

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 0,44 mg Eribulin (als Mesylat)

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält 0,88 mg Eribulin (als Mesylat)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eine HALAVEN-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die HALAVEN-Behandlung soll in Zentren durchgeführt werden, die auf die Gabe von zytotoxischen Chemotherapien spezialisiert sind, und darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der fachgerechten Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln erfolgen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt $1,23 \text{ mg/m}^2$ (entsprechend $1,4 \text{ mg/m}^2$ Eribulinmesylat), die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte.

Da es zu Übelkeit und Erbrechen kommen kann, sollte eine antiemetische Prophylaxe, einschließlich Kortikosteroiden, in Erwägung gezogen werden.

Dosisverzögerungen während der Behandlung

Die Gabe von HALAVEN an den Tagen 1 oder 8 soll verschoben werden, wenn folgende Gründe vorliegen:

- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Thrombozyten $< 75 \times 10^9/l$
- Nicht-hämatologische Toxizitäten 3. oder 4. Grades

Dosisreduktion während der Behandlung

Die nachfolgende Tabelle enthält Empfehlungen für Dosisreduktionen bei der Weiterbehandlung.

Empfehlungen für Dosisreduktionen

Nebenwirkung nach der vorangegangenen HALAVEN Gabe	Empfohlene Dosis
Hämatologisch:	
ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l für mehr als 7 Tage	0,97 mg/m ²
ANC < 1 x 10 ⁹ /l Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion als Komplikation	
Thrombozyten < 25 x 10 ⁹ /l Thrombozytopenie	
Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l Thrombozytopenie mit einer Blutung als Komplikation oder Notwendigkeit einer Blut- oder Thrombozytentransfusion	
Nicht-hämatologisch:	
Jede Nebenwirkung 3. oder 4. Grades im vorangegangenen Zyklus	
Wiederauftreten hämatologischer oder nicht-hämatologischer Nebenwirkungen der oben genannten Art	
Trotz Dosisreduktion auf 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Trotz Dosisreduktion auf 0,62 mg/m ²	Ein Absetzen der Behandlung erwägen

Wenn die Eribulindosis einmal gesenkt worden ist, darf sie nicht wieder erhöht werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion auf Grund von Metastasen:

Die empfohlene Dosis Eribulin bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) beträgt 0,97 mg/m² und wird an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils für eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben. Die empfohlene Dosis Eribulin bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 0,62 mg/m² und wird an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils für eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben. Untersuchungen bei schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurden nicht durchgeführt, aber es ist davon auszugehen, dass eine stärkere Dosisreduktion notwendig ist, wenn Eribulin bei solchen Patienten angewendet wird.

Eingeschränkte Leberfunktion aufgrund von Zirrhose:

Es liegen keine Untersuchungen zu dieser Patientengruppe vor. Die oben genannten Dosen können bei leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion angewendet werden, aber eine engmaschige Überwachung ist ratsam, da möglicherweise Dosisanpassungen notwendig sind.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatininclearance < 40 ml/min) kann eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2). Die optimale Dosis für diese Patientengruppe muss noch festgelegt werden. Es wird zur Vorsicht und zu einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung geraten. Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion werden keine speziellen Dosisanpassungen empfohlen.

Ältere Patienten

Es bestehen keine Empfehlungen für altersspezifische Dosisanpassungen bei diesen Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Pädiatrische Patienten

Bei Kindern und Jugendlichen ist die Anwendung von HALAVEN in der Indikation Brustkrebs nicht relevant.

Art der Anwendung

Die Dosis kann in bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden. Sie darf nicht mit 5%iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden. Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6. Vor der Anwendung muss für einen guten peripheren Zugang oder einen frei zugänglichen Zentralvenenkatheter gesorgt sein. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Eribulinmesylat eine blasenbildende oder hautreizende Substanz ist. Im Fall einer Extravasation ist eine symptomatische Behandlung durchzuführen. Für Informationen bezüglich der Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologie

Myelosuppression ist dosisabhängig und manifestiert sich vorwiegend in Form einer Neutropenie (Abschnitt 4.8). Vor der Gabe jeder Dosis Eribulin sollte bei allen Patienten ein Differential-Blutbild angefertigt werden. Eine Eribulinbehandlung sollte nur bei Patienten mit ANC-Werten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ eingeleitet werden.

Bei $< 5\%$ der Brustkrebs-Patientinnen, die mit Eribulin behandelt wurden, trat eine febrile Neutropenie auf. Patientinnen mit febriler Neutropenie, schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie sollten entsprechend den Empfehlungen in Abschnitt 4.2 behandelt werden.

Patienten mit ALT oder AST $> 3 \times$ ULN (Obergrenze des Normalbereichs) zeigten eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie. Patienten mit Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN haben ebenfalls eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie, auch wenn darüber bisher nur wenig Daten vorliegen.

