

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,44 mg Eribulin.

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,88 mg Eribulin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose, wässrige Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

### 4.2 Dosierung und Art 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  $1,23 \text{ mg/m}^2$ , die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte.

#### *Zur Beachtung:*

In der EU bezieht sich die empfohlene Dosis auf die Base des wirksamen Bestandteils Eribulin. Die Berechnung der einem Patienten zu verabreichenden individuellen Dosis muss sich auf die Stärke der gebrauchsfertigen Lösung beziehen, die 0,44 mg/ml Eribulin enthält, und auf die Dosisempfehlung von  $1,23 \text{ mg/m}^2$ . Die weiter unten aufgeführten Empfehlungen für die Reduktion der Dosis beziehen sich ebenfalls auf die zu verabreichende Dosis Eribulin basierend auf der Stärke der gebrauchsfertigen Lösung.

In der zulassungsrelevanten EMBRACE-Studie, der entsprechenden Publikation und in einigen anderen Regionen, wie z. B. in den USA und in der Schweiz, bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Salz (Eribulinmesylat).

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**

<b>Nebenwirkung nach der vorangegangenen HALAVEN Gabe</b>	<b>Empfohlene Dosis Eribulin</b>
<b>Hämatologisch:</b>	
ANC < $0.5 \times 10^9/l$ für mehr als 7 Tage	0,97 mg/m <sup>2</sup>
ANC < $1 \times 10^9/l$ Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion als Komplikation	
Thrombozyten < $25 \times 10^9/l$ Thrombozytopenie	
Thrombozyten < $50 \times 10^9/l$ Thrombozytopenie mit einer Blutung als Komplikation oder Notwendigkeit einer Blut- oder Thrombozytentransfusion	
<b>Nicht-hämatologisch:</b>	
Jede Nebenwirkung 3. oder 4. Grades im vorangegangenen Zyklus	
<b>Wiederauftreten hämatologischer oder nicht-hämatologischer Nebenwirkungen der oben genannten Art</b>	
Trotz Dosisreduktion auf 0,97 mg/m <sup>2</sup>	0,62 mg/m <sup>2</sup>
Trotz Dosisreduktion auf 0,62 mg/m <sup>2</sup>	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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 (Creatinin-clearance < 40 ml/min) kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. 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 zwar keine speziellen Dosisanpassungen empfohlen, es sollte jedoch eine engmaschige Sicherheitsüberwachung erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Ältere Patienten*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keine relevanten Anwendungsmöglichkeiten von Halaven bei Kindern und Jugendlichen im Anwendungsgebiet Brustkrebs.

### 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 periphervenösen 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 in Abschnitt 6.1 genannten 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 oder gleichzeitiger 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

Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Eribulin mit Anti-HER2-Therapeutika sind noch nicht nachgewiesen..

#### 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), *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, Quinin, Quinidin, Disopyramid usw.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Behandlung mit induzierenden Substanzen wie Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zu einer Absenkung der Plasmaspiegel von Eribulin führen könnte. Bei gleichzeitiger Anwendung von Induktoren ist Vorsicht geboten, weil möglicherweise ein Risiko für eine Minderung der Wirksamkeit des Arzneimittels besteht. Während der Behandlung mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin wurden keine ausgeprägten Wirkungen auf die Eribulin-Exposition (AUC und  $C_{max}$ ) beobachtet. Jedoch könnte Rifampicin auf Grund seiner Transporter-hemmenden Eigenschaft der möglichen

induzierenden Wirkung auf die Eribulin-Elimination entgegenwirken. Daher lässt sich die Wirkung von Rifampicin gegenwärtig nicht auf andere Induktoren extrapolieren.

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

#### Wirkungen von Eribulin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In-vitro-Daten haben gezeigt, dass Eribulin eine schwache Hemmwirkung auf das für die Metabolisierung von Wirkstoffen wichtige Enzym CYP3A4 hat. In-vivo-Daten liegen dazu nicht vor. Bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen mit einem engen therapeutischen Fenster, die hauptsächlich über den von CYP3A4 vermittelten Stoffwechselweg eliminiert werden (wie z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus), ist Vorsicht geboten und es wird empfohlen, den Patienten auf Nebenwirkungen zu überwachen.

