ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält Eribulinmesilat entsprechend 0,44 mg Eribulin.
Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesilat entsprechend 0,88 mg Eribulin.
Jede 3-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesilat entsprechend 1,32 mg Eribulin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen 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 metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

HALAVEN wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die HALAVEN-Behandlung darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der fachgerechten Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln erfolgen.

<u>Dosierung</u>

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 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 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 den zulassungsrelevanten Studien, den entsprechenden Publikationen und in einigen anderen Regionen, wie z. B. in den USA und in der Schweiz, bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Salz (Eribulinmesilat).

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 x 10^9/l
- Thrombozyten < 75 x 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 Eribulin**
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, soll 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^2 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^2 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 manchen Patienten mit mittelschwer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatininclearance < 50 ml/min) kann die Eribulinexposition erhöht und daher eine Dosisreduktion erforderlich sein. Bei allen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird zur Vorsicht und zu einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung geraten (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 im Anwendungsgebiet Brustkrebs keinen relevanten Nutzen von HALAVEN bei Kindern und Jugendlichen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von HALAVEN bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren bei Weichteilsarkom ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

HALAVEN ist für die intravenöse Anwendung vorgesehen. Die Dosis kann in bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden. Sie darf nicht mit 5 %iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Vor der Anwendung muss für einen guten peripheren venösen Zugang oder einen frei zugänglichen Zentralvenenkatheter gesorgt sein. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Eribulinmesilat eine blasenbildende oder hautreizende Substanz ist. Im Fall einer Extravasation ist eine symptomatische Behandlung durchzuführen. Informationen zur 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 Patienten, die mit Eribulin behandelt wurden, trat eine febrile Neutropenie auf. Patienten mit febriler Neutropenie, schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie sollten entsprechend den Empfehlungen in Abschnitt 4.2 behandelt werden.

Patienten mit Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x oberer Normwert (ULN) zeigten eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie.

Patienten mit Bilirubin > 1,5 x ULN haben ebenfalls eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie, auch wenn darüber bisher nur wenig Daten vorliegen.

Es liegen Berichte über Fälle von febriler Neutropenie, neutropenischer Sepsis, Sepsis und septischem Schock mit tödlichem Verlauf vor.

Eine schwere Neutropenie kann durch die Anwendung von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (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, Bradyarrythmie 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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Dosis.

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. Eribulin ist kein Substrat von Transportern wie BCRP (Brustkrebsresistenzprotein), organischen Anionentransportern (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), MRP2 und MRP4 (Multidrug-Resistenzproteine) oder BSEP (Gallensalz-Exportpumpe).

Mit CYP3A4-Hemmern und -Induktoren sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Die Eribulin-Exposition (AUC und C_{max}) wurde von Ketoconazol, einem CYP3A4- und Pgp-Inhibitor, und Rifampicin, einem CYP3A4-Induktor, 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 unerwünschte Ereignisse 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.

In klinisch relevanten Konzentrationen führte Eribulin nicht zu einer Hemmung der von den Transportern BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 vermittelten Aktivität.

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 zuverlässige Verhütungsmethode 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 Sperma 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 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 Nebenwirkungen

Sofern nicht anderweitig angegeben, zeigt die Tabelle die Inzidenzraten der Nebenwirkungen, die bei im Rahmen von Phase-2- und Phase-3-Studien mit der empfohlenen Dosis behandelten Brustkrebspatientinnen und Patienten mit Weichteilsarkom festgestellt wurden.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß folgender Klassifikation angegeben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 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 oder nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Harnwegsinfektionen (8,5 %) (Grad (G) 3/4: 0,7 %) Pneumonie (1,6 %) (G 3/4: 1,0 %) Orale Candidiasis Lippenherpes Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis Rhinitis Herpes zoster	Sepsis (0,5 %) (G 3/4; 0,5 %)[a] Neutropenische Sepsis (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %)[a] Septischer Schock (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %)[a]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (53,6 %) (G 3/4: 46,0 %) Leukopenie (27,9 %) (G 3/4: 17,0 %) Anämie (21,8 %) (G 3/4: 3,0 %)	Lymphopenie (5,7 %) (G 3/4: 2,1 %) Febrile Neutropenie (4,5 %) (G 3/4: 4,4 %)[a] Thrombozytopenie (4,2 %) (G 3/4: 0,7 %)		[*]Disseminierte intravasale Koagulopathie[b]
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Appetitminderung (22,5 %) (G 3/4: 0,7 %)[d]	Hypokaliämie (6,8 %) (G 3/4: 2,0 %) Hypomagnesiämie (2,8 %) (G 3/4: 0,3 %) Dehydratation (2,8 %) (G 3/4: 0,5 %)[d] Hyperglykämie Hypophosphatämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie[c] (35,9 %) (G 3/4: 7,3 %) Kopfschmerzen (17,5 %) (G 3/4: 0,7 %)	Dysgeusie Schwindel (9,0 %) (G 3/4: 0,4 %)[d] Hypoaesthesie Lethargie Neurotoxizität		
Augen-erkrankungen		Verstärkter Tränenfluss (5,8 %) (G 3/4: 0,1 %)[d] Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo Tinnitus		
Herz-erkrankungen		Tachykardie		
Gefäß-erkrankungen		Hitzewallungen Pulmonalembolie (1,3 %) (G3/4: 1,1 %)[a]	Tiefe Venenthrombose	

Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen – alle Grade			
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	**Häufig (Häufigkeit in %)**	**Gelegentlich (Häufigkeit in %)**	**Selten oder nicht bekannt**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (15,2 %)[a] (G 3/4: 3,5 %)[a] Husten (15,0 %) (G 3/4: 0,5 %)[d]	Oropharyngeale Schmerzen Epistaxis Rhinorrhoe	Interstitielle Lungenerkrankung (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Übelkeit (35,7 %) (G 3/4: 1,1 %)[d] Verstopfung (22,3 %) (G 3/4: 0,7 %)[d] Diarrhoe (18,7 %) (G 3/4: 0,8 %) Erbrechen (18,1 %) (G 3/4: 1,0 %)	Bauchschmerzen Stomatitis (11,1 %) (G 3/4: 1,0 %)[d] Mundtrockenheit Dyspepsie (6,5 %) (G 3/4: 0,3 %)[d] Gastroösophageale Refluxkrankheit Aufgeblähtes Abdomen	Mundschleimhaut-geschwüre Pankreatitis	
Leber- und Gallen-erkrankungen		Asparataminotransferase erhöht (7,7 %) (G 3/4: 1,4 %)[d] Alaninaminotransferase erhöht (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)[d] Gammaglutamyl-transferase erhöht (1,7 %) (G 3/4: 0,9 %)[d] Hyperbilirubinämie (1,4 %) (G 3/4: 0,4 %)	Hepatotoxizität (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Alopezie	Hautausschlag (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %) (G 3/4: 0,1 %)[d] Nagelerkrankungen Nächtliche Schweißausbrüche Trockene Haut Erythem Hyperhidrose Palmar-plantare Erythrodysästhesie (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)[d]	Angioöedem	[**]Stevens-Johnson-Syndrom/toxi-sche epidermale Nekrolyse[b]
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie und Myalgie (20,4 %) (G 3/4: 1,0 %) Rückenschmerzen (12,8 %) (G 3/4: 1,5 %) Schmerzen in den Extremitäten (10,0 %) (G 3/4: 0,7 %)[d]	Knochenschmerzen (6,7 %) (G 3/4: 1,2 %) Muskelspasmen (5,3 %) (G 3/4: 0,1 %)[d] Muskuloskelettale Schmerzen Muskuloskelettale Brustschmerzen Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie	Hämaturie Proteinurie Nierenversagen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Fatigue/Asthenie (53,2 %) (G 3/4: 7,7 %) Pyrexie (21,8 %) (G 3/4: 0,7 %)	Schleimhautentzündung (6,4 %) (G 3/4: 0,9 %)[d] Peripheres Ödem Schmerzen Schüttelfrost Brustschmerzen Grippeähnlicher Zustand		

Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen – alle Grade			
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	**Häufig (Häufigkeit in %)**	**Gelegentlich (Häufigkeit in %)**	**Selten oder nicht bekannt**
Untersuchungen	Gewichtsabnahme (11,4 %) (G 3/4: 0,4 %)[d]			

[a] Beinhaltet Ereignisse von Grad 5
[b] Aus spontanen Meldungen
[c] Beinhaltet bevorzugte Begriffe für periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, Polyneuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, periphere sensorimotorische Neuropathie und demyelinisierende Polyneuropathie
[d] Keine Ereignisse von Grad 4
[*] Selten
[**] Häufigkeit nicht bekannt

Insgesamt waren die Sicherheitsprofile der Patientengruppen mit Brustkrebs und Weichteilsarkom vergleichbar.

