

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HALAVEN 0,44 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera erybuliny mezylan w ilości odpowiadającej 0,44 mg erybuliny.

Każda fiolka o pojemności 2 ml zawiera erybuliny mezylan w ilości odpowiadającej 0,88 mg erybuliny.

Każda fiolka o pojemności 3 ml zawiera erybuliny mezylan w ilości odpowiadającej 1,32 mg erybuliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie produktem HALAVEN wskazane jest w terapii dorosłych pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej jednego cyklu chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby (patrz punkt 5.1). Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów w terapii adjuwantowej lub w leczeniu przerzutowej choroby nowotworowej, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

Leczenie produktem HALAVEN wskazane jest w terapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym tłuszczakomięśakiem, którzy otrzymali uprzednio terapię wykorzystującą antracyklinę (chyba, że była przeciwwskazana) w leczeniu choroby zaawansowanej lub dającej przerzuty (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt HALAVEN należy podawać wyłącznie pod kontrolą wykwalifikowanego lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu cytotoksycznych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka erybuliny w postaci gotowego do użycia roztworu wynosi 1,23 mg/m² pc., którą należy podać dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Uwaga

Zalecana w UE dawka odnosi się do części zasadowej substancji czynnej (erybuliny). Wyliczenie indywidualnej dawki, jaką należy podać pacjentowi należy przeprowadzić w oparciu o moc gotowego do użycia roztworu zawierającego 0,44 mg/ml erybuliny oraz zalecaną dawkę wynoszącą 1,23 mg/m². Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki przedstawione są również, jako dawka erybuliny, jaką należy podać w oparciu o moc gotowego do użycia roztworu.

W głównych badaniach, odpowiadających im publikacjach oraz w niektórych innych regionach np. w Stanach Zjednoczonych i Szwajcarii, zalecana dawka wyrażona jest w oparciu o formę soli (erybuliny mezylan).

U pacjentów mogą wystąpić nudności i wymioty. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków przeciwwymiotnych, w tym kortykosteroidów.

Opóźnienie podania dawki w trakcie leczenia

W poniższych przypadkach podanie produktu HALAVEN należy wstrzymać w 1. i 8. dniu:

- całkowita liczba neutrofilów $< 1 \times 10^9/l$
- płytki krwi $< 75 \times 10^9/l$
- toksyczność niehematologiczna 3. lub 4. stopnia.

Zmniejszenie dawki w trakcie leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki w trakcie leczenia.

Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki

Działanie niepożądane, które wystąpiło po poprzednim podaniu produktu HALAVEN	Zalecana dawka erybuliny
Hematologiczne:	
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, <i>ang. absolute neutrophil count</i>) $< 0.5 \times 10^9/l$ trwająca dłużej niż 7 dni	0,97 mg/m ² pc.
Neutropenia o wartości ANC $< 1 \times 10^9/l$, z gorączką lub zakażeniem	
Trombocytopenia z liczbą płytek krwi $< 25 \times 10^9/l$	
Trombocytopenia z liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ z krwotokiem lub wymagająca transfuzji krwi lub płytek krwi	
Niehematologiczne:	
Jakakolwiek reakcja 3. lub 4. stopnia w poprzednim cyklu	
Nawrót któregokolwiek z wymienionych wyżej działań niepożądanych - hematologicznych lub niehematologicznych	
Pomimo zmniejszenia dawki do 0,97 mg/m ² pc.	0,62 mg/m ² pc.
Pomimo zmniejszenia dawki do 0,62 mg/m ² pc.	Rozważyć przerwanie leczenia

Dawki erybuliny nie należy ponownie zwiększać po jej zmniejszeniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby spowodowane przerzutami

Zalecana dawka erybuliny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) wynosi 0,97 mg/m² pc. podane dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka erybuliny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) wynosi 0,62 mg/m² pc. podane dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu.

Nie przeprowadzono badań stosowania produktu HALAVEN w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh), należy się jednak spodziewać, że w przypadku stosowania erybuliny u takich pacjentów konieczne jest większe zmniejszenie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby spowodowane marskością wątroby

Nie przeprowadzono badań w tej grupie pacjentów. Dawki wymienione powyżej mogą być stosowane w łagodnym i umiarkowanym zaburzeniu czynności, zaleca się jednak ścisłą kontrolę, ponieważ może zajść konieczność ponownego dostosowania dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U niektórych pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) może wystąpić zwiększenie ekspozycji na erybulinę i może zajść konieczność zmniejszenia dawki. U wszystkich pacjentów z zaburzeniami nerek zaleca się ostrożność i ścisłą kontrolę (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dostosowania dawkowania w zależności od wieku pacjenta (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu HALAVEN u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu: rak piersi.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego HALAVEN u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat z mięsakiem tkanek miękkich. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt HALAVEN jest przeznaczony do podawania dożylnego. Dawkę można rozcieńczyć w objętości do 100 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu, 9 mg/ml (0,9%). Nie należy rozcieńczać w 5% roztworze glukozy do wlewów. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Przed podaniem produktu leczniczego należy upewnić się czy jest odpowiedni obwodowy dostęp żylny lub drożny dostęp centralny żylny. Brak dowodów na powodowanie pęcherzy lub działanie drażniące erybuliny mezylanu. W przypadku wynaczynienia należy prowadzić leczenie objawowe. Informacje dotyczące obchodzenia się z produktami leczniczymi cytotoksycznymi, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Karmienie piersią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hematologia

Mielosupresja jest zależna od dawki i początkowo przejawia się jako neutropenia (punkt 4.8).

U wszystkich pacjentów, przed podaniem każdej dawki erybuliny, należy kontrolować morfologię krwi. Leczenie erybuliną można rozpocząć jedynie u pacjentów z bezwzględną liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oraz liczbą płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$.

Gorączka neutropeniczna wystąpiła u <5% pacjentów leczonych erybuliną. Pacjenci, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, ciężka neutropenia lub trombocytopenia powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

U pacjentów z aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >3 x górnej granicy normy (GGN) częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna. Chociaż dane są ograniczone, również u pacjentów ze stężeniem bilirubiny $> 1,5$ x GGN częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna.

Zgłaszano śmiertelne przypadki gorączki neutropenicznej, posocznicy z neutropenią, posocznicy oraz wstrząsu septycznego.

Ciężką neutropenię można opanować stosując czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) lub lek równoważny, według uznania lekarza prowadzącego, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi (patrz punkt 5.1).

Neuropatia obwodowa

Pacjentów należy ściśle kontrolować w kierunku wystąpienia objawów ruchowej i czuciowej neuropatii obwodowej. Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej wymaga wstrzymania podania lub zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych pacjenci, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia większa niż 2. stopnia, byli wykluczeni. Natomiast u pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia 1. i 2. stopnia, nie występowały częściej dodatkowe objawy lub nasilenie istniejących objawów w porównaniu do pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania nie występowała neuropatia.

Wydłużenie odstępu QT

W niekontrolowanym, otwartym badaniu EKG u 26 pacjentów obserwowano wydłużenie odstępu QT, niezależne od stężenia erybuliny, w 8. dniu, bez obserwacji wydłużenia odstępu QT w 1. dniu. W razie rozpoczęcia leczenia zaleca się kontrolę EKG u pacjentów z wrodzoną niewydolnością serca, bradyarytmiami lub u pacjentów leczonych równocześnie lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, w tym, leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III oraz u pacjentów z zaburzeniami elektrolitów. Przed rozpoczęciem podawania produktu HALAVEN należy skorygować niskie stężenie potasu (hipokaliemia) i magnezu (hipomagnezemia) i okresowo monitorować wartości tych elektrolitów w trakcie leczenia. Należy unikać stosowania erybuliny u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Erybulina jest wydalana głównie (do 70%) z żółcią. Nie jest znane białko transportowe uczestniczące w tym procesie. Erybulina nie jest substratem nośnika białka oporności raka piersi (BCRP), anionów organicznych (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), białka oporności wielolekowej (MRP2, MRP4) ani pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP).

