценка на отговора, които са получавали HALAVEN, честотата на обективен отговор по критериите на RECIST е 12,2% (95% CI: 9,4%, 15,5%) по независима оценка и 13,2% (95% CI: 10,3%, 16,7%) по преценка на изследователя. Медианата на продължителност на отговора в тази група по независима оценка е 128 дни (95% CI: 116, 152 дни) (4,2 месеца).

Позитивният ефект върху общата преживяемост (OS) и преживяемост без прогресия (PFS) се наблюдава както при таксан-рефрактерните, така и при таксан-нерефрактерни пациенти. При актуализацията на OS, HR за ерибулин спрямо TPC 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. При анализа на PFS по преценка на изследователя (въз основа на първоначалната гранична стойност на данните), HR е 0,77 (95% CI 0,61, 0,97) за таксан-рефрактерните пациенти и 0,76 (95% CI 0,58, 0,99) за пациентите, които не са таксан-рефрактерни.

Позитивният ефект върху OS се наблюдава както при нелекувани с капецитабин, така и при лекувани преди това с капецитабин пациенти. Анализът на актуализираната OS показва предимство в преживяемостта за групата на ерибулин в сравнение с TPC както при лекувани преди това пациенти с капецитабин с HR 0,787 (95% CI 0,645, 0,961), така и при нелекувани с капецитабин пациенти съответно с HR 0,865 (95% CI 0,606, 1,233). Анализът на PFS въз основа на оценката на изследователя (основаващ се на първоначалната гранична стойност на данните) също показва позитивен ефект в групата с предхождащо лечение с капецитабин с HR 0,68 (0,56, 0,83). За групата, нелекувана с капецитабин, съответното HR е 1,03 (0,73, 1,45).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с ерибулин при всички подгрупи на педиатричната популация за показанието рак на гърдата.

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 (граница на средните от 43 до 114 l/m²).

Ерибулин се свързва слабо с плазмените протеини. Свързването на ерибулин с плазмените протеини (100-1000 ng/ml) варира от 49% до 65% в човешката плазма.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Ерибулин има нисък клирънс (граница на средните от 1,16 до 2,42 l/час/m²). Не се наблюдава значимо кумулиране на ерибулин при седмично приложение. Фармакокинетичните свойства не са дозо- или времезависими в границите на дози ерибулин от 0,22 до 3,53 mg/m².

Ерибулин се елиминира основно чрез билиарна екскреция. Транспортният протеин, участващ в екскрецията, понастоящем не е известен. Предклиничните проучвания показват, че ерибулин се транспортира чрез Pgp. Не е известно обаче дали Pgp допринася за билиарната екскреция на ерибулин.

След приложение на ¹⁴C-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 HALAVEN в доза от 0,97 mg/m² на пациенти с леко чернодробно увреждане и 0,62 mg/m² на пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане води до малко по-висока експозиция отколкото след доза от 1,23 mg/m² на пациенти с нормална чернодробна функция. HALAVEN 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

Едно проучване при пациенти с различни степени на нарушена бъбречна функция показва, че експозицията на ерибулин при пациенти с умерено нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 40 до 59 ml/min, n=6) е сходна с тази при пациенти с нормална бъбречна функция, докато експозицията при пациенти с тежко увреждане е повишена със 75% (креатининов клирънс < 40 ml/min, n=4). Вижте точка 4.2 за препоръки за лечение.

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 карциногенност с ерибулин.

С ерибулин не е провеждано проучване върху 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. Едно проучване върху ембриофеталното развитие при плъхове потвърждава токсичността върху 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 освен упоменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

4 години

Срок на годност в периода на използване

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне изключва риск от микробно контаминиране, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Ако не се използва незабавно, HALAVEN под формата на неразреден разтвор в спринцовка обикновено не трябва да се съхранява за повече от 4 часа на 25°C и стайно осветление, или за 24 часа на 2°C - 8°C.