Beschreibung ausgewählter 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 x10^9/l) 8 Tage.
Über mehr als 7 Tage bestehende Neutrophilenzahlen von < 0,5 x10^9/l traten bei 13 % der mit Eribulin behandelten Brustkrebspatientinnen in der EMBRACE-Studie auf.
Über Neutropenie als ein unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (TEAE, Treatment Emergent Adverse Event) wurde bei 151/404 Patienten (37,4 % für alle Grade) in der Sarkom-Population im Vergleich zu 902/1559 Patientinnen (57,9 % für alle Grade) in der Brustkrebs-Population berichtet. Die zusammengefasste Häufigkeit der TEAE und abnormalen Laborwerte für Neutrophile in beiden Gruppen betrug 307/404 (76,0 %) bzw. 1314/1559 (84,3 %). Die mediane Dauer der Behandlung betrug 12,0 Wochen für Sarkom-Patienten und 15,9 Wochen für Brustkrebspatientinnen.

Es liegen Berichte über Fälle von febriler Neutropenie, neutropenischer Sepsis, Sepsis und septischem Schock mit tödlichem Verlauf vor. Unter den 1963 Patienten, die entweder an einem Weichteilsarkom oder an Brustkrebs erkrankt waren und Eribulin in der empfohlenen Dosis im Rahmen von klinischen Studien erhielten, wurde je ein Ereignis von neutropenischer Sepsis (0,1 %) und febriler Neutropenie (0,1 %) mit jeweils tödlichem Verlauf verzeichnet. Darüber hinaus traten 3 Ereignisse von Sepsis (0,2 %) und ein septischer Schock (0,1 %) auf, die einen tödlichen Verlauf nahmen.
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 den zwei Phase-3-Studien zu Brustkrebs (Studie 305 bzw. 301) mit Eribulin behandelten Patientinnen erhielten 18 % bzw. 13 % G-CSF. In der Phase-3-Studie zum Sarkom (Studie 309) erhielten 26 % der mit Eribulin behandelten Patienten G-CSF.
Neutropenie führte bei < 1 % der mit Eribulin behandelten Patienten zum Absetzen der Behandlung.

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

Periphere Neuropathie
Bei den 1559 Brustkrebspatientinnen war eine periphere Neuropathie die häufigste Nebenwirkung (3,4 %), die zu einem Abbruch der Eribulinbehandlung führte. Der mediane Zeitraum bis zur Entstehung einer peripheren Neuropathie 2. Grades betrug 12,6 Wochen (nach 4 Zyklen). Von den

404 Sarkom-Patienten brachen 2 die Eribulin-Behandlung wegen peripherer Neuropathie ab. Der mediane Zeitraum bis zur Entstehung einer peripheren Neuropathie 2. Grades betrug 18,4 Wochen. Bei 7,4 % der Brustkrebspatientinnen und bei 3,5 % der Sarkom-Patienten 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 Patienten mit vorbestehender Neuropathie ebenso hoch, wie bei Patienten, die ohne diese Erkrankung in die Studie aufgenommen wurden.
Bei Brustkrebspatientinnen 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 Patienten, 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 Patienten zu einem frühen Zeitpunkt der Eribulin-Therapie in Zyklus 1 – 2 aufzutreten und wurden daher bei den meisten Patienten 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 1559 Brustkrebspatientinnen, die mit der empfohlenen Eribulin-Dosis behandelt wurden, waren 283 (18,2 %) ≥ 65 Jahre alt. In der 404 Patienten umfassenden Sarkom-Population waren 90 der mit Eribulin behandelten Patienten (22,3 %) ≥ 65 Jahre alt. Das Sicherheitsprofil von Eribulin bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) war ähnlich wie das von Patienten ≤ 65 Jahre, mit Ausnahme von Asthenie/Fatigue, die mit steigendem Alter eine zunehmende Tendenz zeigten. Für ältere Patienten 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 der betreffende Patient 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 Mittel, ATC-Code: L01XX41

Eribulinmesilat ist ein Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik und gehört zur antineoplatischen 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.