Eine schwere Neutropenie kann durch die Anwendung von G-CSF oder einer vergleichbaren Substanz nach dem Ermessen des Arztes in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Periphere Neuropathie

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für eine periphere motorische oder sensorische Neuropathie überwacht werden. Die Entwicklung einer schweren peripheren Neurotoxizität erfordert ein Hinausschieben der Gabe oder eine Reduktion der Dosis (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Prüfungen wurden Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie größer als Grad 2 ausgeschlossen. Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie Grad 1 oder 2 zeigten keine größere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung neuer oder sich verschlimmernder Symptome als Studienteilnehmer ohne diese Erkrankung.

QT-Verlängerung

In einer unkontrollierten, offenen EKG Studie an 26 Patienten wurde eine QT-Verlängerung an Tag 8 beobachtet, welche unabhängig von der Eribulinkonzentration auftrat; während an Tag 1 keine QT-Verlängerung zu verzeichnen war. Ein EKG Monitoring wird empfohlen bei Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie, Behandlung mit Arzneimitteln die das QT-Intervall verlängern, inklusive Antiarrhythmika Klasse Ia und III sowie Elektrolytstörungen. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Einleitung einer Therapie mit Eribulin korrigiert und diese

Elektrolyte sollten während der Therapie regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom sollte eine Behandlung mit Eribulin vermieden werden.

Anwendung in Kombination mit Anti-HER2-Therapie

Aus den klinischen Studien gibt es keine Erfahrungen bezüglich der Kombination von Eribulin mit Anti-HER2-Therapeutika.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält kleine Mengen Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Einzelgabe.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eribulin wird vorwiegend (bis zu 70%) über die Galle ausgeschieden. Es ist bisher nicht bekannt, welches Transportprotein an diesem Prozess beteiligt ist. Die vollständige Hemmung des Transports könnte theoretisch zu einem mehr als 3fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen führen. Die Anwendung von Substanzen, die hepatische Transportproteine, wie z. B. organische Aniontransportproteine (OATP), P-Glykoprotein (Pgp), *Multidrug-Resistant*-Proteine (MRP) usw. hemmen, gleichzeitig mit Eribulin wird nicht empfohlen. Zu den Inhibitoren dieser Transportproteine zählen u. a. Cyclosporine, Ritonavir, Saquinavir, Lopinavir und bestimmte andere Proteasehemmer, Efavirenz, Emtricitabin, Verapamil, Clarithromycin, Quinin, Quinidin, Disopyramid usw.

Die gleichzeitige Behandlung mit enzyminduzierenden Substanzen wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen, da diese Arzneimittel wahrscheinlich zu einer deutlichen Absenkung der Plasmaspiegel von Eribulin führen.

Mit CYP3A4-Hemmern sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten, sofern sie keine potenten Pgp-Hemmer sind. Die Eribulin-Exposition (AUC und C_{max}) wurde von dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol nicht beeinflusst.

Wirkungen von Eribulin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Eribulin kann das Enzym CYP3A4, das für die Metabolisierung von Wirkstoffen wichtig ist, hemmen, wie In-vitro-Daten gezeigt haben. In-vivo-Daten liegen dazu nicht vor. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert werden, sollte mit Vorsicht erfolgen, und es wird empfohlen, den Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen durch erhöhte Plasmakonzentrationen des gleichzeitig gegebenen Arzneimittels zu überwachen. Wenn das Arzneimittel einen engen therapeutischen Spielraum hat, ist die gleichzeitige Gabe zu vermeiden.

In den klinisch relevanten Konzentrationen übt Eribulin keine hemmende Wirkung auf die CYP-Enzyme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1 aus.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Eribulin bei Schwangeren liegen bisher keine Informationen vor. Bei Ratten zeigte Eribulin embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkungen. HALAVEN sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn es nicht unbedingt notwendig ist, und dann nur nach einer sorgfältigen Abwägung der Bedürfnisse der Mutter und des Risikos für den Feten.

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie eine Schwangerschaft vermeiden müssen, während sie selbst oder ihr männlicher Partner mit HALAVEN behandelt werden, und dass sie während der Behandlung sowie für bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden müssen.

Stillzeit

Es gibt bisher keine Informationen über die Ausscheidung von Eribulin oder seiner Metaboliten in die Muttermilch beim Menschen oder beim Tier. Ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden und daher darf HALAVEN während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Bei Ratten und Hunden wurde eine testikuläre Toxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung bezüglich der Konservierung von Spermata beraten lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Behandlung mit HALAVEN besteht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