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

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eribulin bei Schwangeren 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 ist nicht bekannt, ob Eribulin / Metabolite beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind 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 Spermia 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

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten in Zusammenhang mit HALAVEN gemeldeten Nebenwirkungen sind Knochenmarksuppression, die sich manifestiert als Neutropenie, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie mit begleitenden Infektionen. Ferner wurde über eine neu auftretende oder die Verschlimmerung einer bestehenden peripheren Neuropathie berichtet. Des Weiteren zählen zu den gemeldeten Nebenwirkungen gastrointestinale Toxizitäten wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung und Stomatitis. Weitere Nebenwirkungen sind Fatigue, Alopezie, erhöhte Leberenzymwerte, Sepsis und muskuloskelettales Schmerzsyndrom.

### Tabellarische Auflistung der unerwünschten Reaktionen

Sofern nicht anderweitig angegeben, zeigt die Tabelle die Inzidenzraten der unerwünschten Ereignisse, die bei 1503 im Rahmen von fünf Phase-2-Studien und zwei Phase-3-Studien 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  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4 werden die aufgetretene Gesamthäufigkeit sowie die Auftretenshäufigkeit mit einem Schweregrad von 3 oder 4 angegeben.

Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen – alle Grade			
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	Gelegentlich (Häufigkeit in %)	Selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Harnwegsinfektionen (8,0 %) (Grad (G) 3/4: 0,5 %), Pneumonie (1,2 %) (G 3/4: 0,8 %) Orale Candidiasis Lippenherpes Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis Rhinitis	Sepsis (0,5 %) (G 3/4; 0,2 %) <sup>a</sup> Neutropenische Sepsis (0,1 %) (G 3/4: 0,1 %) Herpes zoster	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Neutropenie (57,0 %) (G 3/4: 49,7 %) Leukopenie (29,3 %) (G 3/4: 17,3 %) Anämie (20,6 %) (G 3/4: 2,0 %)	Lymphopenie (4,9 %) (G 3/4: 1,4 %) Febrile Neutropenie (4,7 %) (G 3/4: 4,5 %) <sup>a</sup> Thrombozytopenie (4,3 %) (G 3/4: 0,7 %)		Disseminierte intravasale Koagulopathie <sup>b</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Appetitminderung (21,9 %) (G 3/4: 0,7 %)	Hypokaliämie (6,1 %) (G 3/4: 1,7 %) Hypomagnesiämie (2,9 %) (G 3/4: 0,2 %) Dehydratation (2,8 %) (G 3/4: 0,5 %) Hyperglykämie Hypophosphatämie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Insomnie Depression		

Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen – alle Grade			
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	Gelegentlich (Häufigkeit in %)	Selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Periphere Neuropathie <sup>c</sup> (35,6 %) (G 3/4: 7,6 %) Kopfschmerzen (17,2 %) (G 3/4: 0,8 %)	Dysgeusie Schwindel (7,9 %) (G 3/4: 0,5 %) Hypoaesthesie Lethargie Neurotoxizität		
<b>Augen- erkrankungen</b>		Verstärkter Tränenfluss (6,0 %) (G 3/4: 0,1 %) Konjunktivitis		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Vertigo	Tinnitus	
<b>Herz- erkrankungen</b>		Tachykardie		
<b>Gefäß- erkrankungen</b>		Hitzewallungen	Tiefe Venenthrombose Pulmonalembolie	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Dyspnoe (13,9 %) <sup>a</sup> (G 3/4: 3,1 %) Husten (13,6 %) (G 3/4: 0,6 %)	Oropharyngeale Schmerzen Epistaxis Rhinorrhoe		Interstitielle Lungen- erkrankung
<b>Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</b>	Übelkeit (33,8 %) (G 3/4: 1,1 %) Verstopfung (19,6 %) (G 3/4: 0,6 %) Diarrhoe (17,9 %) (G 3/4: 0,8 %) Erbrechen (17,6 %) (G 3/4: 0,9 %)	Bauchschmerzen Stomatitis (9,3 %) (G 3/4: 0,8 %) Mundtrockenheit Dyspepsie (5,9 %) (G 3/4: 0,2 %) Gastroösophageale Refluxkrankheit Mundschleimhaut- geschwüre Aufgegebälhtes Abdomen		Pankreatitis <sup>b</sup>
<b>Leber- und Gallen- erkrankungen</b>		Alaninaminotransferase erhöht (7,6 %) (G 3/4: 2,1 %) <sup>d</sup> Aspartataminotransferase erhöht (7,4 %) (G 3/4: 1,5 %) Gammaglutamyl- transferase erhöht (1,8 %) (G 3/4: 0,9 %) Hyperbilirubinämie (1,5 %) (G 3/4: 0,3 %)	Hepatotoxizität (1,0 %) (G3/4: 0,6 %)	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</b>	Alopezie	Hautausschlag Pruritus (3,9 %) (G 3/4: 0,1 %) Nagelerkrankungen Nächtliche Schweißausbrüche Trockene Haut Erythem Hyperhidrose	Palmar-plantare Erythrodyssästhesie	Angioödem



Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen – alle Grade			
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	Gelegentlich (Häufigkeit in %)	Selten
<b>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</b>	Arthralgie und Myalgie (19,4 %) (G 3/4: 1,1 %) Rückenschmerzen (13,0 %) (G 3/4: 1,5 %) Schmerzen in den Extremitäten (10,0 %) (G 3/4: 0,7 %)	Knochenschmerzen (9,6 %) (G 3/4: 1,7 %) Muskelspasmen (5,1 %) (G 3/4: 0,1 %) Muskuloskelettale Schmerzen und muskuloskelettale Brustschmerzen Muskelschwäche		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Dysurie	Hämaturie Proteinurie Nierenversagen	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort</b>	Fatigue/Asthenie (47,9 %) (G 3/4: 7,8 %) Pyrexie (20,4 %) (G 3/4: 0,6 %)	Schleimhautentzündung (8,3 %) (G 3/4: 1,1%) <sup>d</sup> Peripheres Ödem Schmerzen Schüttelfrost Brustschmerzen Grippeähnlicher Zustand		
<b>Untersuchungen</b>	Gewichtsabnahme (11,3 %) (G 3/4: 0,3 %)			

<sup>a</sup> Beinhaltet 1 oder 2 Fälle von Grad 5

<sup>b</sup> Aus spontanen Meldungen

<sup>c</sup> Beinhaltet bevorzugte Begriffe für periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, Polyneuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, periphere sensorimotorische Neuropathie und demyelinierende Polyneuropathie

<sup>d</sup> Kein Grad 4

### 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 in der EMBRACE-Studie 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.

#### Disseminierte intravasale Koagulopathie

Es wurden Fälle disseminierter intravasaler Koagulopathie berichtet, meist in Verbindung mit Neutropenies und/oder Sepsis.

#### Periphere Neuropathie

Bei den 1503 Brustkrebspatientinnen war eine periphere Neuropathie die häufigste Nebenwirkung (3,3 %), die zu einem Abbruch der Eribulinbehandlung führte. Der mediane Zeitraum bis zur Entstehung einer peripheren Neuropathie 2. Grades betrug 85,5 Tage (nach 4 Zyklen).

Bei 7,7 % 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 14 %.

#### Hepatotoxizität

Bei manchen Patientinnen, die vor der Behandlung mit Eribulin normale/abnormale Leberenzymwerte aufwiesen, wurden nach Einleitung der Eribulin-Therapie erhöhte Leberenzymwerte festgestellt. Diese erhöhten Werte schienen bei der Mehrheit der Patientinnen zu einem frühen Zeitpunkt der Eribulin-Therapie in Zyklus 1 – 2 aufzutreten und wurden daher bei den meisten Patientinnen als ein wahrscheinliches Zeichen für die Anpassung der Leber an die Eribulin-Therapie angesehen und nicht als Anzeichen einer signifikanten Lebertoxizität. Es wurde jedoch auch über Hepatotoxizität berichtet.

#### Spezielle Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Von den 1503 Brustkrebspatientinnen, die mit der empfohlenen Eribulin-Dosis behandelt wurden, waren 209 (13,9 %) > 65 - 75 Jahre alt und 24 (1,6 %) > 75 Jahre alt. Das Sicherheitsprofil von Eribulin bei älteren Patientinnen (> 65 Jahre) war ähnlich wie das von Patientinnen ≤ 65 Jahre, mit Ausnahme von Asthenie/Fatigue, die mit steigendem Alter eine zunehmende Tendenz zeigten. 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).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In einem Fall von Überdosierung erhielt die betreffende Patientin versehentlich 7,6 mg Eribulin (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 okadai* 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 G<sub>2</sub>/M Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt.

