

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 mezyłan w ilości odpowiadającej 0,44 mg erybuliny.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapia produktem HALAVEN wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby (patrz punkt 5.1). Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt HALAVEN należy podawać w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej, 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 zasadniczym badaniu EMBRACE, odpowiadającej jemu publikacji oraz w niektórych innych regionach np. w USA i Szwajcarii, zalecana dawka wyrażona jest w oparciu o formę soli (erybuliny mezyłan).

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, ang. <i>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

Nie należy ponownie zwiększać dawki erybuliny 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 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min) może zajść konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkt 5.2). Dotychczas nie ustalono optymalnej dawki dla tej grupy pacjentów. Zaleca się ostrożność i ścisłą kontrolę. Brak szczególnych zaleceń dotyczących dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

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 we wskazaniu rak piersi nie dotyczy dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

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 z rakiem piersi, 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 ALAT i AspAT $>3 \times$ GGN częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna. Chociaż dane są ograniczone, również u pacjentów ze stężeniem bilirubiny $> 1,5 \times$ GGN częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna.

Ciężką neutropenię można opanować stosując 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, przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęg 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.

Stosowanie w połączeniu z leczeniem anti-HER2

Brak doświadczenia w badaniach klinicznych w stosowaniu erybuliny w połączeniu z leczeniem anti-HER2.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera niewielkie 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. Całkowite zahamowanie transportu teoretycznie mogłoby powodować ponad trzykrotny wzrost stężenia erybuliny w osoczu. Nie zaleca się stosowania jednocześnie z erybuliną substancji będących inhibitorami białek transportowych w wątrobie, takich jak polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP, *ang. organic anion-transporting proteins*), glikoproteina P (Pgp), białka oporności wielolekowej (MRP, *ang. multidrug resistant protein*) i inne. Do inhibitorów tego typu białek transportowych należą między innymi: cyklosporyna, rytonawir, sakwinawir, lopinawir i niektóre inne inhibitory proteazy, efawirenz, emtrycytabina, werapamil, klarytromycyna, chinina, chinidyna, dizopyramid i inne.

Nie można wykluczyć, że jednoczesne stosowanie erybuliny z substancjami indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), może powodować obniżenie stężenia erybuliny w osoczu. Dlatego jednoczesne podawanie z induktorami CYP3A4 należy prowadzić z zachowaniem ostrożności biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane ze zmniejszeniem skuteczności produktu leczniczego. W trakcie leczenia induktorem CYP3A4 ryfampicyną nie obserwowano znaczącego wpływu na ekspozycję na erybulinę (AUC i C_{max}). Jednakże, ryfampicyna może z uwagi na właściwości hamujące białko transportera działać indukująco na wydalanie erybuliny. Dlatego działania ryfampicyny nie można obecnie ekstrapolować na inne induktory.

Interakcje erybuliny z innymi lekami będącymi inhibitorami CYP3A4 nie powinny wystąpić. Ketokonazol, będący inhibitorem CYP3A4, nie wpływał na ekspozycję na erybulinę (AUC, C_{max}).

Wpływ erybuliny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Erybulina może hamować CYP3A4, enzym istotny w metabolizmie leków. Wskazują na to badania *in vitro*, natomiast brak jest danych z badań *in vivo*. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie erybulinę i substancje, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4 oraz zaleca się ścisłą kontrolę pacjenta w kierunku wystąpienia objawów niepożądanych spowodowanych zwiększeniem stężenia osoczowego substancji jednocześnie stosowanych z erybuliną. Należy unikać jednoczesnego stosowania substancji o wąskim indeksie terapeutycznym.