Interakcje erybuliny z innymi lekami będącymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 nie powinny wystąpić. Ketokonazol, będący inhibitorem CYP3A4 oraz glikoproteiny P (P-gp), ani ryfampicyna, będąca induktorem CYP3A4, nie wpływały na ekspozycję na erybulinę (AUC, C_{max}).

Wpływ erybuliny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Badania *in vitro* wskazują, że erybulina jest słabym inhibitorem enzymu CYP3A4, ważnego w metabolizmie leków. Nie są dostępne dane z badań *in vivo*. Podczas jednoczesnego stosowania substancji o wąskim oknie terapeutycznym oraz substancji, które są usuwane głównie w wyniku metabolizmu przez CYP3A4 (np. alfentanyl, cyklosporyna, ergotamina, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus, takrolimus) należy zachować ostrożność oraz zaleca się ścisłą kontrolę pacjenta w celu wykrycia zdarzeń niepożądanych.

Erybulina w stężeniach mających zastosowanie w praktyce klinicznej nie hamuje enzymów CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ani 2E1.

Erybulina, w stężeniach mających znaczenie kliniczne, nie hamowała aktywności białek transportowych BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ani OATP1B3.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania erybuliny u kobiet w okresie ciąży. Erybulina wykazuje działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne u szczurów. Produkt HALAVEN może być stosowany w okresie ciąży tylko w razie wyraźnej konieczności i po uprzedniej dokładnej ocenie korzyści dla matki oraz ryzyka dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas stosowania produktu HALAVEN przez nie same lub przez ich partnerów oraz o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem HALAVEN i do 3 miesięcy po okresie leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy erybulina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego lub mleka zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci, dlatego produktu HALAVEN nie wolno stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

U szczurów i psów obserwowano toksyczny wpływ na jądra (patrz punkt 5.3). Przed leczeniem mężczyźni powinni poszukać informacji na temat możliwości konserwacji nasienia, ze względu na nieodwracalną bezpłodność, którą może spowodować leczenie produktem HALAVEN.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt HALAVEN może powodować takie działania niepożądane jak zmęczenie i zawroty głowy, które mogą wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjenta, aby nie prowadził pojazdów i nie obsługiwał maszyn, jeżeli czuje się zmęczony lub ma zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących w związku ze stosowaniem produktu HALAVEN należy supresja szpiku kostnego, co objawia się jako neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość oraz powiązane zakażenia. Zgłaszano również rozwój lub nasilenie się występującej wcześniej neuropatii obwodowej. Pośród działań niepożądanych występuje również toksyczność w kierunku układu pokarmowego, co objawia się jako zaburzenia łaknienia, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie oraz zapalenie jamy ustnej. Inne działania niepożądane to zmęczenie, łysienie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, posocznica oraz ból mięśni szkieletowych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

O ile inaczej nie zapisano, tabela przedstawia częstość działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z rakiem piersi oraz mięsakami tkanek miękkich, którzy otrzymali zalecaną dawkę w badaniach klinicznych II i III fazy.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w kolejności od najczęściej występujących. W przypadku reakcji 3. lub 4. stopnia podane są rzeczywista częstość całkowita oraz częstość reakcji 3. lub 4. stopnia.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane – wszystkie stopnie			
	Bardzo często (częstość %)	Często (częstość %)	Niezbýt często (częstość %)	Rzadko lub częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie układu moczowego (8,5%) (G3/4: 0,7%) Zapalenie płuc (1,6%) (G3/4: 1,0%) Kandydoza jamy ustnej Opryszczka jamy ustnej Infekcja górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardzieli Nieżyt nosa Półpasiec	Posocznica (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Posocznica z neutropenią (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Wstrząs septyczny (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (53,6%) (G3/4: 46,0%) Leukopenia (27,9%) (G3/4: 17,0%) Niedokrwistość (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Limfopenia (5,7%) (G3/4: 2,1%) Gorączka neutropeniczna (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Trombocytopenia (4,2%) (G3/4: 0,7%)		Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe ^b
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^d	Hipokaliemia (6,8%) (G3/4: 2,0%) Hipomagnezemia (2,8%) (G3/4: 0,3%) Odwodnienie (2,8%) (G3/4: 0,5%) ^d Hiperglikemia Hipofosfatemia		
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność Depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa ^c (35,9%) (G3/4: 7,3%) Ból głowy (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Zaburzenia smaku Zawroty głowy (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^d Hipestezja Letarg Neurotoksyczność		
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^d Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy Szumy uszne		
Zaburzenia serca		Częstoskurcz		
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca Zatorowość płucna (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Zakrzepica żył głębokich	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a Kaszel (15,0%) (G3/4: 0,5%) ^d	Ból jamy ustnej i gardła Krwawienie z nosa Nieżyt nosa	Śródmiąższowa choroba płuc (0,2%) (G3/4: 0,1%)	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane – wszystkie stopnie			
	Bardzo często (częstość %)	Często (częstość %)	Niezbyt często (częstość %)	Rzadko lub częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^d Zaparcia (22,3%) (G3/4: 0,7%) ^d Biegunka (18,7%) (G3/4: 0,8%) Wymioty (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Ból brzucha Zapalenie jamy ustnej (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^d Suchość ust Niestrawność (6,5%) (G3/4: 0,3%) ^d Refluks żołądkowo-przełykowy Wzdęcie brzucha	Owrzodzenia jamy ustnej Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność AspAT (7,7%) (G3/4: 1,4%) ^d Zwiększona aktywność AlAT (7,6%) (G3/4: 1,9%) ^d Zwiększona aktywność GGT (1,7%) (G3/4: 0,9%) ^d Hiperbilirubinemia (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Hepatotoksyczność (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Utrata włosów	Wysypka (4,9%) (G3/4: 0,1%) Świąd (3,9%) (G3/4: 0,1%) ^d Choroby paznokci Nocne poty Suchość skóry Rumień Nadmierne pocenie się Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^d	Obrzęk naczynioruchowy	**Zespół Stevensa-Johnsona / Toksyczna nekroliza naskórka ^b
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów i mięśni (20,4%) (G3/4: 1,0%) Ból pleców (12,8%) (G3/4: 1,5%) Ból kończyn (10,0%) (G3/4: 0,7%) ^d	Ból kości (6,7%) (G3/4: 1,2%) Skurcz mięśni (5,3%) (G3/4: 0,1%) ^d Ból mięśniowo-szkieletowy Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej Osłabienie mięśniowe		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bolesne oddawanie moczu	Krwimocz Białkomocz Niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie/Astenia (53,2%) (G3/4: 7,7%) Gorączka (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Zapalenie błon śluzowych (6,4%) (G3/4: 0,9%) ^d Obrzęk obwodowy Ból Dreszcze Ból w klatce piersiowej Choroba grypopodobna		

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane – wszystkie stopnie			
	Bardzo często (częstość %)	Często (częstość %)	Niezbyt często (częstość %)	Rzadko lub częstość nieznaną
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała (11,4%) (G3/4: 0,4%) ^d			

^a w tym zdarzenia 5. stopnia

^b spontaniczne zgłoszenia

^c obejmuje klasyfikację z zastosowaniem zalecanych terminów neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii ruchowej, polineuropatii, parestezji, obwodowej neuropatii czuciowej, obwodowej neuropatii ruchowo-czuciowej oraz polineuropatii demielinizacyjnej

^d brak zdarzeń 4. stopnia

* Rzadko

** Częstość nieznaną

W ujęciu ogólnym, profil bezpieczeństwa był podobny w grupach pacjentów z nowotworem piersi oraz mięsakiem tkanek miękkich.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Obserwowana neutropenia była przemijająca i nie kumulowała się, średni czas minimalnego spadku liczby neutrofilów wynosił 13 dni, natomiast średni czas wyleczenia ciężkiej neutropenii ($< 0,5 \times 10^9/l$) wynosił 8 dni.