HALAVEN kann Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel verursachen, die einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder zum Bedienen von Maschinen haben können. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen dürfen, wenn sie müde sind oder es ihnen schwindelig ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Eribulin sind in der Tabelle unten zusammengestellt.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Inzidenzraten der Nebenwirkungen, die bei 827 im Rahmen von zwei Phase-2-Studien und einer Phase-3-Studie mit der empfohlenen Dosis behandelten Brustkrebspatientinnen festgestellt wurden. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß folgender Klassifikation angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die tatsächlichen Häufigkeiten sind angegeben, wenn Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ auftraten.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen – alle Grade		Nebenwirkungen 3. und 4. Grades $\geq 1\%$ Häufigkeit in %
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Harnwegsinfektionen Orale Candidiasis Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis Rhinitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (54,5%) Leukopenie (22,1%) Anämie (20,3%)	Febrile Neutropenie (4,7%) Thrombozytopenie Lymphopenie	Neutropenie 48,3% Leukopenie 14% Febrile Neutropenie 4,6% ^a Anämie 1,4%
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitminderung	Hypokaliämie Hypomagnesiämie Dehydratation Hyperglykämie Hypophosphatämie	

Systemorganklasse	Nebenwirkungen – alle Grade		Nebenwirkungen 3. und 4. Grades ≥ 1 % Häufigkeit in %
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie Depression	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie ^b (32,0%) Kopfschmerzen	Dysgeusie Schwindel Hypoästhesie Lethargie Neurotoxizität	Periphere Neuropathie ^b 6,9%
Augenerkrankungen		Verstärkter Tränenfluss Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen		Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Husten Oropharyngeale Schmerzen Epistaxis Rhinorrhoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (35,1%) Verstopfung Durchfall Erbrechen	Bauchschmerzen Stomatitis Mundtrockenheit Dyspepsie Gastroösophageale Refluxkrankheit Mundschleimhautgeschwüre Aufgetriebenes Abdomen	Übelkeit 1,1% ^c
Leber- und Gallenerkrankungen		Alaninaminotransferase erhöht (3,0%) Aspartataminotransferase erhöht	Alaninaminotransferase erhöht 1,1% ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie	Hautausschlag Pruritus Nagelerkrankungen Nächtliche Schweißausbrüche Palmar-plantare Erythrodyästhesie Trockene Haut Erythem Hyperhidrose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie und Myalgie	Schmerzen in den Extremitäten Muskelspasmen Muskuloskelettale Schmerzen und muskuloskelettale Brustschmerzen Muskelschwäche Knochenschmerzen Rückenschmerzen	

Systemorganklasse	Nebenwirkungen – alle Grade		Nebenwirkungen 3. und 4. Grades ≥ 1 % Häufigkeit in %
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit/Asthenie (52,8%) Pyrexie	Schleimhautentzündung (9,8%) Peripheres Ödem Schmerzen Schüttelfrost Grippeähnlicher Zustand Brustschmerzen	Müdigkeit/Asthenie 8,4 % Schleimhautentzündung 1,3% ^c
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	

^a Beinhaltet 1 Fall von Grad 5

^b Beinhaltet bevorzugte Begriffe für periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, Polyneuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, periphere sensorimotorische Neuropathie und demyelinierende Polyneuropathie

^c Kein Grad 4

In klinischen Prüfungen wurden bei der gleichen Brustkrebspopulation die folgenden medizinisch signifikanten Nebenwirkungen als gelegentliche Nebenwirkungen ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) gemeldet:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie, neutropenische Sepsis, oraler Herpes, Herpes Zoster

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Tinnitus

Gefäßerkrankungen: Tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Interstitielle Lungenerkrankung

Leber- und Gallenerkrankungen: Hyperbilirubinämie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Angioödem

Erkrankungen der Niere: Dysurie, Hämaturie, Proteinurie, Nierenversagen.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Neutropenie

Die beobachteten Neutropenien waren reversibel und nicht kumulativ. Der mittlere Zeitraum bis zum Nadir betrug 13 Tage und der mittlere Zeitraum bis zur Erholung von einer schweren Neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) 8 Tage.

Über mehr als 7 Tage bestehende Neutrophilenzahlen von $< 0,5 \times 10^9/l$ traten bei 13% der mit Eribulin behandelten Brustkrebspatientinnen auf.

Eine schwere Neutropenie kann mit G-CSF oder einem gleichwertigen Wirkstoff nach dem Ermessen des behandelnden Arztes und in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien behandelt werden.

Von den in einer Phase-3-Studie mit Eribulin behandelten Brustkrebspatientinnen erhielten 18% G-CSF.

Neutropenie führte bei $< 1\%$ der mit Eribulin behandelten Patientinnen zum Absetzen der Behandlung.

Periphere Neuropathie

Bei den 827 Brustkrebspatientinnen war eine periphere Neuropathie die häufigste Nebenwirkung (4%), die zu einem Abbruch der Eribulinbehandlung führte. Der mediane Zeitraum bis zur Entstehung einer peripheren Neuropathie 2. Grades betrug 85 Tage (nach 4 Zyklen).

Bei 7% der mit Eribulin behandelten Brustkrebspatientinnen kam es zur Entstehung einer peripheren Neuropathie 3. oder 4. Grades. In klinischen Prüfungen war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bestehender Symptome bei Patientinnen mit vorbestehender Neuropathie ebenso hoch, wie bei Patientinnen, die ohne diese Erkrankung in die Studie aufgenommen wurden.

