VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

HALAVEN 0,44 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml inneholder eribulinmesilat tilsvarende 0,44 mg eribulin.
Hvert 2 ml hetteglass inneholder eribulinmesilat tilsvarende 0,88 mg eribulin.
Hvert 3 ml hetteglass inneholder eribulinmesilat tilsvarende 1,32 mg eribulin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs, vannholdig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

HALAVEN er indisert til behandling av voksne pasienter med lokal eller metastatisk spredning av brystkreft som har progrediert etter minst én kjemoterapikur mot avansert sykdom (se pkt. 5.1). Tidligere behandling skal ha omfattet et antracyklin og et taksan som adjuvans eller i forbindelse med metastaserende sykdom, med mindre slik behandling var uegnet for pasienten.

HALAVEN er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

HALAVEN skal kun gis under tilsyn av en kvalifisert lege med erfaring innen riktig bruk av cytotoksiske legemidler.

<u>Dosering</u>

Anbefalt dose av eribulin som bruksferdig oppløsning er 1,23 mg/m^2 som skal gis intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dagers syklus.

Merk:
I EU henviser anbefalt dose til virkestoffets base (eribulin). Beregning av individuell dose som skal gis til pasienten skal baseres på styrke av bruksferdig oppløsning, som inneholder 0,44 mg/ml eribulin, og doseanbefalingen 1,23 mg/m^2. Anbefalingene for dosereduksjon vist nedenfor er også vist som dose eribulin som skal gis basert på styrke av bruksferdig oppløsning.

I de pivotale studiene og de tilhørende publikasjonene samt i visse andre regioner, f.eks. i USA og Sveits, er den anbefalte dosen basert på saltformen (eribulinmesilat).

Pasienter kan få kvalme eller oppkast. Antiemetisk profylakse som omfatter kortikosteroider bør vurderes.

Doseutsettelse under behandling

Administrasjon av HALAVEN bør utsettes på dag 1 eller dag 8 ved følgende:

– Absolutt nøytrofiltall (ANC) < 1 x 10^9/l
– Trombocytter < 75 x 10^9/l
– Grad 3 eller 4 ikke-hematologisk toksisitet.

Dosereduksjon under behandling

Anbefalinger for dosereduksjon ved gjentatt behandling er vist i tabellen under.
Anbefalinger for dosereduksjon

Bivirkning etter tidligere HALAVEN-administrasjon	**Anbefalt dose av eribulin**
Hematologisk:	
ANC < 0,5 x 10^9/l, nøytropeni som varte mer enn 7 dager	0,97 mg/m^2
ANC < 1 x 10^9/l, nøytropeni med feber- eller infeksjonskomplikasjoner	
Trombocytter < 25 x 10^9/l, trombocytopeni	
Trombocytter < 50 x 10^9/l, trombocytopeni med blødningskomplikasjoner eller som krevde blod- eller trombocyttransfusjon	
Ikke-hematologisk:	
Grad 3 eller 4 i forrige syklus	
Tilbakefall av hematologiske eller ikke-hematologiske bivirkninger som spesifisert over	
Til tross for reduksjon til 0,97 mg/m^2	0,62 mg/m^2
Til tross for reduksjon til 0,62 mg/m^2	Vurder seponering

Dosen av eribulin skal ikke økes igjen etter at den er redusert.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon på grunn av metastaser
Anbefalt dose av eribulin hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) er 0,97 mg/m^2 gitt intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i en 21 dagers syklus. Anbefalt dose av eribulin hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) er 0,62 mg/m^2 gitt intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i en 21 dagers syklus.
Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) er ikke undersøkt, men det forventes at en større dosereduksjon er nødvendig hvis eribulin brukes hos slike pasienter.

Nedsatt leverfunksjon på grunn av cirrhose
Denne pasientgruppen er ikke undersøkt. Dosene over kan brukes ved lett og moderat nedsatt leverfunksjon, men tett oppfølging anbefales da dosejusteringer kan være nødvendig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Noen pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/minutt) kan ha økt eribulineksponering og trenge en dosereduksjon. Forsiktighet og tett sikkerhetsovervåking anbefales hos alle pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

Ingen spesifikke dosejusteringer anbefales basert på pasientens alder (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke HALAVEN hos barn og ungdom ved indikasjonen brystkreft.