Liczba neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/l$, utrzymująca się dłużej niż 7 dni, wystąpiła u 13% pacjentów z rakiem piersi leczonych erybuliną w badaniu EMBRACE.

Neutropenię zgłoszono jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Event; TEAE) u 151 z 404 pacjentów z grupy z mięsakiem (37,4% dla wszystkich stopni), w porównaniu do 902 z 1559 pacjentów z grupy z rakiem piersi (57,9% dla wszystkich stopni). Łączne częstości TEAE oraz nieprawidłowości w liczbie neutrofilów wynosiły odpowiednio 307/404 (76,0%) oraz 1314/1559 (84,3%). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 12,0 tygodni dla pacjentów z mięsakiem oraz 15,9 tygodni dla pacjentów z rakiem piersi.

Zgłaszano śmiertelne przypadki gorączki neutropenicznej, posocznicy z neutropenią, posocznicy oraz wstrząsu septycznego. Wśród 1963 pacjentów z rakiem piersi lub mięsakiem tkanek miękkich, którzy otrzymywali erybulinę w dawce stosowanej w badaniach klinicznych, wystąpił jeden przypadek śmiertelny posocznicy z neutropenią (0,1%) oraz jeden przypadek śmiertelny gorączki neutropenicznej (0,1%). Ponadto, wystąpiły 3 przypadki śmiertelne posocznicy (0,2%) oraz jeden wstrząsu septycznego (0,1%).

Ciężką neutropenię można opanować podając G-CSF lub lek równoważny, według uznania lekarza prowadzącego, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. G-CSF otrzymywało 18% lub 13% pacjentów leczonych erybuliną w dwóch badaniach klinicznych III fazy dotyczących raka piersi (odpowiednio badanie 305 oraz 301). W badaniu III fazy dotyczącym mięsaka (badanie 309), 26% pacjentów leczonych erybuliną otrzymywało G-CSF.

Neutropenia spowodowała przerwanie leczenia u $< 1\%$ pacjentów otrzymujących erybulinę.

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe

Zgłaszano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zazwyczaj w połączeniu z neutropenią i (lub) sepsą.

Neuropatia obwodowa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym u 1559 pacjentów z rakiem piersi, które było powodem przerwania leczenia erybuliną, była neuropatia obwodowa (3,4%). Średni czas do wystąpienia neuropatii obwodowej 2. stopnia wynosił 12,6 tygodni (po 4 cyklach leczenia). Spośród 404 pacjentów z mięsakiem, 2 pacjentów przerwało leczenie erybuliną w związku z wystąpieniem

neuropatii obwodowej. Mediana czasu do progresji do neuropatii obwodowej 2. stopnia wynosiła 18,4 tygodnia.

Rozwój neuropatii obwodowej 3. i 4. stopnia wystąpił u 7,4% pacjentów z rakiem piersi oraz 3,5% pacjentów z mięsakiem. W badaniach klinicznych prawdopodobieństwo wystąpienia lub nasilenia objawów u pacjentów, u których występowała neuropatia w chwili rozpoczęcia badania, było takie same jak u pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania nie występowała neuropatia.

U pacjentów z rakiem piersi, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia 1. lub 2. stopnia, częstość wystąpienia, wynikającej z leczenia, neuropatii 3. stopnia wynosiła 14%.

Hepatotoksyczność

U niektórych pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia erybuliną stwierdzono prawidłową / nieprawidłową aktywność enzymów wątrobowych, po rozpoczęciu leczenia erybuliną zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W przypadku większości pacjentów należących do tej grupy, takie zwiększenie aktywności obserwowano na wczesnym etapie leczenia erybuliną, w 1 - 2 cyklu leczenia. Zakładano, że nie jest to objaw toksyczności, ale jest to prawdopodobnie efekt adaptacji wątroby do leczenia, jednakże u większości pacjentów zgłaszano również hepatotoksyczność.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 1559 pacjentów z rakiem piersi poddanych leczeniu erybuliną w zalecanej dawce, 283 pacjentów (18,2%) było w wieku ≥ 65 lat. Spośród 404 pacjentów z mięsakiem poddanych leczeniu erybuliną, 90 pacjentów (22,3%) było w wieku ≥ 65 lat. Profil bezpieczeństwa erybuliny u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) był podobny jak u pacjentów < 65 lat, poza przypadkami astenii/zmęczenia. W tych przypadkach częstość występowania wzrastała z wiekiem. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z aktywnością ALAT i AspAT $> 3 \times$ GGN, częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz neutropenia gorączkowa. Chociaż dane są ograniczone, również u pacjentów ze stężeniem bilirubiny $> 1,5 \times$ GGN, częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna (patrz również punkty 4.2 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W jednym przypadku przedawkowania pacjent nieumyślnie otrzymał 7,6 mg erybuliny (około czterokrotność planowanej dawki), co wywołało reakcję nadwrażliwości (3. stopnia) w 3. dniu oraz neutropenię (3. stopnia) w 7. dniu. Obydwa działania niepożądane ustąpiły po zastosowaniu leczenia podtrzymującego.

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie erybuliny. W przypadku przedawkowania należy ściśle kontrolować stan pacjenta. Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno obejmować leczenie podtrzymujące, mające na celu leczenie widocznych objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX41

Erybuliny mezylan to inhibitor dynamicznej niestabilności mikrotubul, należący do klasy halichondrynowych leków przeciwnowotworowych. Erybulina jest strukturalnie uproszczonym syntetycznym analogiem halichondryny B, naturalnej substancji wyizolowanej z gąbek morskich *Halichondria okadaei*.

Erybulina hamuje fazę wzrostu mikrotubul bez wpływu na fazę skracania oraz rozdziela tubulinę w nieproduktywne agregaty. Erybulina działa poprzez mechanizm antymitotyczny bazujący na tubulinie, prowadzący do blokady cyklu komórkowego w fazie G₂/M, rozerwania wrzeciona mitotycznego i w końcu apoptotycznej śmierci komórki w wyniku przedłużającej się i nieodwracalnej blokady mitozy.