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

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 lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego lub mleka zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt, 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 w niewielkim lub umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Należy poinformować pacjenta, aby nie prowadził pojazdów i nie obsługiwał maszyn, jeżeli czuje się zmęczony lub ma zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

O ile inaczej nie zapisano, tabela przedstawia częstość działań niepożądanych obserwowanych u 827 pacjentów z rakiem piersi, którzy otrzymali zalecaną dawkę w badaniu klinicznym 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, które występowały z częstością $\geq 1\%$, 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 %)	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie układu moczowego Kandydoza jamy ustnej Infekcja górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardzieli Nieżyt nosa	Zapalenie płuc Sepsa z neutropenią Opryszczka jamy ustnej Półpasiec	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane – wszystkie stopnie			
	Bardzo często (częstość %)	Często (częstość %)	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (54,5%) (G3/4: 48,3%) Leukopenia (22,1%) (G3/4: 14%) Niedokrwistość (20,3%) (G3/4: 1,4%)	Neutropenia gorączkowa (4,7%) (G3/4: 4,6%) ^a Trombocytopenia Limfocytopenia		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Hipokaliemia Hipomagnezemia Odwodnienie Hiperglikemia Hipofosfatemia		
Zaburzenia psychiczne		Bezsennosc Depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa ^b (32,0%) (G3/4: 6.9%) Ból głowy	Zaburzenia smaku Zawroty głowy Hipestezja Letarg Neurotoksyczność		
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy	Szumy uszne	
Zaburzenia serca		Częstoskurcz		
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca	Zakrzepica żył głębokich Zatorowość płucna	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność Kaszel Ból jamy ustnej i gardła Krwawienie z nosa Nieżyt nosa	Śródmiąższowa choroba płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (35,1%) (G3/4: 1,1%) Zaparcia Biegunka Wymioty	Ból brzucha Zapalenie jamy ustnej Suchość ust Niestrawność Refluks żołądkowo-przelykowy Owrzodzenia jamy ustnej Wzdęcie brzucha		Zapalenie trzustki ^d
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność ALAT (3,0%) (G3/4: 1,1%) ^c Zwiększona aktywność AspAT	Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Utrata włosów	Wysypka Świąd Choroby paznokci Nocne poty Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa Suchość skóry Rumień Nadmierne pocenie się	Obrzęk naczynioruchowy	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane – wszystkie stopnie			
	Bardzo często (częstość %)	Często (częstość %)	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów i mięśni	Ból kończyn Skurcz mięśni Ból mięśniowo-szkieletowy i mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej Osłabienie mięśniowe Ból kości Ból pleców		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Bolesne oddawanie moczu Krwiomocz Białkomocz Niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie/Astenia (52,8%) (G3/4: 8.4%) Gorączka	Zapalenie błon śluzowych (9,8%) (G3/4: 1.3%) ^c Obrzęk obwodowy Ból Dreszcze Choroba grypopodobna Ból w klatce piersiowej		
Badania diagnostyczne		Spadek masy ciała		

^a w tym 1 przypadek reakcji 5. stopnia

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

^c brak reakcji 4. Stopnia

^d Ze zgłoszeń spontanicznych

Wybrane działania niepożądane

Neutropenia

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

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

Ciężką neutropenię można opanować podając G-CSF lub lek równoważny, według uznania lekarza prowadzącego, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. G-CSF otrzymywało 18% pacjentów z rakiem piersi leczonych erybuliną w badaniu klinicznym III fazy.

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

Neuropatia obwodowa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym u 827 pacjentów z rakiem piersi, które było powodem przerwania leczenia erybuliną, była neuropatia obwodowa (4%). Średni czas do wystąpienia neuropatii obwodowej 2. stopnia wynosił 85 dni (po 4 cyklach leczenia).

Rozwój neuropatii 3. i 4. stopnia wystąpił u 7% pacjentów z rakiem piersi leczonych erybuliną.