Разредените разтвори на HALAVEN (0,018 mg/ml до 0,18 mg/ml ерибулин в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)) инжекционен разтвор не трябва да се съхраняват за повече от 24 часа на 2°C - 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от 5 ml от стъкло тип I, с покрита с тефлон запушалка от бутилова гума с отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 2 ml разтвор.

Видовете опаковки са картонени кутии с 1 или 6 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

HALAVEN 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 отбие старателно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, лигавиците трябва да се изплакнат обилно с вода. HALAVEN трябва да се приготвя и прилага само от персонал с подходящо обучение за работа с цитотоксични средства. Бременни жени от персонала не трябва да работят с HALAVEN.

Като се използва асептична техника, HALAVEN може да се разрежи до 100 ml с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Той не трябва да се смесва с други лекарства и не трябва да се разрежда в 5%-ен инфузионен разтвор на глюкоза.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai Europe Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/678/001-002

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

Дата на първо разрешаване: 17 март 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИТЕ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Обединено кралство

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- По искане на Европейската агенция по лекарствата;
- Винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HALAVEN 0,44 mg/ml инжекционен разтвор
Ерибулин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 2 ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,88 mg ерибулин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Етанол, безводен
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина
Натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон от 2 ml
6 флакона от 2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧНО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai Europe Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/001 1 флакон
EU/0/00/000/002 6 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

HALAVEN 0,44 mg/ml инжекция
Ерибулин
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml
Всеки флакон съдържа 0,88 mg ерибулин в 2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

HALAVEN 0,44 mg/ml инжекционен разтвор Ерибулин (Eribulin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява HALAVEN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате HALAVEN
3. Как да използвате HALAVEN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате HALAVEN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява HALAVEN и за какво се използва

HALAVEN е противораково средство, което действа чрез спиране на растежа и разпространението на раковите клетки.

Той се използва за локално авансирал или метастатичен рак на гърдата (рак на гърдата, който се е разпространил отвъд началния тумор), когато са били опитани поне два вида друго лечение, но са изчерпали ефекта си.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате HALAVEN

Не използвайте HALAVEN

- ако сте алергични към ерибулин мезилат или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако кърмите

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате HALAVEN:

- ако имате чернодробни проблеми
- ако имате повишена температура или инфекция
- ако имате усещане за скованост, мравучкане, боцкане, чувствителност при докосване или мускулна слабост
- ако имате сърдечни проблеми

Ако получите някое от тези състояния, уведомете Вашият лекар, който може да пожелае да спре лечението или да намали дозата.

Други лекарства и HALAVEN

Информирайте Вашия лекар, ако използвате или наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

HALAVEN може да причини сериозни вродени дефекти и не трябва да се използва, ако сте бременна, освен ако не се прецени, че е категорично необходим, след обсъждане на всички рискове за Вас и бебето. Той може да причини също постоянни бъдещи проблеми с оплодителната способност при мъже, ако те го приемат, и те трябва да обсъдят това със своя лекар, преди да започнат лечение. Жените в детеродна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с HALAVEN и до 3 месеца след това.

HALAVEN не трябва да се използва по време на кърмене поради възможен риск за детето.

Шофиране и работа с машини

HALAVEN може да причини нежелани реакции като умора (много често) и замаяност (често). Не шофирайте и не използвайте машини, ако се чувствате уморени или замаяни.

HALAVEN съдържа малки количества етанол (алкохол)

Това лекарство съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg в един флакон.

3. Как да използвате HALAVEN

HALAVEN ще Ви бъде прилаган от Вашия лекар или медицинска сестра като инжекция във вена за период от 2 до 5 минути. Дозата, която ще получите, се основава на Вашата телесна повърхност (изразена в квадратни метри или m^2), която се изчислява според теглото и ръста Ви. Обичайната доза на HALAVEN е $1,23 \text{ mg}/m^2$, но тя може да се коригира от Вашия лекар въз основа на резултатите от Вашите кръвни изследвания или други фактори.

Колко често ще получавате HALAVEN?