Skuteczność kliniczna

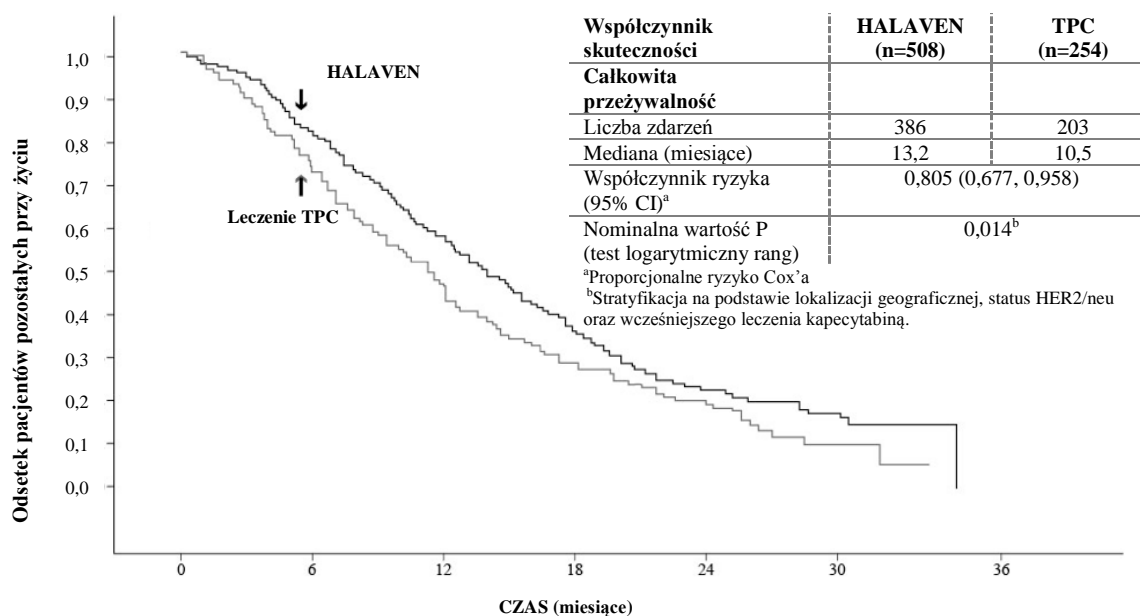
Rak piersi

Skuteczność produktu HALAVEN potwierdzono głównie w dwóch randomizowanych, porównawczych badaniach III fazy.

W zasadniczym badaniu III fazy EMBRACE (Badanie 305) uczestniczyło 762 pacjentek z miejscowo nawracającym lub dającym przerzuty rakiem piersi, które poprzednio otrzymały co najmniej dwa, ale nie więcej niż pięć schematów chemioterapii, obejmujących antracyklinę i taksan (jeśli nie było przeciwwskazań). U pacjentek musiała nastąpić progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatnio zastosowanego schematu chemioterapii. Status HER2 u pacjentek był następujący: 16,1% pozytywny, 74,2% negatywny oraz 9,7% nieznany; równocześnie w przypadku 18,9% pacjentek obserwowano wynik potrójnie negatywny. Pacjentki randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt HALAVEN lub inne leczenie z wyboru lekarza (TPC; *ang: treatment of physician's choice*), z czego 97% pacjentek otrzymywało chemioterapię (26% winorelbinę, 18% gemcytabinę, 18% kapecytabinę, 16% taksan, 9% antracyklinę, 10% inny rodzaj chemioterapii) a 3% leczenie hormonalne.

Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy z całkowitym czasem przeżycia statystycznie istotnie dłuższym w grupie otrzymującej erybulinę w porównaniu do grupy TPC w 55% przypadków. Wynik ten został potwierdzony zaktualizowaną analizą całkowitego czasu przeżycia przeprowadzoną dla 77% przypadków

Badanie 305 – Uaktualniony całkowity czas przeżycia (Grupa ITT)



LICZBA PACJENTÓW W GRUPIE RYZYKA							
HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

Zgodnie z niezależną analizą, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,7 miesiąca dla grupy leczonej erybuliną, w porównaniu do 2,2 miesiąca dla grupy TPC (Współczynnik ryzyka 0,865, 95% CI: 0,714, 1,048, $p=0,137$). U pacjentek kwalifikujących się do oceny odpowiedzi na leczenie, obiektywny współczynnik odpowiedzi wg. kryteriów RECIST wynosił 12,2% (96% CI: 9,4%, 15,5%) w analizie niezależnej dla grupy otrzymującej erybulinę, w porównaniu do 4,7% (95% CI: 2,3%, 8,4%) dla grupy TPC.

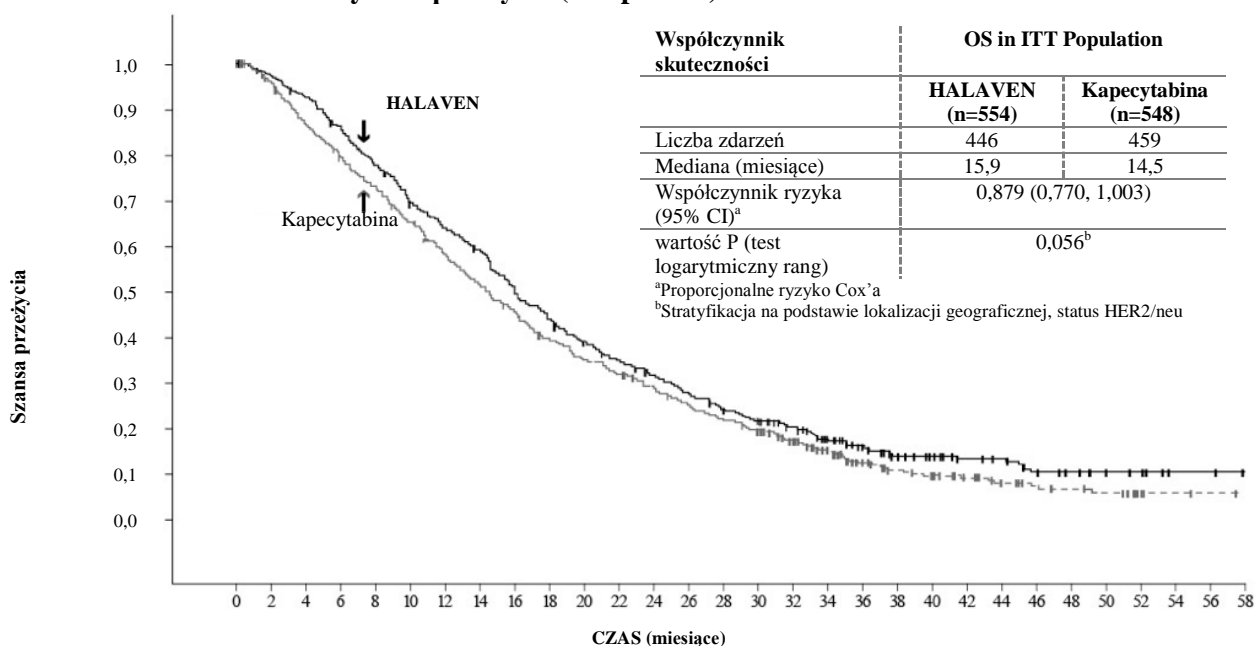
Korzystne zmiany w całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowano zarówno w grupie pacjentek opornych, jak i bez oporności na taksany. W analizie uaktualnionego całkowitego czasu przeżycia współczynnik ryzyka erybuliny w porównaniu do TPC wynosił 0,90 (95% CI: 0,71, 1,14) na korzyść erybuliny dla pacjentek opornych na taksany oraz 0,73 (95% CI: 0,56, 0,96) dla pacjentek bez oporności na taksany.

Korzystne zmiany w całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowano zarówno w grupie pacjentek nigdy nieleczonych kapecytabiną, jak i leczonych wcześniej kapecytabiną. Analiza uaktualnionego całkowitego czasu przeżycia wskazywała na wydłużenie czasu przeżycia w grupie otrzymującej erybulinę w porównaniu do grupy TPC, zarówno u pacjentek leczonych wcześniej kapecytabiną ze współczynnikiem ryzyka 0,787 (95% CI: 0,645, 0,961), jak i pacjentek nigdy nieleczonych kapecytabiną ze wskaźnikiem ryzyka 0,865 (95% CI: 0,606, 1,233).