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, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia 1. lub 2. stopnia, częstość wystąpienia, wynikającej z leczenia, neuropatii 3. stopnia wynosiła 10%.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach z udziałem 1 222 pacjentów poddanych leczeniu erybuliną, 244 pacjentów (20,0%) było w wieku od 65 do 75 lat, a 66 pacjentów (5,4%) było w wieku powyżej 75 lat. Spośród 827 pacjentów, którzy otrzymali zalecaną dawkę erybuliny w badaniach klinicznych raka piersi II /III fazy, 121 pacjentów (14,5%) było w wieku > 65 do 75 lat, a 17 pacjentów (2,1%) było w wieku > 75 lat. Profil bezpieczeństwa erybuliny u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) był podobny jak u pacjentów ≤ 65 lat. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

Produkt HALAVEN (erybuliny mezylan) to niebędący pochodną taksanową 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 okada*.

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 blokady mitozy.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu HALAVEN potwierdzono w dwóch badaniach II fazy bez grupy kontrolnej oraz w randomizowanym porównawczym badaniu III fazy.

W zasadniczym badaniu III fazy EMBRACE 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. Pacjentki randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt HALAVEN w dawce 1,23 mg/m² pc. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu, podawane dożylnie przez 2 do 5 minut lub inne leczenie z wyboru lekarza (TPC; *ang. treatment of physician's choice*), zdefiniowane jako: chemioterapia jednolekowa, leczenie hormonalne lub terapia biologiczna zatwierdzona w leczeniu nowotworów, leczenie paliatywne lub radioterapia, zgodne z lokalną praktyką kliniczną. Grupa TPC w 97% otrzymywała chemioterapię (26% winorelbina, 18% gemcytabinę, 18% kapecytabinę, 16% taksan, 9% antracyklinę, 10% inny rodzaj chemioterapii) oraz w 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. Mediana całkowitego czasu przeżycia w grupie otrzymującej produkt HALAVEN (mediana: 399 dni/13,1 miesiąca) w porównaniu do grupy TPC (mediana: 324 dni/10,6 miesiąca) była wyższa o 75 dni/2,5 miesiąca (współczynnik ryzyka (HR, *ang. Hazard Ratio*) 0,809, 95% przedział ufności (CI, *ang. Confidence Interval*): 0,660, 0,991, p=0,041).

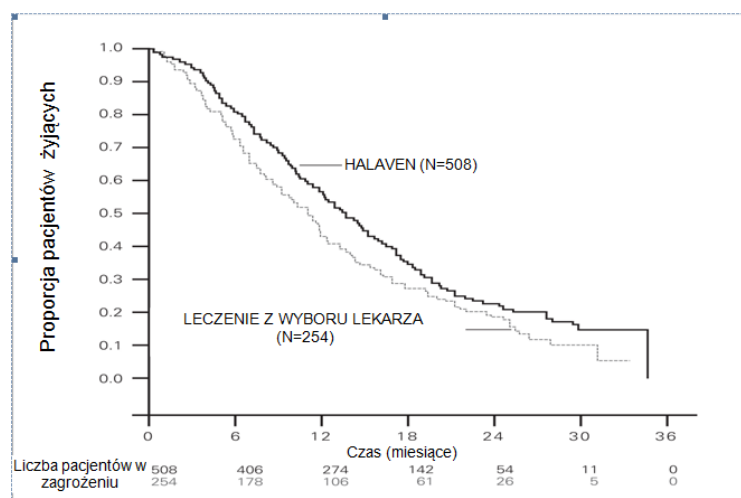
Wynik ten został potwierdzony zaktualizowaną analizą całkowitego czasu przeżycia przeprowadzoną dla 77% przypadków, z medianą czasu przeżycia w grupie otrzymującej produkt HALAVEN (mediana: 403 dni/13,2 miesiąca) dłuższą o 82 dni/2,7 miesiąca (HR 0,805, 95% CI: 0,677, 0,958, wartość nominalna p=0,014) w porównaniu do grupy TPC (mediana: 321 dni/10,5 miesiąca).