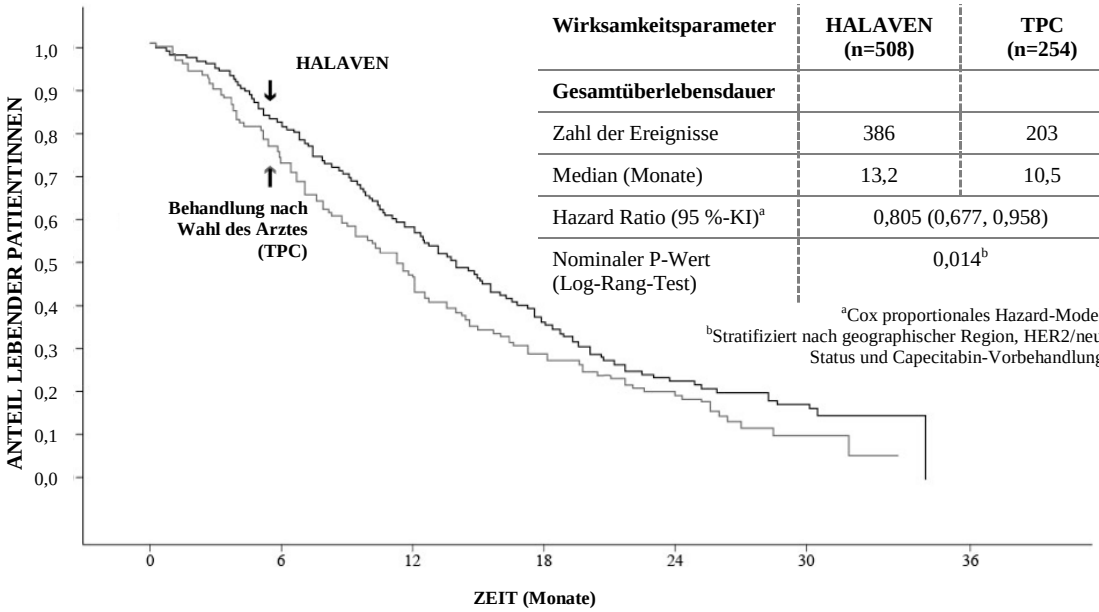
Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen über einen tubulin-basierten antimitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G_2/M Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer und irreversibler Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt.

Klinische Wirksamkeit

Brustkrebs

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 (OS), 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),)



Wirksamkeitsparameter	HALAVEN (n=508)	TPC (n=254)
Gesamtüberlebensdauer		
Zahl der Ereignisse	386	203
Median (Monate)	13,2	10,5
Hazard Ratio (95 %-KI)[a]	0,805 (0,677, 0,958)	
Nominaler P-Wert (Log-Rang-Test)	0,014[b]	

[a]Cox proportionales Hazard-Modell
[b]Stratifiziert nach geographischer Region, HER2/neu-Status und Capecitabin-Vorbehandlung.

ZAHL DER PATIENTINNEN MIT RISIKO

HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

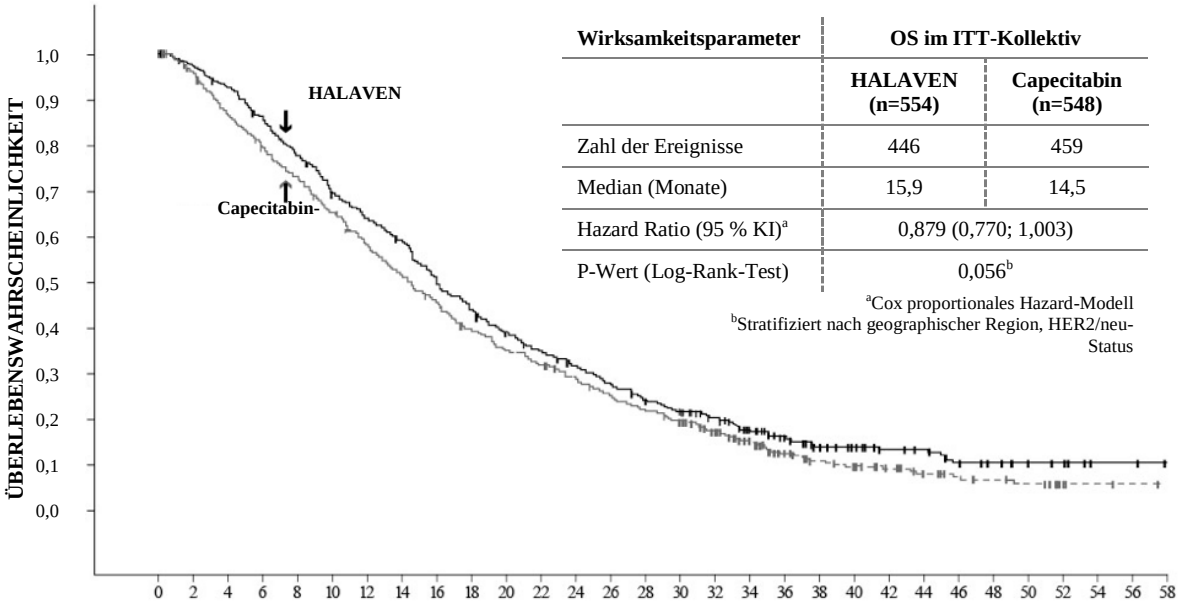
Eine unabhängige Bewertung zeigte ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 3,7 Monaten für Eribulin im Vergleich zu 2,2 Monaten für den TPC-Arm (HR 0,865; 95 % KI: 0,714, 1,048; p = 0,137) Bei den für das Ansprechen auf die Behandlung auswertbaren Patientinnen betrug die objektive Ansprechrate 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 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 Patientinnen und 0,73 (95 % KI: 0,56; 0,96) bei den nicht taxan-refraktären Patientinnen.