Drugie badanie kliniczne fazy III przeprowadzono u pacjentek z dającym przerzuty rakiem piersi na wcześniejszym etapie choroby. Badanie 301, było otwartym, randomizowanym badaniem przeprowadzonym na pacjentkach ($n=1102$) z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty rakiem piersi. Badanie to miało na celu ocenę skuteczności produktu HALAVEN w monoterapii wobec kapecytabiny w monoterapii. Jako dwa pierwszorzędowe punkty końcowe leczenia przyjęto zmiany w czasie przeżycia oraz w czasie przeżycia wolnym od progresji. Pacjentki były uprzednio leczone chemioterapeutykami w nie więcej niż trzech cyklach, włączając leczenie substancjami z grupy antracyklin oraz taksanów oraz nie więcej niż dwóch cyklach leczenia zaawansowanej choroby. Odszetek pacjentek, które przeszły 0, 1 lub 2 wcześniejsze cykle leczenia raka piersi z przerzutami chemioterapeutykami wynosił odpowiednio 20,0%, 52,0% lub 27,2%. Status HER2 u pacjentek był

następujący: 15,3% pozytywny, 68,5% negatywny oraz 16,2% nieznanymi; równocześnie w przypadku 25,8% pacjentek obserwowano wynik potrójnie negatywny.

Badanie 301 – Całkowity czas przeżycia (Grupa ITT)



LICZBA PACJENTÓW W GRUPIE RYZYKA

HALAVEN	554	530	505	464	423	378	349	320	268	243	214	193	173	151	133	119	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0
Kapecytabina	548	513	466	426	391	352	308	277	242	214	191	175	155	135	122	108	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0

Czas przeżycia wolny od progresji oceniony w niezależnej analizie był podobny dla erybuliny oraz kapecytabiny, z medianą wynoszącą odpowiednio 4,1 miesiąca lub 4,2 miesiąca (Współczynnik ryzyka 1,08; [95% CI: 0,932, 1,250]). Obiektywna ocena odpowiedzi została przeprowadzona w niezależnej analizie i również była podobna dla erybuliny oraz kapecytabiny; dla grupy otrzymującej erybulinę 11,0% (95% CI: 8,5, 13,9), dla grupy otrzymującej kapecytabinę 11,5% (95% CI: 8,9, 14,5).

Całkowite przeżycie pacjentów HER2 negatywnych i HER2 pozytywnych należących do grupy otrzymującej erybulinę lub grup kontrolnych w badaniach 305 oraz 301 zostało przedstawione w poniższej tabeli:

Współczynnik skuteczności	Badanie 305 Uaktualniony całkowity czas przeżycia w grupie pacjentów ITT			
	HER2 negatywni		HER2 pozytywni	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Liczba zdarzeń	285	151	66	37
Mediana (miesiące)	13,4	10,5	11,8	8,9
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
wartość p (test logarytmiczny rang)	0,106		0,015	

Współczynnik skuteczności	Badanie 301 Całkowity czas przeżycia w grupie pacjentów ITT			
	HER2 negatywni		HER2 pozytywni	
	HALAVEN (n = 375)	Kapecytabina (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Kapecytabina (n = 83)
Liczba zdarzeń	296	316	73	73
Mediana (miesiące)	15,9	13,5	14,3	17,1
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
wartość p (test logarytmiczny rang)	0,030		0,837	

Uwaga: W badaniach 305 oraz 301 nie rozpoczęto równoczesnej terapii anty-HER2.

Tłuszczakomięsak

W przypadku tłuszczakomięsaka skuteczność erybuliny potwierdzono w głównym badaniu fazy III (badanie 309). Pacjenci uczestniczący w tym badaniu (n=452) mieli miejscowo nawracający, nieoperacyjny i (lub) dający przerzuty mięsak tkanek miękkich należący do jednego z dwóch podtypów – mięśniakomięsak gładkokomórkowy lub tłuszczakomięsak. Pacjenci otrzymywali wcześniej przynajmniej dwa cykle chemioterapii, z których przynajmniej w jednym stosowano tetracykliną (chyba, że była przeciwwskazana).

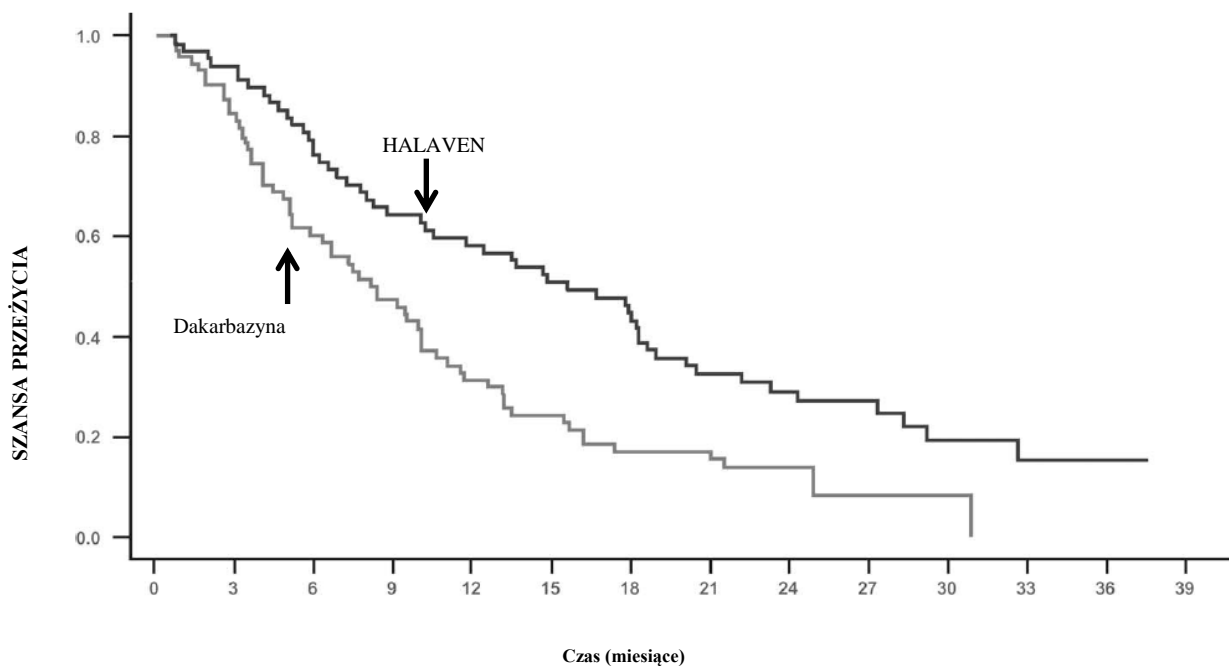
U pacjentów musiała nastąpić progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatnio zastosowanego cyklu chemioterapii. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej erybulinę w dawce 1,23 mg/m² pc. w dniach 1 i 8 cyklu leczenia trwającego 21 dni lub dakarbazynę w dawce 850 mg/m², 1000 mg/m² pc. lub 1200 mg/m² pc. (dawka określona przez badacza przed randomizacją), co 21 dni.