Sikkerhet og effekt av HALAVEN hos barn fra fødsel til 18 års alder har ennå ikke blitt fastslått ved bløtvevssarkom. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

HALAVEN er til intravenøs bruk. Dosen kan fortynnes i inntil 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Den skal ikke fortynnes i glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning. For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. God perifer venetilgang, eller permanent sentralkateter, bør etableres før administrering. Det er ingen holdepunkter for at eribulinmesilat gir blemmer eller irritasjon. Ved eventuell ekstravasering bør behandlingen være symptomatisk. For informasjon relevant for håndtering av cytotoksiske legemidler, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologi

Benmargssuppresjon er doseavhengig og manifesteres primært som nøytropeni (pkt. 4.8). Komplett blodtelling bør foretas hos alle pasienter før hver dose av eribulin. Behandling med eribulin skal kun startes hos pasienter med ANC-verdier $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l og trombocytter $> 100 \times 10^9$/l.

Febril nøytropeni forekom hos < 5 % av pasienter behandlet med eribulin. Pasienter som får febril nøytropeni, alvorlig nøytropeni eller trombocytopeni bør behandles i samsvar med anbefalingene i punkt 4.2.

Pasienter med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 3 x øvre normalgrense (ULN) hadde høyere forekomst av grad 4 nøytropeni og febril nøytropeni. Data er begrensede, men pasienter med bilirubin > 1,5 x ULN hadde også høyere forekomst av grad 4 nøytropeni og febril nøytropeni.

Fatale tilfeller av febril nøytropeni, nøytropen sepsis, sepsis og septisk sjokk er rapportert.

Alvorlig nøytropeni kan håndteres ved bruk av granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) eller tilsvarende etter legens vurdering i samsvar med relevante retningslinjer (se pkt. 5.1).

Perifer nevropati

Pasienter bør overvåkes nøye for tegn på perifer motorisk og sensorisk nevropati. Utvikling av alvorlig perifer nevrotoksisitet krever doseutsettelse eller -reduksjon (se pkt. 4.2).

I kliniske studier ble pasienter med underliggende nevropati over grad 2 ekskludert. Pasienter med underliggende grad 1 eller 2 nevropati utviklet imidlertid lettere nye eller forverrede symptomer enn de som gikk inn i studien uten tilstanden.

QT-forlengelse

I en åpen EKG-studie med 26 pasienter, uten kontrollgruppe, ble det observert QT-forlengelse på dag 8, uavhengig av eribulinkonsentrasjon, uten at QT-forlengelse var observert på dag 1. Det anbefales å ta EKG hvis behandling startes hos pasienter med stuvningssvikt, bradyarytmi eller samtidig behandling med legemidler som forlenger QT-tiden, inkludert klasse Ia og III antiarytmika, eller elektrolyttforstyrrelser. Hypokalemi eller hypomagnesemi bør korrigeres før oppstart av HALAVEN, og disse elektrolyttene bør måles regelmessig under behandling. Eribulin bør unngås hos pasienter med medfødt lang QT-syndrom.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per dose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eribulin elimineres hovedsakelig (inntil 70 %) ved galleutskillelse. Transportproteinet som er involvert i denne prosessen er ukjent. Eribulin er ikke et substrat for brystkreftresistensprotein (BCRP), organisk anion (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), multiresistensrelatert protein (MRP2, MRP4) og gallesalteksportpumpe (BSEP) transportproteiner.

Det forventes ingen legemiddelinteraksjoner med CYP3A4-hemmere og -induktorer. Eribulineksponering (AUC og C_{max}) ble ikke påvirket av ketokonazol, en CYP3A4- og P-glykoprotein (Pgp)-hemmer, og rifampicin, en CYP3A4-induktor.