Bei Patientinnen mit einer vorbestehenden peripheren Neuropathie 1. oder 2. Grades lag die Häufigkeit von während der Behandlung auftretenden peripheren Neuropathien 3. Grades bei 10%.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

In Studien an 1.222 Patienten, die mit Eribulin behandelt wurden, waren 244 (20,0%) > 65 - 75 Jahre alt und 66 (5,4%) > 75 Jahre alt. Von den 827 Patientinnen, die in den Phase 2/3-Studien zu Brustkrebs die empfohlene Dosis Eribulin erhielten, waren 121 (14,6%) > 65 - 75 Jahre alt und 17 (2,1%) > 75 Jahre alt. Das Sicherheitsprofil von Eribulin bei älteren Patientinnen (> 65 Jahre) war ähnlich wie das von Patientinnen ≤ 65 Jahre. Für ältere Patientinnen werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit ALT oder AST > 3 x ULN zeigten eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie. Trotz der begrenzten Daten zeigt sich bei Patienten mit Bilirubin > 1,5 x ULN ebenfalls eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie (siehe auch Abschnitt 4.2 und 5.2).

4.9 Überdosierung

In einem Fall von Überdosierung erhielt die betreffende Patientin versehentlich 8,6 mg Eribulinmesylat (ungefähr das 4fache der geplanten Dosis) und entwickelte anschließend eine Überempfindlichkeitsreaktion (3. Grades) am 3. Tag und eine Neutropenie (3. Grades) am 7. Tag. Beide unerwünschten Reaktionen verschwanden nach einer unterstützenden Therapie.

Es ist kein Antidot für eine Eribulinüberdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung sollte unterstützende medizinische Maßnahmen zur Kontrolle der auftretenden klinischen Manifestationen beinhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Substanzen, ATC-Code: L01XX41

HALAVEN (Eribulinmesylat) ist ein nicht Taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik und gehört zur antineoplastischen Wirkstoffklasse der Halichondrine. Es handelt sich um ein strukturell vereinfachtes synthetisches Analogon von Halichondrin B, das als natürliches Produkt aus dem Meeresschwamm *Halichondria okadae* isoliert wird.

Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen über einen tubulin-basierten antimitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G₂/M Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt.

Klinische Erfahrung

Die Wirksamkeit von HALAVEN bei Brustkrebs wird durch zwei einarmige Phase-2-Studien und eine randomisierte Vergleichsstudie in Phase 3 belegt.

Die 762 Patientinnen, die in die zulassungsrelevante Phase 3-Studie EMBRACE aufgenommen wurden, waren an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt, darunter ein Anthrazyklin und ein Taxan (sofern keine Kontraindikationen bestanden). Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten

nach der letzten Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit HALAVEN in einer Dosierung von 1,23 mg/m² (entsprechend 1,4 mg/m² Eribulinmesylat) als intravenöse Injektion für die Dauer von 2 bis 5 Minuten an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus oder auf eine Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC - *Treatment of Physician's Choice*), definiert als Chemotherapie mit einem einzelnen Wirkstoff, hormonelle Therapie oder eine biologische, für die Krebsbehandlung zugelassene Therapie oder eine palliative Therapie oder Radiotherapie entsprechend der lokalen Praxis, randomisiert. Der TPC-Arm bestand zu 97% aus einer Chemotherapie (26% Vinorelbin, 18% Gemcitabin, 18% Capecitabin, 16% Taxan, 9% Anthrazyklin, 10% sonstige Chemotherapien) und zu 3% aus Hormontherapien.

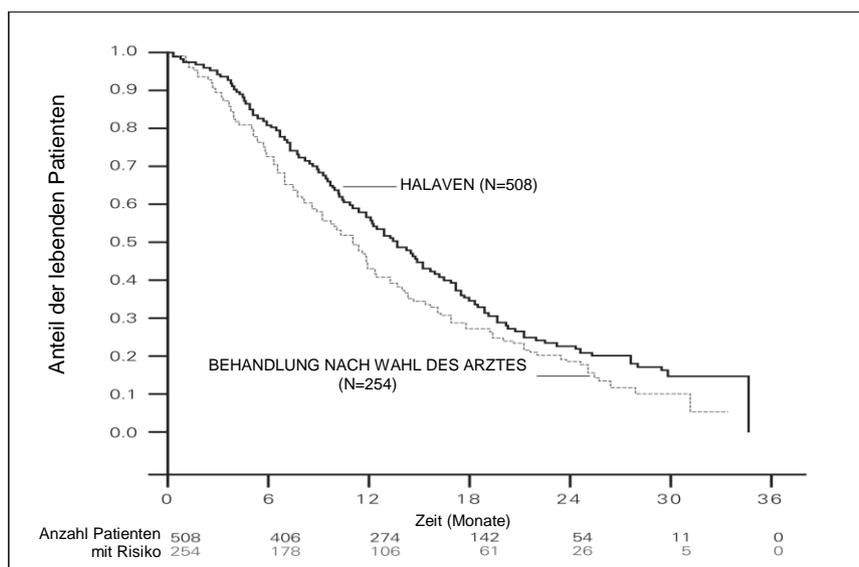
Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: bei 55% der Ereignisse war in der Eribulin-Gruppe das Gesamtüberleben statistisch signifikant besser als in der TPC-Gruppe. Die mediane Überlebensdauer in der HALAVEN-Gruppe (Median: 399 Tage/13,1 Monate) besserte sich um 75 Tage/2,5 Monate (HR 0,809, 95% KI: 0,660; 0,991, p=0,041) verglichen mit der TPC-Gruppe (Median: 324 Tage/10,6 Monate). Dieses Ergebnis wurde nach Auftreten von 77% der Ereignisse bestätigt: Es zeigte sich eine Verbesserung der medianen Überlebensdauer in der HALAVEN-Gruppe (Median: 403 Tage/13,2 Monate) um 82 Tage/2,7 Monate (HR 0,805, 95% KI: 0,677; 0,958, nominal p=0,014) im Vergleich zur TPC-Gruppe (Median: 321 Tage/10,5 Monate).