W badaniu 309 obserwowano statystycznie istotną poprawę w zakresie całkowitej przeżywalności u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej erybulinę, w porównaniu do grupy kontrolnej. Przekładało się to na zwiększenie mediany całkowitego czasu przeżycia o 2 miesiące (13,5 miesiąca u pacjentów leczonych erybuliną wobec 11,5 miesiąca u pacjentów leczonych dakarbazyną). W całej grupie nie stwierdzono znaczącej różnicy w czasie przeżycia wolnym od progresji lub całkowitej odpowiedzi na leczenie między leczonymi grupami.

Efekty działania erybuliny ograniczały się do pacjentów z tłuszczakomięsakiem (45% nisko zróżnicowany, 37% śluzowaty/okrągłokomórkowy oraz 18% wielopostaciowy w badaniu 309) w oparciu o zaplanowaną wcześniej analizę podgrup w kierunku całkowitego czasu przeżycia oraz czasu przeżycia wolnego od progresji. Nie stwierdzono różnicy skuteczności między erybuliną i dakarbazyną u pacjentów z zaawansowanymi lub dającymi przerzuty mięśniakomięsakami gładkokomórkowymi.

	Badanie 309 Podgrupa pacjentów z tłuszczakomięsakom		Badanie 309 Podgrupa pacjentów z mięśniakomięsakom gładkokomórkowym		Badanie 309 Grupa ITT	
	HALAVEN (n=71)	Dakabazyna (n=72)	HALAVEN (n=157)	Dakabazyna (n=152)	HALAVEN (n=228)	Dakabazyna (n=224)
Całkowity czas przeżycia						
Liczba zdarzeń	52	63	124	118	176	181
Mediana (miesiące)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Nominalna wartość p	0,0006		0,5730		0,0169	
Czas przeżycia bez progresji						
Liczba zdarzeń	57	59	140	129	197	188
Mediana (miesiące)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Nominalna wartość p	0,0015		0,5848		0,2287	

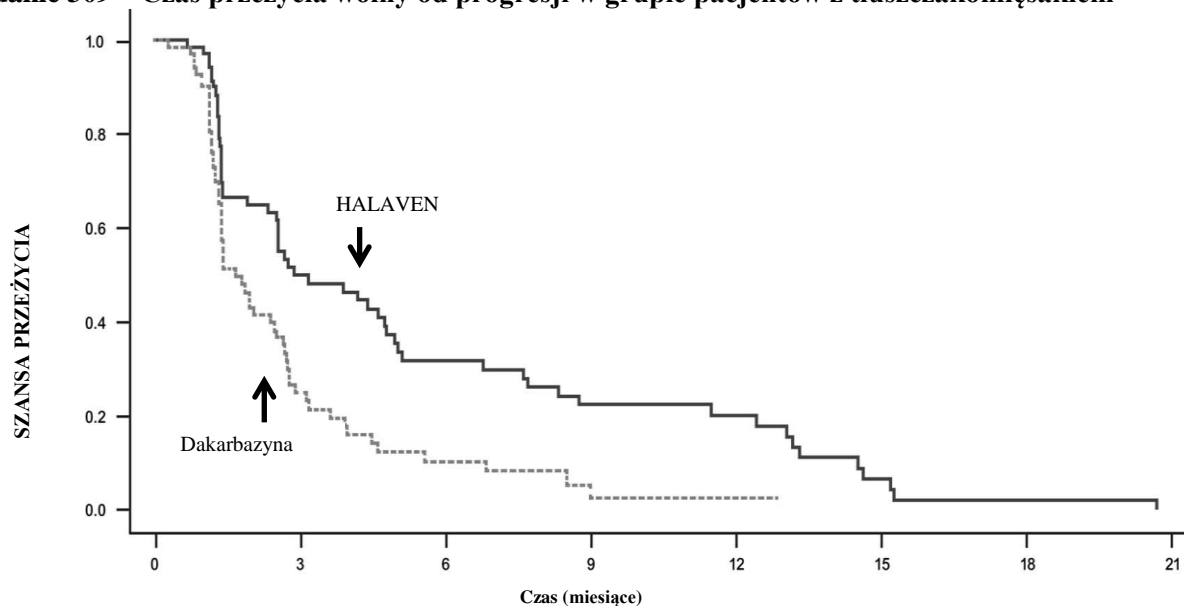
Badanie 309 – Całkowity czas przeżycia w grupie pacjentów z tłuszczakomięsakom



LICZBA PACJENTÓW W GRUPIE RYZYKA:

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

Badanie 309 – Czas przeżycia wolny od progresji w grupie pacjentów z tłuszczakomięśakiem



LICZBA PACJENTÓW W GRUPIE RYZYKA:								
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazyna	72	15	5	2	1	0	0	0

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań erybuliny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu: rak piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego HALAVEN w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mięsaka prążkowanokomórkowego lub mięsaków tkanek miękkich innych, niż mięsak prążkowanokomórkowy. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Farmakokinetyka erybuliny charakteryzuje się fazą szybkiej dystrybucji, po której następuje wydłużona faza wydalania, ze średnim końcowym czasem półtrwania około 40 h. Erybulina ma dużą objętość dystrybucji (średnia w zakresie 43 do 114 l/m²).

Erybulina słabo wiąże się z białkami osocza. Wiązanie erybuliny (100 - 1000 ng/ml) z białkami osocza wynosi od 49% do 65% w ludzkim osoczu.

Metabolizm

Po podaniu pacjentom erybuliny znaczonej izotopem węgla ¹⁴C, w krążeniu występowała głównie erybulina w formie niezmienionej. Stężenie metabolitu poniżej 0,6% substancji wyjściowej potwierdza brak ważniejszych metabolitów erybuliny u ludzi.

Eliminacja

Erybulina ma małą wartość klirensu (średnio w zakresie od 1,16 do 2,42 l/h/m²). Podczas dawkowania raz na tydzień nie obserwowano kumulacji erybuliny, która miałaby znaczenie w praktyce klinicznej. W zakresie dawek erybuliny od 0,22 do 3,53 mg/m², właściwości farmakokinetyczne nie są zależne ani od dawki ani od czasu.

Erybulina jest eliminowana głównie na drodze wydalania żółciowego. Dotychczas nie poznano białka transportującego, które bierze udział w wydalaniu erybuliny. Badania niekliniczne w warunkach *in vitro* wskazują, że erybulina jest transportowana przez glikoproteinę P. Jakkolwiek w warunkach *in vitro* wykazano, że erybulina w stężeniach istotnych klinicznie nie jest inhibitorem glikoproteiny P. Dodatkowo, w warunkach *in vivo*, jednoczesne podawanie ketokonazolu, inhibitora glikoproteiny P, nie miało wpływu na ekspozycję na erybulinę (AUC i C_{max}). Badania w warunkach *in vitro* wskazują również, że erybulina nie jest substratem dla OCT1.

Po podaniu pacjentom erybuliny znakowanej izotopem węgla ^{14}C około 82% dawki wydane było z kałem i 9% z moczem, co wskazuje, że klirens nerkowy nie jest znaczącą drogą wydalania erybuliny.