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 Patientinnen 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)



Wirksamkeitsparameter	OS im ITT-Kollektiv	
	HALAVEN (n=554)	Capecitabin (n=548)
Zahl der Ereignisse	446	459
Median (Monate)	15,9	14,5
Hazard Ratio (95 % KI)[a]	0,879 (0,770; 1,003)	
P-Wert (Log-Rank-Test)	0,056[b]	

[a]Cox proportionales Hazard-Modell
[b]Stratifiziert nach geographischer Region, HER2/neu-Status

ZAHL DER PATIENTINNEN 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 Patientinnen 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.

Liposarkom

Die Wirksamkeit von Eribulin beim Liposarkom ist durch die zulassungsrelevante Phase-3-Studie zum Sarkom (Studie 309) belegt. Die Patienten in dieser Studie (n=452) litten an lokal rezidivierenden, inoperablen und/oder metastasierenden Weichteilsarkomen, die einem von zwei unterschiedlichen Subtypen zuzuordnen waren: Leiomyosarkom oder Liposarkom. Die Patienten hatten mindestens zwei Vorbehandlungen mit Chemotherapie erhalten, von denen eine ein Anthrazyklin enthalten haben musste (es sei denn, dieses war kontraindiziert).

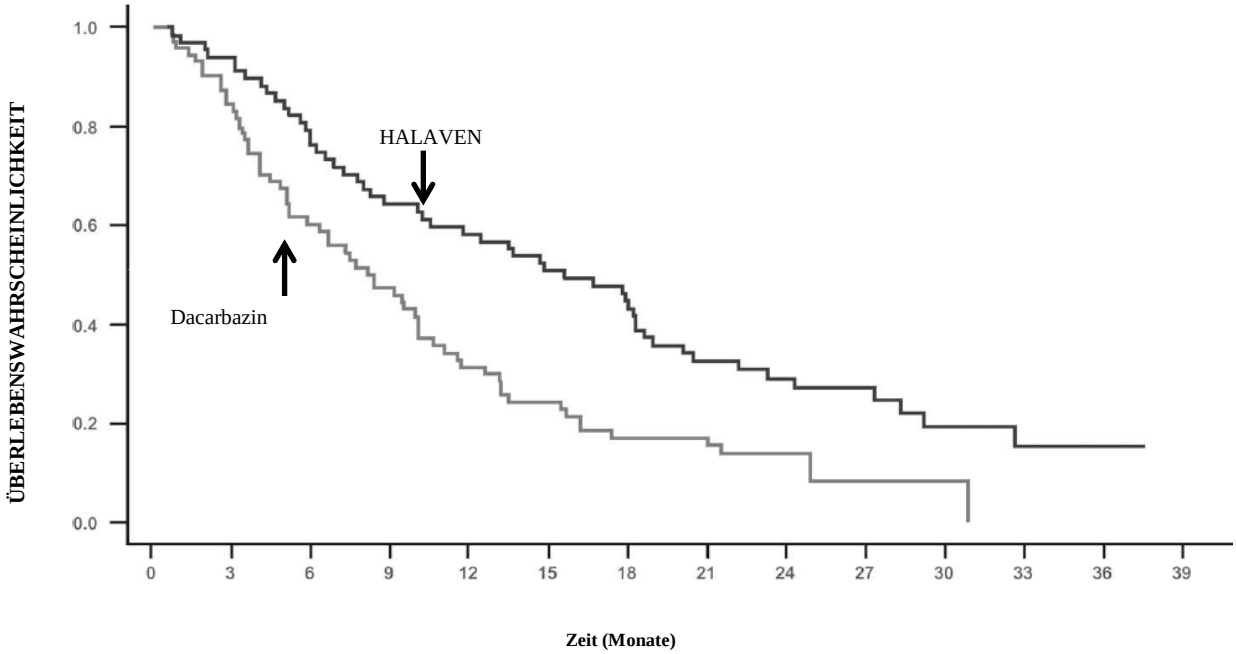
Die Patienten mussten innerhalb von 6 Monaten nach ihrem letzten Chemotherapie-Regime ein Fortschreiten der Erkrankung gezeigt haben. Sie wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit entweder Eribulin 1,23 mg/m^2 an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus oder mit Dacarbazin 850 mg/m^2, 1000 mg/m^2 oder 1200 mg/m^2 alle 21 Tage randomisiert (die Dosis wurde vom Prüfer vor der Randomisierung festgesetzt).