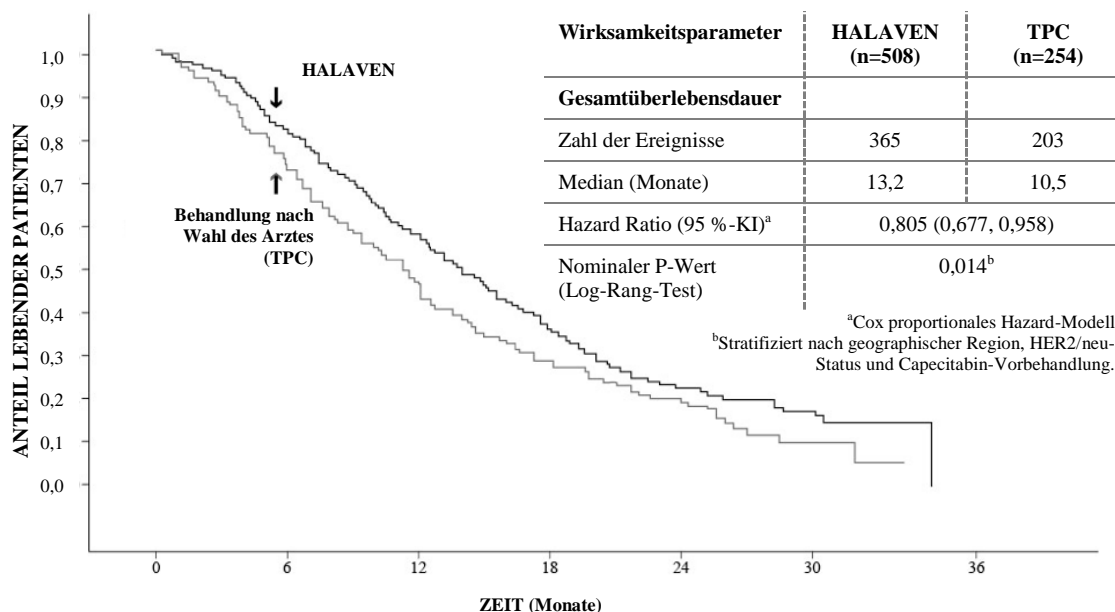
#### Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von HALAVEN bei Brustkrebs wird in erster Linie durch zwei randomisierte Phase-3-Vergleichsstudien belegt.

Die 762 Patientinnen, die in die zulassungsrelevante Phase 3-Studie EMBRACE (Studie 305) 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. Der HER2-Status der Patientinnen war bei 16,1 % positiv, bei 74,2 % negativ und bei 9,7 % unbekannt, während 18,9 % der Patientinnen dreifach negativ waren. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit HALAVEN oder auf eine Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC - *Treatment of Physician's Choice*) randomisiert, die zu 97 % aus einer Chemotherapie (26 % Vinorelbin, 18 % Gemcitabin, 18 % Capecitabin, 16 % Taxan, 9 % Anthrazyklin, 10 % sonstige Chemotherapien) und zu 3 % aus Hormontherapien bestand.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einem Gesamtüberlebensergebnis, das bei 55 % der Ereignisse in der Eribulin-Gruppe statistisch signifikant besser als in der TPC-Gruppe war. Dieses Ergebnis wurde in einer aktualisierten Analyse der Gesamtüberlebensdauer nach Auftreten von 77 % der Ereignisse bestätigt.

Studie 305 – Aktualisierte Analyse der Gesamtüberlebensdauer (ITT-Kollektiv.)