Większość radioaktywności w kale i moczu stanowiła erybulina w postaci niezmienionej.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu oceniano farmakokinetykę erybuliny u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh, n=7) i umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugh, n=4) zaburzeniami czynności wątroby spowodowanymi przerzutami do wątroby. W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (n=6), ekspozycja na erybulinę wzrastała 1,8- oraz 3-krotnie u pacjentów odpowiednio z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Podanie produktu HALAVEN pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w dawce 0,97 mg/m² pc. i pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w dawce 0,62 mg/m² pc., powodowało nieco wyższą ekspozycję niż po dawce 1,23 mg/m² pc. u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań produktu HALAVEN u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby z powodu marskości wątroby. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

U niektórych pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami nerek obserwowano zwiększenie ekspozycji na erybulinę z dużą zmiennością międzyosobniczą. Farmakokinetykę erybuliny oceniono w badaniu fazy I u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny: ≥ 80 ml/min; n=6), z umiarkowanymi zaburzeniami nerek (30-50 ml/min; n=7) i z ciężkimi zaburzeniami nerek (15-<30 ml/min; n=6). Klirens kreatyniny szacowano według wzoru Cockcrofta-Gaulta. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami nerek obserwowano 1,5-krotne (90% CI: 0,9-2,5) zwiększenie $AUC_{(0-inf)}$ znormalizowanego względem dawki. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Erybulina nie wykazywała działania mutagennego *in vitro* w teście mutacji bakteryjnych (test Ames). W badaniu na komórkach chłoniaka u myszy erybulina uzyskała wynik pozytywny, a także wykazywała właściwości klastogenne *in vivo* w teście mikrojąderkowym u szczura.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości erybuliny.

Nie przeprowadzono badań wpływu erybuliny na płodność, jednakże dane niekliniczne z badań po podaniu wielokrotnym, w których badano wpływ toksyczny na jądra zarówno u szczurów (zmniejszona ilość komórek nabłonka plemnikotwórczego wraz z hipospermią i aspermią) jak i u psów, wskazują, że może dojść do zmniejszenia płodności u mężczyzn na skutek leczenia erybuliną. Badania dotyczące rozwoju embrionalno-płodowego u szczurów potwierdziły właściwości embriotoksyczne i teratogenne erybuliny. Ciężarnym szczurom podawano erybuliny mezylan w ilości erybuliny odpowiadającej 0,009, 0,027, 0,088 i 0,133 mg/kg, w 8., 10., i 12. dniu ciąży. Zależny od dawki wzrost ilości resorpcji oraz zmniejszenie masy ciała płodu obserwowano dla dawek

$\geq 0,088$ mg/kg, a także odnotowano zwiększoną częstość występowania wad wrodzonych (brak żuchwy, języka, żołądka i wątroby) dla dawek 0,133 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki

4 lata.

Okres ważności po otwarciu fiolki

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli metoda otwarcia fiolki nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast po otwarciu fiolki, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Jeżeli produkt HALAVEN nie zostanie zużyty od razu, w postaci nierozcieńczonej w strzykawce nie powinien być przechowywany dłużej niż 4 godziny w temperaturze 25°C bez ochrony przed światłem lub 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

Rozcieńczonego roztworu produktu HALAVEN (0,018 mg/ml do 0,18 mg/ml erybuliny w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%)) nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, o ile rozcieńczenie przebiegało w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 5 ml, z korkiem z gumy butylowej pokrytym warstwą teflonu oraz aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, zawierająca 2 ml roztworu.

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 5 ml, z korkiem z gumy butylowej pokrytym warstwą teflonu oraz aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, zawierająca 3 ml roztworu.

Wielkości opakowań: pudełko kartonowe zawierające 1 lub 6 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt HALAVEN jest cytotoksycznym produktem leczniczym służącym do leczenia raka. Podobnie jak w przypadku innych substancji toksycznych, z produktem HALAVEN należy obchodzić się z ostrożnością. Zalecane jest stosowanie rękawiczek, okularów ochronnych i odzieży ochronnej. Jeśli dojdzie do kontaktu roztworu ze skórą, należy natychmiast dokładnie spłukać ją wodą z mydłem. Jeśli roztwór znajdzie się w kontakcie z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą. Produkt HALAVEN powinien być przygotowywany i podawany wyłącznie przez personel odpowiednio przeszkolony w obchodzeniu się z substancjami cytotoksycznymi. Pracownicy ciężarne nie powinny pracować z produktem HALAVEN.

W warunkach sterylnych HALAVEN można rozcieńczyć do objętości 100 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Po podaniu produktu zaleca się przepłukanie zestawu do wkłucia dożylnego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), w celu zapewnienia podania całej dawki. Produktu HALAVEN nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi i nie należy rozcieńczać go 5% roztworem glukozy do wlewów.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai Europe Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/678/001-004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe fiołka 2 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HALAVEN 0,44 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Erybulina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiołka o pojemności 2 ml zawiera erybuliny mezyłan w ilości odpowiadającej 0,88 mg erybuliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Etanol bezwodny, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiołka po 2 ml
6 fiołek po 2 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Europe Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/678/001	1 fiolka
EU/1/11/678/002	6 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka 2 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

HALAVEN 0,44 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Erybulina
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 0,88 mg erybuliny w 2 ml.

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe fiołka 3 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HALAVEN 0,44 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Erybulina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiołka o pojemności 3 ml zawiera erybuliny mezyłan w ilości odpowiadającej 1,32 mg erybuliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Etanol bezwodny, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiołka po 3 ml
6 fiołek po 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Europe Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/678/003	1 fiolka
EU/1/11/678/004	6 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka 3 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

HALAVEN 0,44 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Erybulina
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 1,32 mg erybuliny w 3 ml.

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

HALAVEN 0,44 mg/ml roztwór do wstrzykiwań erybulina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek HALAVEN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku HALAVEN
3. Jak stosować lek HALAVEN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek HALAVEN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek HALAVEN i w jakim celu się go stosuje

Lek HALAVEN zawiera substancję czynną nazywaną erybuliną i jest lekiem stosowanym w leczeniu raka, działającym poprzez hamowanie wzrostu i rozprzestrzeniania się komórek raka.

Jest stosowany u dorosłych w leczeniu zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami (raka piersi, który rozprzestrzenił się poza pierwotny guz), gdy co najmniej jedna inna terapia została wypróbowana, ale straciła swoją skuteczność.

Jest również stosowany u dorosłych w leczeniu zaawansowanego tłuszczakomięsa lub tłuszczakomięsa z przerzutami (rodzaj nowotworu, który wywodzi się z tkanki tłuszczowej), gdy inna terapia została wypróbowana, ale straciła swoją skuteczność.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku HALAVEN

Kiedy nie stosować leku HALAVEN:

- jeśli pacjent ma uczulenie na erybuliny mezylan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka karmi piersią

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku HALAVEN należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby
- jeśli u pacjenta występuje gorączka lub zakażenie
- jeśli u pacjenta występowało drętwienie, mrowienie, uczucie klucia skóry, wrażliwość na dotyk lub osłabienie mięśni
- jeśli u pacjenta występują choroby serca

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi, który może wstrzymać leczenie lub zmniejszyć dawkę.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Halaven nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat z pediatrycznymi mięsakami, ponieważ nie wiadomo dokładnie, jak skuteczny jest on w tej grupie wiekowej.

Lek HALAVEN a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Lek HALAVEN może powodować poważne wady wrodzone i nie należy stosować go u kobiet w ciąży, chyba że jest to wyraźnie niezbędne, po uważnym rozważeniu całego ryzyka dla matki oraz dziecka. Lek może również powodować w przyszłości trwałe problemy z płodnością u mężczyzn, którzy go przyjmują. Mężczyźni powinni dokładnie omówić to ze swoim lekarzem przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem HALAVEN.

Podczas karmienia piersią nie wolno stosować leku HALAVEN z uwagi na możliwe ryzyko dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek HALAVEN może powodować działania niepożądane takie jak zmęczenie (bardzo często) i zawroty głowy (często). Nie prowadzić pojazdów, ani nie obsługiwać maszyn w przypadku odczucia zmęczenia oraz zawrotów głowy.