Skuteczność produktu leczniczego HALAVEN w porównaniu do leczenia z wyboru lekarza (TPC) – uaktualniona analiza całkowitego czasu przeżycia w populacji poddanej analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT)

Parametr skuteczności	HALAVEN (n = 508)	TPC (n = 254)
Całkowity czas przeżycia		
Liczba przypadków	386	203
Mediana 95% CI	403 dni (367,438)	321 dni (281,365)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^a (Model proporcjonalnego hazardu Coxa)	0,805 (0,677, 0,958)	
Nominalna wartość P (test logarytmiczny rang) ^a	0,014	

^a Stratyfikowany w zależności od regionu geograficznego, obecności receptora HER2/neu, oraz wcześniejszego leczenia kapecytabiną.

Analiza Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia – uaktualnienie (populacja ITT)



W tabeli poniżej przedstawiono analizę czasu przeżycia wolnego od progresji, przeprowadzoną przez lekarza prowadzącego badanie oraz badacza niezależnego, w chwili oryginalnego zakończenia badania.

Skuteczność produktu leczniczego HALAVEN w porównaniu do leczenia z wyboru lekarza (TPC) – czas przeżycia wolny od progresji

	HALAVEN n=508	TPC n=254
Analiza niezależna		
Liczba przypadków	357	164
Mediana	113 dni	68 dni
(95% CI)	(101 - 118)	(63 – 103)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,865 (0,714 – 1,048)	
Wartość p ^b (test logarytmiczny rang)	0,137	
Analiza badacza		
Liczba przypadków	429	206
Mediana	110 dni	66 dni
(95% CI)	(100 - 114)	(60 – 79)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,757 (0,638 – 0,900)	
Wartość p ^b (test logarytmiczny rang)	0,002	
^a Wartość wskaźnika ryzyka mniejsza niż 1,00 świadczy na korzyść erybuliny		
^b Stratyfikowany w zależności od regionu geograficznego, obecności receptora HER2/neu, oraz wcześniejszego leczenia kapecytabiną.		

U pacjentek kwalifikujących się do oceny odpowiedzi na leczenie, którym podawano produkt HALAVEN, obiektywny współczynnik odpowiedzi wg. kryteriów RECIST wynosił 12,2% (96% CI: 9,4%, 15,5%) w analizie niezależnej oraz 13,2% (95% CI: 10,3%, 16,7%) w analizie badacza. Mediana okresu utrzymywania się odpowiedzi w tej populacji w analizie niezależnej wynosiła 128 dni (95% CI: 116, 152 dni) (4,2 miesiąca).

Korzystne zmiany w całkowitym czasie przeżycia (OS) oraz czasie przeżycia wolnym od progresji (PFS) 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. W analizie czasu przeżycia wolnego od progresji, bazującej na ocenie przeprowadzonej przez badacza (dla oryginalnego punktu zakończenia zbierania danych), współczynnik ryzyka wynosił 0,77 (95% CI: 0,61, 0,97) dla pacjentek opornych na taksany oraz 0,76 (95% CI: 0,58, 0,99) 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 nie leczonych kapecytabiną ze wskaźnikiem ryzyka 0,865 (95% CI: 0,606, 1,233). Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji, bazująca na ocenie przeprowadzonej przez badacza (z uwzględnieniem oryginalnego punktu zakończenia zbierania danych) również wskazywała na korzystne działanie w grupie pacjentek leczonych wcześniej kapecytabiną ze współczynnikiem ryzyka 0,68 (0,56, 0,83). Odpowiednio, dla pacjentek nigdy nieleczonych kapecytabiną współczynnik ryzyka wynosił 1,03 (0,73, 1,45).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań erybuliny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu rak piersi.

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 wskazują, że erybulina jest transportowana przez glikoproteinę P. Nie wiadomo jednak, czy glikoproteina P uczestniczy w wydalaniu żółciowym erybuliny.