		ZAHL DER PATIENTEN MIT RISIKO						
		0	6	12	18	24	30	36
HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0	
TPC	254	178	106	61	26	5	0	

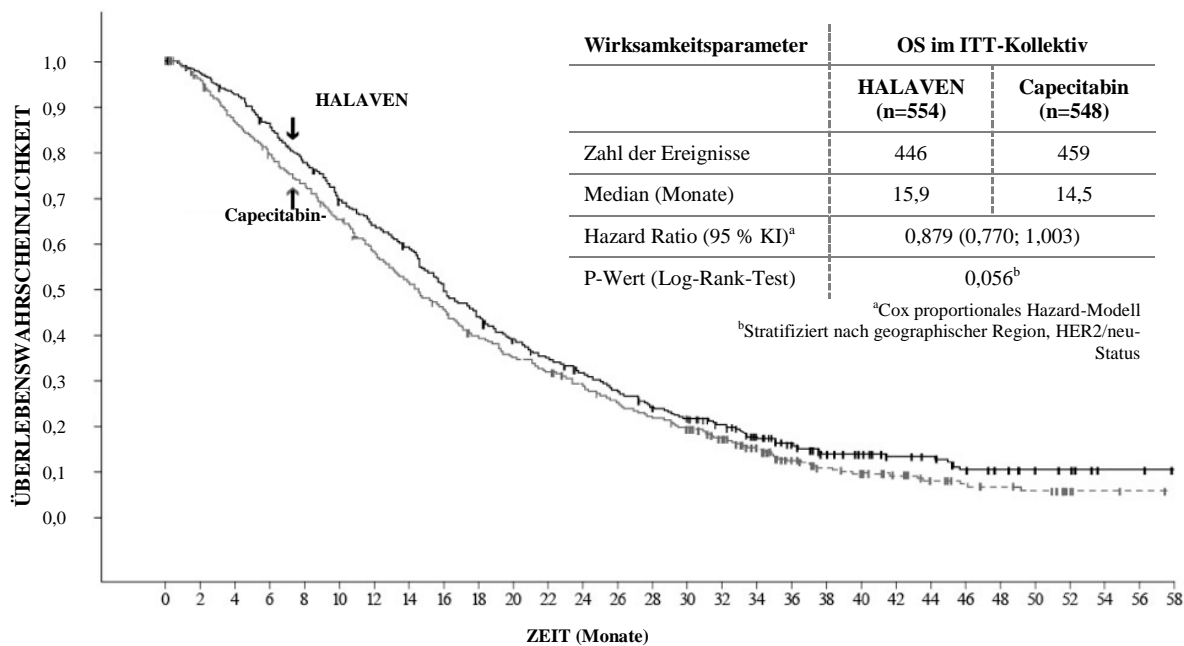
Eine unabhängige Bewertung zeigte ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 3,7 Monaten für Eribulin im Vergleich zu 2,2 Monaten für den TPC-Arm (HR 0,865; 95 % KI: 0,714, 1,048;  $p = 0,137$ ). Bei den für das Ansprechen auf die Behandlung auswertbaren Patienten betrug die objektive Ansprechrate nach den RECIST-Kriterien 12,2 % (95 % KI: 9,4 %; 15,5 %) nach unabhängiger Bewertung für den Eribulin-Arm, verglichen mit 4,7 % (95 % KI: 2,3 %; 8,4 %) für den TPC-Arm.

Der positive Effekt auf die Gesamtüberlebensdauer (OS) 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.

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 aktualisierte OS-Analyse 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 zweite Phase-3-Studie, Studie 301, die in einem früheren Stadium der Behandlung von metastasiertem Brustkrebs durchgeführt wurde, war eine offene, randomisierte Studie an Patientinnen ( $n=1102$ ) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zur Untersuchung der Wirksamkeit einer HALAVEN-Monotherapie im Vergleich zu einer Capecitabin-Monotherapie in Bezug auf das OS und PFS als co-primärem Endpunkt. Die Patientinnen waren mit bis zu drei Chemotherapien vorbehandelt worden, darunter ein Anthracyclin und ein Taxan und maximal zwei wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung, wobei 20,0 % nicht mit einer Chemotherapie gegen metastasierten Brustkrebs vorbehandelt waren, 52,0 % mit 1 Chemotherapie und 27,2 % mit 2 Chemotherapien vorbehandelt waren. Der HER2-Status der Patientinnen war bei 15,3 % positiv, bei 68,5 % negativ und bei 16,2 % unbekannt, während 25,8 % der Patientinnen ein dreifach negatives Ergebnis hatten.