Wirksamkeit von HALAVEN im Vergleich zur Behandlung nach Wahl des Arztes – aktualisierte Überlebensanalyse des ITT-Kollektivs

Wirksamkeitsparameter	HALAVEN (n = 508)	TPC (n = 254)
Gesamtüberlebensdauer		
Zahl der Ereignisse	386	203
Median	403 Tage	321 Tage
95% KI	(367,438)	(281,365)
Hazard Ratio (95% KI) ^a (Cox proportionales Hazards-Modell)	0,805 (0,677, 0,958)	
Nominaler P-Wert (Log-Rang-Test) ^a	0,014	

^a Stratifiziert nach geografischer Region, HER 2/neu-Status und Capecitabin-Vorbehandlung.

Kaplan-Meier-Analyse der aktualisierten Daten für die Gesamtüberlebensdauer (ITT-Kollektiv)



Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) zum Zeitpunkt des ursprünglichen Cut-offs nach unabhängiger Bewertung und nach Bewertung durch die Prüfarzte.

Wirksamkeit von HALAVEN versus Behandlung nach Wahl des Arztes – Progressionsfreies Überleben (PFS)

	HALAVEN n=508	TPC n=254
Unabhängige Bewertung		
Zahl der Ereignisse	357	164
Median	113 Tage	68 Tage
(95% KI)	(101 - 118)	(63 - 103)
Hazard Ratio ^a (95% KI)	0,865 (0,714 – 1,048)	
p-Wert ^b (Log-Rang-Test)	0,137	
Bewertung durch die Prüfarzte		
Zahl der Ereignisse	429	206
Median	110 Tage	66 Tage
(95% KI)	(100 - 114)	(60 - 79)
Hazard Ratio ^a (95% KI)	0,757 (0,638 – 0,900)	
p-Wert ^b (Log-Rang-Test)	0,002	
^a Bei der Hazard Ratio ist ein Wert unter 1,00 günstig für Eribulin. ^b Stratifiziert nach geografischer Region, Her-2/neu-Status und Capecitabin-Vorbehandlung.		

Bei den für das Ansprechen auf die Behandlung auswertbaren Patienten, die HALAVEN erhielten, betrug die objektive Ansprechrates nach den RECIST-Kriterien 12,2% (95% KI: 9,4 %, 15,5%) nach unabhängiger Bewertung und 13,2% (95% KI: 10,3%, 16,7%) nach Bewertung durch den Prüfarzt. Die mediane Ansprechdauer lag bei dieser Population nach der unabhängigen Bewertung bei 128 Tagen (95% KI: 116, 152 Tage) (4,2 Monate).

Der positive Effekt auf die Gesamtüberlebensdauer (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde sowohl bei der taxan-refraktären als auch bei der nicht-refraktären Patientengruppe festgestellt. Bei der Aktualisierung der OS betrug die Hazard Ratio für Eribulin im Vergleich zur TPC 0,90 (95% KI: 0,71; 1,14) zugunsten von Eribulin bei den taxan-refraktären Patienten und 0,73 (95% KI: 0,56; 0,96) bei den nicht taxan-refraktären Patienten. Bei der sich auf die Bewertung des Prüfarztes stützenden Analyse des PFS (basierend auf dem ursprünglichen Daten-Cut-off) betrug die HR 0,77 (95% KI: 0,61; 0,97) bei den taxan-refraktären Patienten und 0,76 (95% KI: 0,58; 0,99) bei nicht taxan-refraktären Patienten.