Po podaniu pacjentom erybuliny znakowanej izotopem węgla ¹⁴C około 82% dawki wydalone 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

Badanie z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia wykazało, że ekspozycja na erybulinę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od ≥ 40 do 59 ml/min, n=6) była podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,

natomiast ekspozycja u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min, n=4) była zwiększona o 75%. 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 mikrojąderekowym 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 należy 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.

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%). Produktu HALAVEN nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi i nie należy rozcieńczać go 5% roztworem glukozy do wlewów.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu 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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/678/001-002

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

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna 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**

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 z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HALAVEN 0,44 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Erybulina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka 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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka po 2 ml
6 fiolek po 2 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) 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. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/001 1 fiolka
EU/0/00/000/002 6 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) 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**

2 ml
Każda fiolka zawiera 0,88 mg erybuliny w 2 ml.

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

HALAVEN 0,44 mg/ml roztwór do wstrzykiwań Erybulina

Należy 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.
- Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

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 jest lekiem stosowanym w leczeniu raka, działającym poprzez hamowanie wzrostu i rozprzestrzeniania się komórek raka.

Jest stosowany w leczeniu zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami (raka piersi, który rozprzestrzenił się poza pierwotny guz), gdy co najmniej dwie inne terapie zostały wypróbowane, ale straciły 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 (wymienione w punkcie 6).
- jeśli pacjentka karmi piersią

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku HALAVEN należy zwrócić się do lekarza.

- 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.

Inne leki i lek HALAVEN

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych 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 obsługiwane 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 niewielkie ilości etanolu (alkoholu)

Ten lek zawiera niewielkie 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 m^2), która obliczana jest na podstawie masy ciała oraz wzrostu. Zwykle stosowana dawka leku HALAVEN wynosi $1,23 \text{ mg}/m^2 \text{ pc.}$, ale lekarz może dawkę dostosować indywidualnie w zależności od wyników badań krwi lub innych czynników.

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.

Działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często (co najmniej u 1 na 10 pacjentów) są:

- zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek
- zmęczenie lub osłabienie
- nudności, wymioty, zaparcie, biegunka
- drętwienie, odczucia mrowienia i klucia
- gorączka
- utrata apetytu
- ból w stawach i mięśniach
- ból głowy

- wypadanie włosów

Działaniami niepożądanymi występującymi często (co najmniej u 1 na 100 pacjentów) są:

- zmniejszenie liczby płytek krwi (mogące prowadzić do siniaczeń oraz dłuższego czasu potrzebnego do zatrzymania krwawienia)
- zakażenie z gorączką, 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, owrzodzenie jamy ustnej, 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 gardła, nieżyt nosa z zaczerwienieniem i podrażnieniem, objawy grypopodobne
- nieprawidłowości badań czynności wątroby, zmiany w stężeniu cukru, fosforanów, potasu lub magnezu we krwi
- utrata masy ciała
- 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)

Działaniami niepożądanymi występującymi niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów) są:

- ostre zakażenia wraz zakażeniem krwi (sepsa), opryszczki, dreszcze
- dzwonienie w uszach
- zakrzepy krwi
- zapalenie płuc
- duże stężenia bilirubiny we krwi
- miejscowy obrzęk skóry
- niewydolność nerek, obecność krwi lub białka w moczu, ból w trakcie oddawania moczu

Działaniami niepożądanymi występującymi rzadko (u mniej niż 1 na 1 000 pacjentów) są:

- zapalenie trzustki

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

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 mezyłan w ilości odpowiadającej 0,88 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 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) 20 7538 7075

+44 (0) 800 001 4612

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Eisai Ltd.
Тел.: + 359 2 810 39 96

Magyarország

Eisai GesmbH
Tel.: + 36 1 230 43 20

Česká republika

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

Malta

Associated Drug Company Ltd.
Tel: + 356 22778000

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

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

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

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Eisai Ltd.
Tel: +40 21 301 7469

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: + 386 (0) 1 426 7015

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>.