Eribulins påvirkning av farmakokinetikken til andre legemidler

In vitro-data indikerer at eribulin er en svak hemmer av det viktige legemiddelmetaboliserende enzymet CYP3A4. *In vivo*-data er ikke tilgjengelige. Forsiktighet og bivirkningsovervåking anbefales ved samtidig bruk av substanser med smalt terapeutisk vindu som hovedsakelig elimineres ved CYP3A4-mediert metabolisme (f.eks. alfentanil, ciklosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Eribulin hemmer ikke CYP-enzymene CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1 ved relevante kliniske konsentrasjoner.

Ved relevante kliniske konsentrasjoner hemmet ikke eribulin aktivitet mediert av transportproteinene BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 og OATP1B3.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av eribulin hos gravide kvinner. Eribulin er embryotoksisk, føtotoksisk og teratogent hos rotter. HALAVEN skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig, og kun etter grundig vurdering av morens behov og risiko for fosteret.

Kvinner i fertil alder skal rådes til å unngå å bli gravide mens de eller deres mannlige partner får HALAVEN, og skal bruke sikker prevensjon under og inntil 3 måneder etter behandling.

Amming

Det er ukjent om eribulin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller dyr. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes, og HALAVEN skal derfor ikke brukes under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Testikkeltoksisitet er sett hos rotter og hunder (se pkt. 5.3). Mannlige pasienter bør få rådgivning om oppbevaring av sæd før behandling på grunn av faren for irreversibel infertilitet som følge av behandling med HALAVEN.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

HALAVEN kan gi bivirkninger som tretthet og svimmelhet som kan medføre liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør frarådes å kjøre eller bruke maskiner hvis de er trette eller svimle.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene relatert til HALAVEN er benmargssuppresjon, manifestert som nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni med påfølgende infeksjoner. Ny eller forverret perifer nevropati er også rapportert. Gastrointestinale bivirkninger, manifestert som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse og stomatitt, er blant rapporterte bivirkninger. Andre bivirkninger omfatter tretthet (fatigue), alopeci, økte leverenzymer, sepsis og syndrom med smerter i muskler og skjelett.

Bivirkningstabell

Dersom ikke annet er notert, viser følgende tabell forekomst av bivirkninger observert hos brystkreft- og bløtvevssarkompasienter som fikk anbefalt dose i fase 2- og fase 3-studier.

Frekvensgrupper er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000) og svært sjeldne (< 1/10 000).
Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Der grad 3- eller 4-reaksjoner forekom, er aktuell totalfrekvens og frekvens av grad 3- eller 4-reaksjoner vist.

Organklassesystem	**Bivirkninger – alle grader**			
	Svært vanlige (Frekvens %)	**Vanlige (Frekvens %)**	**Mindre vanlige (Frekvens %)**	**Sjeldne eller ikke kjent**
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Urinveisinfeksjon (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumoni (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Oral candidiasis Oral herpes Øvre luftveisinfeksjon Nasofaryngitt Rhinitt Herpes zoster	Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %)[a] Nøytropen sepsis (0,2 %) (G3/4: 0,2 %)[a] Septisk sjokk (0,2 %) (G3/4: 0,2 %)[a]	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopeni (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemi (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Lymfopeni (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Febril nøytropeni (4,5 %) (G3/4: 4,4 %)[a] Trombocytopeni (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Disseminert intravaskulær koagulasjon[b]