In Studie 309 wurde eine statistisch signifikante Besserung des Gesamtüberlebens (OS) bei den auf den Eribulin-Arm randomisierten Patienten im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet. Dies bedeutete eine Verbesserung der medianen Überlebensdauer um 2 Monate (13,5 Monate für mit Eribulin behandelten Patienten im Vergleich zu 11,5 Monate für Patienten, die mit Dacarbazin behandelt wurden). Es bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das progressionsfreie Überleben oder die Gesamtansprechrate zwischen den Behandlungsarmen der Gesamtpopulation.

Die Behandlungswirkungen von Eribulin waren auf Patienten mit Liposarkom (45 % dedifferenzierte Sarkome, 37 % mit Myxoid-/Rundzell-Komponente und 18 % pleomorphe Sarkome in Studie 309) auf Basis der im Voraus geplanten Subgruppenanalysen des OS und PFS (progressionsfreies Überleben) beschränkt. Es bestand kein Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen Eribulin und Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Leiomyosarkom.

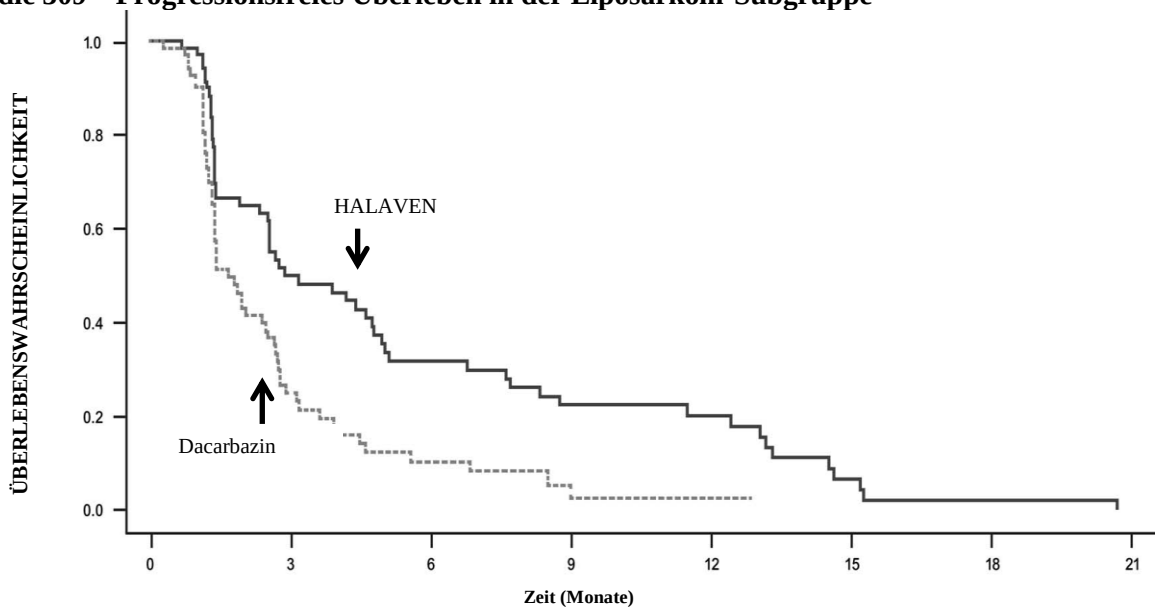
	Studie 309 Liposarkom-Subgruppe		**Studie 309 Leiomyosarkom-Subgruppe**		**Studie 309 ITT-Population**	
	HALAVEN (n=71)	**Dacarbazin (n=72)**	**HALAVEN (n=157)**	**Dacarbazin (n=152)**	**HALAVEN (n=228)**	**Dacarbazin (n=224)**
Gesamtüberleben						
Zahl der Ereignisse	52	63	124	118	176	181
Median in Monaten	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Hazard Ratio (95 % KI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominaler p-Wert	0,0006		0,5730		0,0169	
Progressionsfreies Überleben						
Zahl der Ereignisse	57	59	140	129	197	188
Median in Monaten	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Hazard Ratio (95 % KI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominaler p-Wert	0,0015		0,5848		0,2287	