## Studie 301 - Gesamtüberlebensdauer (ITT-Kollektiv)



### ZAHL DER PATIENTEN MIT RISIKO

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

Die nach einer unabhängigen Bewertung beurteilte progressionsfreie Überlebensdauer war zwischen Eribulin und Capecitabin vergleichbar, wobei die mediane Dauer 4,1 Monate versus 4,2 Monate betrug (HR 1,08; [95 %-KI: 0,932; 1,250]). Auch die nach einer unabhängigen Bewertung beurteilte objektive Ansprechrate war zwischen Eribulin und Capecitabin vergleichbar; mit 11,0 % (95 %-KI: 8,5; 13,9) in der Eribulin-Gruppe und 11,5 % (95 %-KI: 8,9; 14,5) in der Capecitabin-Gruppe.

Die Gesamtüberlebensdauer von HER2-negativen und HER2-positiven Patienten in der Eribulin-Gruppe und der Kontrollgruppe in Studie 305 und Studie 301 ist im Folgenden dargestellt:

Wirksamkeitsparameter	Studie 305 aktualisierte Gesamtüberlebensdauer, ITT-Kollektiv			
	HER2-negativ		HER2-positiv	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Zahl der Ereignisse	285	151	66	37
Median in Monaten	13,4	10,5	11,8	8,9
Hazard Ratio (95 % KI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,106		0,015	

Wirksamkeitsparameter	Studie 301 Gesamtüberlebensdauer, ITT-Kollektiv			
	HER2-negativ		HER2-positiv	
	HALAVEN (n = 375)	Capecitabin (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Capecitabin (n = 83)
Zahl der Ereignisse	296	316	73	73
Median in Monaten	15,9	13,5	14,3	17,1
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,030		0,837	

Hinweis: Eine begleitende Anti-HER2-Therapie war in Studie 305 und Studie 301 nicht eingeschlossen.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eribulin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Brustkrebs gewährt.

## **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/m<sup>2</sup>).

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 <sup>14</sup>C-Eribulin an Patienten war die im Plasma zirkulierende Hauptschubstanz unverändertes Eribulin. Die Konzentration der Metaboliten betrug < 0,6 % der Muttersubstanz, was bestätigt, 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/m<sup>2</sup>). Bei wöchentlicher Gabe ist keine signifikante Akkumulation von Eribulin zu beobachten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eribulindosen im Bereich von 0,22 bis 3,53 mg/m<sup>2</sup> sind weder dosis- noch zeitabhängig.

Eribulin wird vorwiegend über die Galle ausgeschieden. Das an der Ausscheidung beteiligte Transportprotein ist noch nicht bekannt. Präklinische In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Pgp für den Transport zuständig ist. Es konnte jedoch in vitro gezeigt werden, dass Eribulin in klinisch relevanten Konzentrationen nicht als Pgp-Hemmer wirkt. Außerdem hat eine gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol (einem Pgp-Hemmer) in vivo keine Auswirkungen auf die Eribulin-Exposition (AUC und C<sub>max</sub>). In-vitro-Studien ergaben überdies Hinweise darauf, dass Eribulin kein OCT1-Substrat ist.

Nach der Gabe von <sup>14</sup>C-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/m<sup>2</sup> HALAVEN an Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion und einer Dosis von 0,62 mg/m<sup>2</sup> HALAVEN an Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion führte zu einer etwas höheren Exposition gegenüber Eribulin als eine Dosis von 1,23 mg/m<sup>2</sup> 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

Daten über Patienten mit unterschiedlich schweren Einschränkungen der Nierenfunktion zeigten, dass die Eribulin-Exposition bei manchen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-clearance  $\geq 40$  bis 80 ml/min) im Vergleich zur Exposition bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöht war. Die durchschnittliche Exposition bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion war um 75 % erhöht (Creatinin-clearance  $< 40$  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 Eribulin. Trächtige Ratten wurden am 8., 10. und 12. Trächtigkeitstag mit Eribulinmesylat entsprechend 0,009; 0,027; 0,088 und 0,133 mg/kg Eribulin behandelt. In Abhängigkeit von der Dosis wurden ein Anstieg der Zahl der Resorptionen sowie eine Abnahme des Gewichts der Feten nach Dosen von  $\geq 0,088$  mg/kg beobachtet, und nach Dosen von 0,133 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 Eribulin 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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des 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 beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/678/001-002



## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. März 2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, 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 ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftig vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**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 Eribulinmesylat entsprechend 0,88 mg Eribulin.