Lek HALAVEN zawiera etanol (alkohol)

Lek zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na fiolkę.

3. Jak stosować lek HALAVEN

Lek HALAVEN zostanie podany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę jako zastrzyk do żyły, trwający 2-5 minut. Dawka, którą otrzyma pacjent, zależy od powierzchni ciała (pc.) pacjenta (wyrażonej w metrach kwadratowych lub m²), która obliczana jest na podstawie masy ciała oraz wzrostu. Zwykle stosowana dawka leku HALAVEN wynosi 1,23 mg/m² pc., ale lekarz może dawkę dostosować indywidualnie w zależności od wyników badań krwi lub innych czynników. W celu zapewnienia podania całej dawki leku HALAVEN, po podaniu leku, należy wstrzyknąć przez zestaw do wkłucia dożylnego roztwór soli fizjologicznej.

Jak często lek HALAVEN będzie podawany pacjentowi?

Lek HALAVEN jest zazwyczaj podawany w 1. oraz 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Lekarz prowadzący określi ilość cykli leczenia, jaką powinien otrzymać pacjent. W zależności od wyników badań krwi pacjenta lekarz może wstrzymać podanie leku, dopóki wyniki badań krwi nie powrócą do normy. Lekarz może również zdecydować o zmniejszeniu dawki podawanej pacjentowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych poniżej, ciężkich objawów, powinien przerwać przyjmowanie leku HALAVEN i natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- Gorączka z przyspieszonym rytmem serca, nagły płytki oddech, uczucie zimna, błądź, wilgotna skóra lub plamy na skórze i (lub) uczucie splątania. Mogą to być objawy schorzenia

nazywanego posocznicą – ciężkiej i poważnej reakcji na zakażenie. Posocznica występuje niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100), może zagrażać życiu i może zakończyć się zgonem.

- Jakikolwiek trudności z oddychaniem lub obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła. Mogą być to objawy niezbyt często występującej reakcji alergicznej (może wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100).
- Ciężkie przypadki wysypki skórnej z pęcherzami na skórze, ustach, oczach i genitaliach. Mogą być to objawy schorzenia nazywanego zespołem Stevensa Johnsona / toksyczną nekrolizą naskórka. Częstość występowania tego schorzenia jest nieznana, jednak może ono zagrażać życiu.

Inne działania niepożądane:

Działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10) są:

- zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek
- zmęczenie lub osłabienie
- nudności, wymioty, zaparcie, biegunka
- drętwienie, odczucia mrowienia i klucia
- gorączka
- utrata apetytu, utrata masy ciała
- trudności z oddychaniem, kaszel
- ból w stawach, mięśniach oraz plecach
- ból głowy
- wypadanie włosów

Działaniami niepożądanymi występującymi często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10) są:

- zmniejszenie liczby płytek krwi (mogące prowadzić do siniaczeń oraz dłuższego czasu potrzebnego do zatrzymania krwawienia)
- zakażenie z gorączką, zapalenie płuc, dreszcze
- szybka częstość akcji serca, uderzenia gorąca
- zawroty głowy
- łzawienie, zapalenie spojówek (zaczerwienienie i ból powierzchni oka), krwawienie z nosa
- odwodnienie, suchość w jamie ustnej, opryszka, pleśniawka w jamie ustnej, niestrawność, zgaga, ból lub obrzęk brzucha
- obrzęk tkanek miękkich, bóle (w szczególności klatki piersiowej, kręgosłupa i kości), skurcze lub osłabienie mięśni
- zakażenia jamy ustnej, dróg oddechowych i dróg moczowych, ból przy oddawaniu moczu
- zapalenie gardła, zapalenie nosa lub nieżyt nosa, objawy grypopodobne, ból gardła
- nieprawidłowości badań czynności wątroby, zmiany w stężeniu cukru, bilirubiny, fosforanów, potasu lub magnezu we krwi
- bezsenność, depresja, zmiana zmysłu smaku
- trudności w oddychaniu, kaszel, ból gardła
- wysypka, świąd, obrzęk oraz drętwienie rąk i stóp, problemy z paznokciami, suchość lub zaczerwienienie skóry
- nadmierne pocenie (w tym nocne poty)
- dzwonięcie w uszach
- zakrzepy krwi w płucach
- półpasiec
- obrzęk skóry oraz drętwienie dłoni i stóp

Działaniami niepożądanymi występującymi niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100) są:

- zakrzepy krwi

- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (hepatotoksyczność)
- niewydolność nerek, obecność krwi lub białka w moczu
- rozległe zapalenie płuc, które może prowadzić do bliznowacenia
- zapalenie trzustki
- owrzodzenie jamy ustnej

Działaniami niepożądanymi występującymi rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1 000) są:

- ciężkie zaburzenia krzepliwości krwi prowadzące do powstawania w obrębie całego ciała skrzepów oraz krwotoków wewnętrznych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek HALAVEN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek HALAVEN

- Substancją czynną leku jest erybulina. Każda fiolka o pojemności 2 ml zawiera erybuliny mezylan w ilości odpowiadającej 0,88 mg erybuliny. Każda fiolka o pojemności 3 ml zawiera erybuliny mezylan w ilości odpowiadającej 1,32 mg erybuliny.
- Pozostałe składniki to: etanol i woda do wstrzykiwań oraz ewentualnie w bardzo małych ilościach kwas solny i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda lek HALAVEN i co zawiera opakowanie

Lek HALAVEN to przezroczysty, bezbarwny, wodny roztwór do wstrzykiwań, dostępny w szklanych fiolkach zawierających 2 ml lub 3 ml roztworu. Każde pudełko kartonowe zawiera 1 lub 6 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Eisai Europe Limited

European Knowledge Centre

Mosquito Way

Hatfield

Hertfordshire

AL10 9SN

Wielka Brytania

+44 (0) 845 676 1400

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

България

PharmaSwiss EOOD
Тел: + 359 2 895 21 10

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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)

Lietuva

UAB „PharmaSwiss”
Tel: + 370 5 2790 762

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Magyarország

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

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

VP Valeant Sp. z o.o. Sp.j.
Tel.: +48 (17) 865 51 00

Portugal

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

România

Valeant Pharma S.R.L.
Tel: +40 374 102 600

Slovenija

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV
WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA
(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji erybulina, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Podczas analizy zbiorczej ciężkich reakcji skórnych zidentyfikowano 3 przypadki zespołu Stevensa Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), dla których zależność przyczynowo-skutkową określono, co najmniej, jako możliwą. W 2 przypadkach objawy wystąpiły w odstępach czasu, które uznano za rozsądne dla potwierdzenia. Wyniki biopsji również były pozytywne. We wszystkich 3 przypadkach pacjenci otrzymywali jednocześnie produkty lecznicze, po których SJS oraz zespół toksycznej nekrolizy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) wymienione zostały w ChPL jako działania niepożądane. Jednakże, biorąc pod uwagę okoliczności, prawdopodobieństwo, że te produkty lecznicze były przyczyną tych zdarzeń, oceniono jako mniejsze. Biorąc pod uwagę 3 przypadki SJS oraz potencjalnie ciężkie i zagrażające życiu następstwa SJS/TEN, zalecana jest aktualizacja punktu 4.8 ChPL.

W związku z tym, uwzględniając dane przedstawione w ocenionym raporcie PSUR, komitet PRAC stwierdza, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających erybulinę są uzasadnione.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji erybulina, komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną erybulina pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.