Der positive Effekt auf die Gesamtüberlebensdauer (OS) wurde sowohl in der nicht mit Capecitabin vorbehandelten Patientengruppe als auch in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe festgestellt. Die Analyse der aktualisierten OS zeigt einen Überlebensvorteil für die Eribulin-Gruppe im Vergleich zur TPC sowohl in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe, mit einer HR von 0,787 (95% KI: 0,645; 0,961), als auch in der Gruppe der nicht mit Capecitabin vorbehandelten Patienten mit einer entsprechenden HR von 0,865 (95% KI: 0,606; 1,233). Die auf der Bewertung des Prüfarztes beruhende Analyse des PFS (basierend auf dem ursprünglichen Daten-Cut-off) zeigt ebenfalls eine positive Wirkung in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe mit einer HR von 0,68 (0,56; 0,83). Für die Capecitabin-naïve Gruppe lag die entsprechende HR bei 1,03 (0,73; 1,45).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Eribulin von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen in der Indikation Brustkrebs freigestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Pharmakokinetik von Eribulin ist gekennzeichnet durch eine rasche Verteilungsphase, an die sich eine verlängerte Eliminationsphase mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 40 Stunden anschließt. Eribulin hat ein großes Verteilungsvolumen (Mittelwert-Bereich: 43 bis 114 l/m²).

Eribulin zeigt nur eine geringe Plasmaproteinbindung. Die Plasmaproteinbindung von Eribulin (100-1000 ng/ml) im menschlichen Plasma lag zwischen 49% und 65%.

Biotransformation

Nach der Gabe von ¹⁴C-Eribulin an Patienten war die im Plasma zirkulierende Hauptschubstanz unverändertes Eribulin. Die Konzentration der Metaboliten betrug < 0,6% der Muttersubstanz, was bestätigte, dass es beim Menschen nicht zur Bildung bedeutsamer Metaboliten von Eribulin kommt.

Elimination

Eribulin hat eine niedrige Clearance (Mittelwert-Bereich: 1,16 bis 2,42 l/hr/m²). Bei wöchentlicher Gabe ist keine signifikante Akkumulation von Eribulin zu beobachten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eribulinmesylatdosen im Bereich von 0,25 bis 4,0 mg/m² sind weder dosis- noch zeitabhängig.

Eribulin wird vorwiegend über die Galle ausgeschieden. Das an der Ausscheidung beteiligte Transportprotein ist noch nicht bekannt. Präklinische Studien deuten darauf hin, dass Pgp für den Transport zuständig ist. Es steht jedoch noch nicht fest, ob Pgp zur biliären Ausscheidung von Eribulin beiträgt.

Nach der Gabe von ¹⁴C-Eribulin an Patienten werden etwa 82% der Dosis im Stuhl ausgeschieden und 9% im Urin, was darauf hindeutet, dass die renale Clearance kein Hauptweg für die Elimination von Eribulin ist.

Der größte Teil der im Stuhl und im Urin wiedergefundenen Gesamtradioaktivität war unverändertes Eribulin.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Eribulin bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A; n=7) und mittelschwerer (Child-Pugh B; n=4) Einschränkung der Leberfunktion auf Grund von Lebermetastasen wurde in einer Studie untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (n=6) stieg die Eribulin-Exposition bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion um das 1,8- bzw. 3fache. Die Gabe einer Dosis von 0,97 mg/m² HALAVEN an Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion und einer Dosis von 0,62 mg/m² HALAVEN an Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion führte zu einer etwas höheren Exposition gegenüber Eribulin als eine Dosis von 1,23 mg/m² bei Patienten mit normaler Leberfunktion. HALAVEN wurde nicht an Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) untersucht. Es liegt keine Studie an Patienten mit Zirrhose bedingter Einschränkung der Leberfunktion vor. Dosisempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Studie an Patienten mit unterschiedlich schweren Einschränkungen der Nierenfunktion zeigte, dass die Eribulin-Exposition bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Creatininclearance ≥ 40 bis 59 ml/min, n=6) mit der von Patienten mit normaler Nierenfunktion vergleichbar war, während die Exposition bei Patienten mit schwerer Einschränkung der

Nierenfunktion um 75% erhöht war (Creatininclearance < 40 ml/min, n=4).
Behandlungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eribulin zeigte *in vitro* im Bakterienrückmutations-Assay (Ames-Test) keine mutagene Wirkung. Eribulin war positiv im Mauslymphom-Mutagenese-Assay und klastogen im Ratten-Mikronukleus-Assay *in vivo*.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Eribulin durchgeführt.