### 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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICH 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. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, 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 Anwender

### HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung Eribulin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist HALAVEN und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von HALAVEN beachten?
3. Wie ist HALAVEN anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist HALAVEN aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und 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 eine andere Chemotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (d. h. ein Brustkrebs, der sich über den ursprünglichen Tumor hinaus ausgebreitet hat) angewandt wurde, aber keine Wirkung mehr zeigt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von HALAVEN beachten?**

##### **HALAVEN darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Eribulinmesylat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie HALAVEN anwenden,

- 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.

### **Anwendung von HALAVEN zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

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 Fähigkeit zum 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.

### **HALAVEN enthält geringe Mengen Ethanol (Alkohol)**

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 auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn eines der folgenden seltenen, aber schwerwiegenden Symptome bei Ihnen auftritt, brechen Sie die Anwendung von HALAVEN ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf:

- Jede Atemnot oder das Anschwellen von Gesicht, Mund, Zunge oder Rachen. Dies sind Anzeichen einer allergischen Reaktion.

Weitere Nebenwirkungen:

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, Gewichtsverlust
- Atemnot, Husten
- Gelenk-, Muskel- und Rückenschmerzen
- 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, Lungenentzündung, Schüttelfrost
- Schneller Herzschlag, Hitzewallung
- Schwindel, Gleichgewichtsstörungen
- Verstärkte Tränenbildung, Konjunktivitis (Rötung und Reizung der Augenoberfläche), Nasenbluten
- Dehydratation, Mundtrockenheit, Mundschleimhautgeschwüre, Fieberbläschen, weißer Mundbelag (Mundsoor), Verdauungsstörungen, Sodbrennen, Bauchschmerzen oder -schwellung
- Weichgewebeswulst, Schmerzen (insbesondere Brust-, Rücken und Knochenschmerzen), Muskelkrämpfe oder -schwäche
- Mund-, Atemwegs- und Harnwegsinfektionen, schmerzhaftes Wasserlassen
- Halsentzündung, entzündete oder laufende Nase, grippeähnliche Symptome, Halsschmerzen
- Abnormale Leberfunktionswerte, veränderte Zucker-, Bilirubin-, Phosphat-, Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut
- Schlaflosigkeit, Depression, Geschmacksveränderung
- Hautausschlag, Juckreiz, 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), Gürtelrose
- Ohrenklingeln
- Blutgerinnsel
- Abnormale Leberfunktionswerte (Hepatotoxizität)
- Hautschwellung und Taubheit von Händen und Füßen
- Nierenversagen, Blut oder Protein im Urin

Seltene Nebenwirkungen (wurden bei weniger als 1 von 1000 Patientinnen berichtet) sind:

- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Ausgedehnte Lungenentzündung, die zu Narbenbildung führen kann
- Verbreitete Entstehung von Blutgerinnseln in den sehr kleinen Blutgefäßen mit einer damit zusammenhängenden Unfähigkeit des Blutes zur Gerinnung in größeren Gefäßen, was zu inneren Blutungen im ganzen Körper führen kann.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist HALAVEN aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was HALAVEN enthält**

- Der Wirkstoff ist Eribulin. Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,88 mg Eribulin.
- 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) 845 676 1400

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, 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

**България**

PharmaSwiss EOOD  
Тел: + 359 2 895 21 10

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

PharmaSwiss Eesti OÜ  
Tel. +372 682 7400

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

UAB „PharmaSwiss”  
Tel: + 370 5 2790 762

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Associated Drug Company Ltd.  
Tel: + 356 22778000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Eisai AB

Sími: + 46 (0)8 501 01 600

(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.

Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Eisai Ltd.

Τηλ: +44 (0) 845 676 1400

(Ηνωμένο Βασίλειο)

**Latvija**

SIA PharmaSwiss Latvia

Tel: + 371 67502185

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka

Tel.: + 420 242 485 839

(Česká republika)

**Suomi/Finland**

Eisai AB

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

(Ruotsi)

**Sverige**

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0) 845 676 1400

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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