Studie 309 – Gesamtüberleben in der Liposarkom-Subgruppe



ZAHL DER PATIENTEN MIT RISIKO:														
HALAVEN	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dacarbazin	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Studie 309 – Progressionsfreies Überleben in der Liposarkom-Subgruppe



ZAHL DER PATIENTEN MIT RISIKO:							
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0
Dacarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0

<u>Kinder und Jugendliche</u>
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 (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für HALAVEN eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des Rhabdomyosarkoms und des nicht rhabdomyosarkomartigen Weichteilsarkoms gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

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^2).

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 ^{14}C-Eribulin an Patienten war die im Plasma zirkulierende Hauptsubstanz 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/m^2). 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^2 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_{max}). *In-vitro*-Studien ergaben überdies Hinweise darauf, dass Eribulin kein OCT1-Substrat ist.

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

Bei einigen Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion wurde eine erhöhte Eribulinexposition beobachtet, die jedoch große Unterschiede zwischen den betroffenen Patienten aufwies. In einer Phase-1-Studie an Patienten mit normaler Nierenfunktion (Creatinin-Clearance: ≥ 80 ml/min; n= 6), mittelschwerer (30-50 ml/min; n= 7) oder schwerer (15-<30 ml/min; n = 6) Einschränkung der Nierenfunktion wurde die Pharmakokinetik von Eribulin untersucht. Die Creatinin-Clearance wurde nach der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt. Bei Patienten mit mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine 1,5-mal (90 % KI: 0,9-2,5) höhere Dosis-normalisierte $AUC_{(0\text{-inf})}$ beobachtet. 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 Eribulinmesilat 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 ≥ 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 isotonischer Natriumchloridlösung 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, mit einem teflonbeschichteten Butylkautschuk-Stopfen und Aluminiumbördelkappe; sie enthält 2 ml Lösung.
5-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, mit einem teflonbeschichteten Butylkautschuk-Stopfen und Aluminiumbördelkappe; sie enthält 3 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. Nach der Verabreichung empfiehlt es sich, die intravenöse Leitung mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion nachzuspülen, um zu gewährleisten, dass der Patient die gesamte Dosis erhalten hat. 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/1/11/678/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. März 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2015

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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in 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) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung 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 künftigen 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).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton 2-ml-Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung
Eribulin

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Ethanol, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

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 UNZUGÄNGLICH 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 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/1/11/678/001 1 Durchstechflasche
EU/1/11/678/002 6 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

2-ml-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

Enthält 0,88 mg Eribulin in 2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton 3-ml-Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung
Eribulin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 3-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesilat entsprechend 1,32 mg Eribulin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Ethanol, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche zu 3 ml
6 Durchstechflaschen zu 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH 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 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/1/11/678/003 1 Durchstechflasche
EU/1/11/678/004 6 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

3-ml-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

Enthält 1,32 mg Eribulin in 3 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung
Eribulin

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 enthält den Wirkstoff Eribulin und ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das Wachstum und Ausbreitung von Krebszellen stoppt.

Es wird eingesetzt bei Erwachsenen, 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.

Es wird ferner eingesetzt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkoms (eine Krebsart, die im Fettgewebe entsteht), wenn bereits ein Therapieversuch unternommen wurde, die vorangegangene Therapie aber keine Wirkung mehr zeigt.

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

HALAVEN darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Eribulinmesilat 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.