Es wurde keine Studie zur Fertilität mit Eribulin durchgeführt, aber auf Grund von nicht-klinischen Ergebnissen von Studien mit mehrmaliger Gabe in denen testikuläre Toxizität sowohl bei Ratten (Hypocellularität des Keimepitheliums mit Hypospermie / Aspermie) als auch bei Hunden beobachtet wurde, ist davon auszugehen, dass Eribulin die männliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann. Eine an Ratten durchgeführte Studie zur Untersuchung der embryofetalen Entwicklung bestätigte die Entwicklungstoxizität und das teratogene Potenzial von Eribulinmesylat. Trächtige Ratten wurden am 8., 10. und 12. Trächtigkeitstag mit 0,01; 0,03; 0,1 und 0,15 mg/kg behandelt. In Abhängigkeit von der Dosis wurden ein Anstieg der Zahl der Resorptionen sowie eine Abnahme des Gewichts der Feten nach Dosen von $\geq 0,1$ mg/kg beobachtet, und nach Dosen von 0.15 mg/kg kam es zu einer erhöhten Inzidenz von Missbildungen (Fehlen von Unterkiefer, Zunge, Magen und Milz).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

4 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit während der Anwendung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt ein mikrobielles Kontaminationsrisiko aus. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich.

Unverdünnte HALAVEN-Lösung in einer Spritze, die nicht sofort verwendet wird, soll normalerweise nicht länger als 4 Stunden bei 25°C und Raumbeleuchtung oder 24 Stunden bei 2°C - 8°C gelagert werden.

Verdünnte HALAVEN-Lösungen (0,018 mg/ml bis 0,18 mg/ml in 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) zur Injektion) sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C gelagert werden, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen des geöffneten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, einem teflonbeschichteten Butylkautschuk-Stopfen und Aluminiumbördelkappe; sie enthält 2 ml Lösung.

Die Packungsgrößen sind Umkartons zu 1 oder 6 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

HALAVEN ist ein zytotoxisches Arzneimittel zur Krebsbekämpfung und wie andere toxische Substanzen ist Vorsicht bei der Handhabung dieses Arzneimittels angezeigt. Es wird empfohlen, Handschuhe, eine Schutzbrille und Schutzkleidung zu tragen. Wenn die Haut mit der Lösung in Kontakt kommt, sollte sie sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Bei Kontakt mit den Schleimhäuten sind diese gründlich mit Wasser zu spülen. HALAVEN darf nur von medizinischem Fachpersonal mit einer entsprechenden Ausbildung im Umgang mit zytotoxischen Arzneimitteln zubereitet und gegeben werden. Schwangere sollten HALAVEN nicht handhaben.

HALAVEN kann bei aseptischer Vorgehensweise mit bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion verdünnt werden. Es darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt und nicht mit 5%iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eisai Europe Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Vereinigtes Königreich

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1. der Zulassung dargelegt, vorhanden and funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 1.2 des Risikomanagement-Plans (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen,

- wenn neue Erkenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Sicherheitsspezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung
Eribulin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 2 ml Durchstechflasche enthält 0,88 mg Eribulin (als Mesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Ethanol
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure
Natriumhydroxid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche zu 2 ml
6 Durchstechflaschen zu 2 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ZYTOTOXISCH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eisai Europe Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/001 1 Durchstechflasche
EU/0/00/000/002 6 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionszubereitung
Eribulin
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Jede Durchstechflasche enthält 0,88 mg Eribulin in 2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung Eribulin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist HALAVEN und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von HALAVEN beachten?
3. Wie ist HALAVEN anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist HALAVEN aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST HALAVEN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

HALAVEN ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das Wachstum und Ausbreitung von Krebszellen stoppt.

Es wird eingesetzt, wenn mindestens zwei andere Chemotherapien zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (d. h. ein Brustkrebs, der sich über den ursprünglichen Tumor hinaus ausgebreitet hat) angewandt wurden, aber keine Wirkung mehr zeigen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON HALAVEN BEACHTEN?

HALAVEN darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Eribulinmesylat oder einen der sonstigen Bestandteile von HALAVEN sind.
- wenn Sie stillen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von HALAVEN ist erforderlich,

- wenn Sie Probleme mit der Leber haben.
- wenn Sie Fieber oder eine Infektion haben.
- wenn Sie an Taubheitsgefühl, Kribbeln, Prickeln, Berührungsempfindlichkeit oder Muskelschwäche leiden.
- wenn Sie Herzprobleme haben.

Wenn Sie eines dieser Symptome betrifft, informieren Sie Ihren Arzt, der die Behandlung eventuell beendet oder die Dosis senkt.

Bei Anwendung von HALAVEN mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um pflanzliche Ergänzungsmittel und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit

HALAVEN kann schwerwiegende Geburtsfehler verursachen und sollte nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, es wird für unbedingt notwendig erachtet, und es wurden alle Risiken für Sie und das Baby sorgfältig abgewogen. Bei Männern kann das Arzneimittel nach der Anwendung zu bleibenden Fruchtbarkeitsstörungen führen und sie sollten mit ihrem Arzt darüber sprechen, bevor die Behandlung begonnen wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode während und für bis zu 3 Monate nach der Behandlung mit HALAVEN anwenden.

HALAVEN darf während der Stillzeit nicht angewendet werden, weil eine Gefährdung des Babys möglich ist.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

HALAVEN kann Nebenwirkungen wie Müdigkeit (sehr häufig) und Schwindel (häufig) verursachen. Sie dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn Sie müde sind oder es Ihnen schwindelig ist.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von HALAVEN

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg in einer Durchstechflasche.