HALAVEN обикновено се дава на Дни 1 и 8 от всеки 21-дневен цикъл. Вашият лекар ще определи колко цикъла лечение трябва да получите. В зависимост от резултатите от Вашите кръвни изследвания, лекарят може да отложи прилагането на продукта, докато кръвните изследвания се нормализират. Лекарят може също след това да реши да понижи дозата, която получавате.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции (съобщават се при поне 1 от 10 пациенти) са:

- Намаление на броя на белите или червените кръвни клетки
- Умора и слабост
- Гадене, повръщане, запек, диария
- Усещания за скованост, мравучкане и боцкане
- Повишена телесна температура
- Загуба на апетит
- Болки в ставите и мускулите
- Главоболие
- Косопад

Чести нежелани реакции (съобщават се при поне 1 от 100 пациенти) са:

- Намаление на броя на тромбоцитите (което може да доведе до насиняване или по-продължително кървене)
- Инфекция с повишена температура, студени тръпки
- Ускорена сърдечна честота, зачервяване
- Световъртеж, замаяност
- Повишено сълзене, конюнктивит (зачервяване и възпаление на повърхността на окото), кървене от носа
- Дехидратация, сухота в устата, язви в устата, орална кандидоза, нарушено храносмилане, киселини, болки или подуване на корема
- Оток на меките тъкани, болки (по-специално в гръдния кош, болки в гърба и костите), мускулни спазми или слабост
- Инфекции на устата, дихателните пътища и пикочните пътища
- Възпалено гърло, зачервен, възпален или течаш нос, грипopodobни симптоми
- Отклонения във функционалните чернодробни показатели, променено ниво на захарта, фосфатите, калия или магнезия в кръвта
- Загуба на тегло
- Неспособност за сън, депресия, променен вкус
- Затруднено дишане, кашлица, болки в гърлото
- Обрив, сърбеж, отичане и изтръпване на ръцете и ходилата, проблеми с ноктите, суха или зачервена кожа
- Засилено потене (включително нощно изпотяване)

Нечести нежелани реакции (съобщават се при по-малко от 1 от 100 пациенти) са:

- Тежки инфекции с отравяне на кръвта (сепсис), херпес на устата, херпес зостер
- Шум в ушите
- Кръвни съсиреци
- Пневмония
- Високи нива на билирубин в кръвта
- Локален оток на кожата
- Бъбречна недостатъчност, кръв или белтък в урината, болка при уриниране

Редки нежелани реакции (съобщават се при по-малко от 1 от 1000 пациенти) са:

- Възпаление на панкреаса

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате HALAVEN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до.“ Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа HALAVEN

- Активното вещество е ерибулин. Всеки флакон от 2 ml съдържа ерибулин мезилат, еквивалентен на 0,88 mg ерибулин.
- Другите съставки са етанол и вода за инжекции, като е възможно наличие на много малки количества хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда HALAVEN и какво съдържа опаковката

HALAVEN е бистър, безцветен, воден инжекционен разтвор, предлаган в стъклени флакони, съдържащи 2 ml от разтвора. Всяка картонена опаковка съдържа или 1, или 6 флакона.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Обединено кралство

+44 (0) 845 676 1400

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34

България

PharmaSwiss EOOD
Тел: + 359 2 895 21 10

Česká republika

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

Lietuva

UAB „PharmaSwiss“
Tel: + 370 5 2790 762

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Valeant Pharma Hungary Ltd.
Tel: +36-1-345-5900

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel. +372 682 7400

Ελλάδα

Eisai Ltd.
Τηλ: + 44 (0) 845 676 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Velika Britanija)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

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

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

Eisai Ltd.
Τηλ: +44 (0) 845 676 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Latvija

SIA PharmaSwiss Latvia
Tel: + 371 67502185

Malta

Associated Drug Company Ltd.
Tel: + 356 22778000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Valeant Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48(22) 627 28 88

Portugal

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

România

PharmaSwiss Medicines S.R.L.
Tel: +40 374 102 600

Slovenija

Pharmaswiss d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 2364 700

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 845 676 1400

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>