Kinder und Jugendliche

HALAVEN wird für Kinder unter 18 Jahren mit pädiatrischen Sarkomen nicht empfohlen, da bisher noch nicht bekannt ist, wie gut das Arzneimittel bei dieser Altersgruppe wirkt.

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 Fortpflanzungsfähigkeit
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 Ethanol (Alkohol)
Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an 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 mg/m^2, aber diese Dosis kann von Ihrem Arzt entsprechend den Ergebnissen Ihrer Blutuntersuchung oder anhand anderer Faktoren angepasst werden. Um zu gewährleisten, dass die gesamte Dosis HALAVEN gegeben wurde, empfiehlt es sich, nach der Gabe von HALAVEN Kochsalzlösung zum Nachspülen in die Vene einlaufen zu lassen.

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 dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an 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 schwerwiegenden Symptome bei Ihnen auftritt, brechen Sie die Anwendung von HALAVEN ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf:

- Fieber mit Herzrasen, schneller flacher Atmung, kalter, blasser, schweißiger oder fleckiger Haut und/oder Verwirrtheit. Dies können Anzeichen einer Erkrankung namens Sepsis sein, d. h. einer ernstzunehmenden, schwerwiegenden Reaktion auf eine Infektion. Eine Sepsis kann gelegentlich auftreten (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) und sie kann lebensdrohlich werden und zum Tod führen.
- Jede Atemnot oder das Anschwellen von Gesicht, Mund, Zunge oder Rachen. Dies könnten Anzeichen einer gelegentlich auftretenden allergischen Reaktion sein (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- Schwerwiegende Hautausschläge mit Blasenbildung auf der Haut sowie im Bereich von Mund, Augen und Genitalien. Sie können Anzeichen einer Erkrankung sein, die als Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse bezeichnet wird. Die Häufigkeit dieser Erkrankung ist nicht bekannt, aber sie kann lebensbedrohlich werden.

Weitere Nebenwirkungen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) 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 (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) 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, Fieberbläschen, weißer Mundbelag (Mundsoor), Verdauungsstörungen, Sodbrennen, Bauchschmerzen oder -schwellung
- Weichgewebeschwellung, 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)
- Ohrenklingeln
- Blutgerinnsel in der Lunge
- Gürtelrose
- Hautschwellung und Taubheit von Händen und Füßen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) sind:

- Blutgerinnsel
- Abnormale Leberfunktionswerte (Hepatotoxizität)
- Nierenversagen, Blut oder Protein im Urin
- Ausgedehnte Lungenentzündung, die zu Narbenbildung führen kann
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Mundschleimhautgeschwüre

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) sind:

- Eine schwerwiegende Blutgerinnungsstörung, die zur verbreiteten Entstehung von Blutgerinnseln und inneren Blutungen führt.

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 können.

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 Eribulinmesilat entsprechend 0,88 mg Eribulin. Jede 3-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesilat entsprechend 1,32 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 oder 3 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 SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

България
PharmaSwiss EOOD
Тел: + 359 2 895 21 10

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

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

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

Eesti
PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel. +372 682 7400

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

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

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

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

Lietuva
UAB „PharmaSwiss”
Tel: + 370 5 2790 762

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

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

Malta
Associated Drug Company Ltd.
Tel: + 356 22778000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA PharmaSwiss Latvia
Tel: + 371 67502185

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

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

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

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

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

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.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Eribulin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Im Rahmen einer Überprüfung aller Ereignisse mit schweren Hautreaktionen wurden drei Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) festgestellt, bei denen ein ursächlicher Zusammenhang als zumindest möglich eingestuft wurde, darunter auch zwei Berichte mit einem plausiblen Zeitraum bis zum erstmaligen Auftreten dieser Ereignisse und bestätigter Biopsie. In allen drei Fällen waren Begleitmedikationen beteiligt, in deren Fachinformationen das SJS und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) als unerwünschte Ereignisse aufgeführt sind. In Anbetracht der Umstände wurden diese Arzneimittel jedoch als weniger wahrscheinliche Auslöser dieser Ereignisse betrachtet. Auf der Grundlage dieser drei Fälle von SJS und der potenziell lebensbedrohlichen und schwerwiegenden Folgen von Ereignissen wie SJS/TEN wird eine Aktualisierung von Abschnitt 4.8 der Fachinformation empfohlen.

Angesichts der im überprüften PSUR vorgestellten Daten kam der PRAC zu der Ansicht, dass Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die Eribulin enthalten, berechtigt waren.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Eribulin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Eribulin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.