3. WIE IST HALAVEN ANZUWENDEN?

HALAVEN wird Ihnen von einem Arzt oder einer Krankenpflegekraft für eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben. Die Dosis, die Sie erhalten, richtet sich nach Ihrer Körperoberfläche (ausgedrückt in Quadratmetern bzw. m^2) und wird nach Ihrem Körpergewicht und Ihrer Körpergröße berechnet. Die übliche Dosis HALAVEN beträgt $1,23 \text{ mg}/m^2$, aber diese Dosis kann von Ihrem Arzt entsprechend den Ergebnissen Ihrer Blutuntersuchung oder anhand anderer Faktoren angepasst werden.

Wie häufig wird Ihnen HALAVEN gegeben werden?

HALAVEN wird Ihnen in der Regel an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus gegeben. Ihr Arzt wird festlegen, wie viele Behandlungszyklen Sie erhalten sollen. Je nach den Ergebnissen Ihrer Blutuntersuchungen muss der Arzt die Gabe des Arzneimittels unter Umständen hinauszögern, bis sich die Ergebnisse der Blutuntersuchungen wieder normalisiert haben. Der Arzt kann auch beschließen, Ihre Dosis zu senken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann HALAVEN Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (wurden bei mindestens 1 von 10 Patientinnen berichtet) sind:

- Abnahme der weißen oder roten Blutkörperchen
- Müdigkeit oder Schwäche
- Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Prickeln
- Fieber
- Appetitlosigkeit
- Gelenk- und Muskelschmerzen
- Kopfschmerzen
- Haarausfall

Häufige Nebenwirkungen (wurden bei mindestens 1 von 100 Patientinnen berichtet) sind:

- Abnahme der Blutplättchen (mit daraus resultierenden Blutergüssen oder verlängerter Zeit bis zum Stillen einer Blutung)
- Infektion mit Fieber, Schüttelfrost
- Schneller Herzschlag, Hitzewallung
- Schwindel, Gleichgewichtsstörungen
- Verstärkte Tränenbildung, Konjunktivitis (Rötung und Reizung der Augenoberfläche), Nasenbluten
- Dehydratation, Mundtrockenheit, Mundschleimhautgeschwüre, weißer Mundbelag (Mundsoor), Verdauungsstörungen, Sodbrennen, Bauchschmerzen oder -schwellung
- Weichgewebeswellung, Schmerzen (insbesondere Brust-, Rücken und Knochenschmerzen), Muskelkrämpfe oder -schwäche
- Mund-, Atemwegs- und Harnwegsinfektionen
- Halsentzündung, gerötete entzündete oder laufende Nase, grippeähnliche Symptome
- Abnormale Leberfunktionswerte, veränderte Zucker-, Phosphat-, Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut
- Gewichtsverlust
- Schlaflosigkeit, Depression, Geschmacksveränderung
- Atemnot, Husten, Halsschmerzen
- Hautausschlag, Juckreiz, Schwellung und Taubheit an Händen und Füßen, Nagelerkrankungen, trockene oder gerötete Haut, übermäßige Schweißausbrüche (einschließlich Nachtschweiß)

Gelegentliche Nebenwirkungen (wurden bei weniger als 1 von 100 Patientinnen berichtet) sind:

- Schwere Infektionen mit Blutvergiftung (Sepsis), Gesichtsherpes, Gürtelrose
- Ohrenklingeln
- Blutgerinnsel
- Lungenentzündung
- Hohe Bilirubinwerte im Blut
- Lokale Hautschwellung
- Nierenversagen, Blut oder Protein im Urin, schmerzhaftes Wasserlassen

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST HALAVEN AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen HALAVEN nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem auf der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was HALAVEN enthält

- Der Wirkstoff ist Eribulin. Jede 2 ml Durchstechflasche enthält 0,88 mg Eribulin (als Mesylat).
- Die sonstigen Bestandteile sind Ethanol und Wasser für Injektionszwecke sowie Salzsäure und Natriumhydroxid in sehr geringen Anteilen.

Wie HALAVEN aussieht und Inhalt der Packung

HALAVEN ist eine klare, farblose, wässrige Injektionslösung in Durchstechflaschen aus Glas, die 2 ml Lösung enthalten. Ein Umkarton enthält entweder 1 oder 6 Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Vereinigtes Königreich

+44 (0) 20 7538 7075

+44 (0) 800 001 4612

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 2124 2751

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

Eesti

Eisai Ltd.
Tel: +44(0)20 7538 7075
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

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)20 7538 7075
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Latvija

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)20 7538 7075
(Anglija)

Lietuva

Eisai Ltd.
Tel. +44 (0)20 7538 7075
(Jungtinė Karalystė)

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eisai Ltd.
Tel.: +44(0)20 7538 7075
(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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.