Organklassesystem	Bivirkninger – alle grader			
	Svært vanlige (Frekvens %)	**Vanlige (Frekvens %)**	**Mindre vanlige (Frekvens %)**	**Sjeldne eller ikke kjent**
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt (22,5 %) (G3/4: 0,7 %)[d]	Hypokalemi (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hypomagnesemi (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydrering (2,8 %) (G3/4: 0,5 %)[d] Hyperglykemi Hypofosfatemi		
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet Depresjon		
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati[c] (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Hodepine (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeusi Svimmelhet (9,0 %) (G3/4: 0,4 %)[d] Hypestesi Letargi Nevrotoksisitet		
Øyesykdommer		Økt tåreproduksjon (5,8 %) (G3/4: 0,1 %)[d] Konjunktivitt		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer		Takykardi		
Karsykdommer		Hetetokter Lungeemboli (1,3 %) (G3/4: 1,1 %)[a]	Dyp venetrombose	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (15,2 %)[a] (G3/4: 3,5 %)[a] Hoste (15,0 %) (G3/4: 0,5 %)[d]	Orofaryngeale smerter Epistakse Rhinoré	Interstitiell lungesykdom (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (35,7 %) (G3/4: 1,1 %)[d] Forstoppelse (22,3 %) (G3/4: 0,7 %)[d] Diaré (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Oppkast (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Abdominalsmerter Stomatitt (11,1 %) (G3/4: 1,0 %)[d] Munntørrhet Dyspepsi (6,5 %) (G3/4: 0,3 %)[d] Gastroøsofageal reflukssykdom Abdominal distensjon	Munnsår Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier		Økt aspartataminotransferase (7,7 %) (G3/4: 1,4 %)[d] Økt alaninaminotransferase (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)[d] Økt gammaglutamyltransferase (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)[d] Hyperbilirubinemi (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Levertoksisitet (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	

Organklassesystem	Bivirkninger – alle grader			
	Svært vanlige (Frekvens %)	**Vanlige (Frekvens %)**	**Mindre vanlige (Frekvens %)**	**Sjeldne eller ikke kjent**
Hud- og underhuds-sykdommer	Alopeci	Utslett (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Kløe (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)[d] Neglelidelser Nattesvette Tørr hud Erytem Hyperhidrose Palmar-plantar erytrodysestesi (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)[d]	Angioødem	[**]Stevens-Johnsons syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse[b]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi og myalgi (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Ryggsmerter (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Smerter i ekstremiteter (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)[d]	Bensmerter (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Muskelspasmer (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)[d] Smerter i muskler og skjelett Smerter i muskler og skjelett i brystet Muskelsvakhet		
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri	Hematuri Proteinuri Nyresvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Tretthet (fatigue)/asteni (53,2 %) (G3/4 : 7,7 %) Feber (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Slimhinnebetennelse (6,4 %) (G3/4: 0,9 %)[d] Perifert ødem Smerter Frysninger Brystsmerter Influensaliknende sykdom		
Undersøkelser	Vekttap (11,4 %) (G3/4: 0,4 %)[d]			

[a] Omfatter grad 5-hendelser
[b] Fra spontanrapporter
[c] Omfatter foretrukne betegnelser for perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, polynevropati, parestesi, perifer sensorisk nevropati, perifer sensorisk-motorisk nevropati og demyeliniserende polynevropati
[d] Ingen grad 4-hendelser
[*] Sjeldne
[**] Frekvens ikke kjent

Generelt var sikkerhetsprofilen lik i pasientpopulasjonene med brystkreft og bløtvevssarkom.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni
Observert nøytropeni var reversibel og ikke kumulativ. Gjennomsnittlig tid til laveste nivå var 13 dager og gjennomsnittlig tid til restituering fra alvorlig nøytropeni (< 0,5 x10^9/l) var 8 dager. Nøytrofiltall < 0,5 x10^9/l som varte i mer enn 7 dager forekom hos 13 % av brystkreftpasienter behandlet med eribulin i EMBRACE-studien.
Nøytropeni ble rapportert som en behandlingsrelatert bivirkning (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) hos 151/404 (37,4 % for alle grader) i sarkompopulasjonen, sammenlignet med 902/1559 (57,9 % for alle grader) i brystkreftpopulasjonen. Kombinert gruppert frekvens av TEAE og unormale

nøytrofilverdier var henholdsvis 307/404 (76,0 %) og 1314/1559 (84,3 %). Median behandlingsvarighet var 12,0 uker for sarkompasienter og 15,9 uker for brystkreftpasienter.
Fatale tilfeller av febril nøytropeni, nøytropen sepsis, sepsis og septisk sjokk er rapportert. Blant 1963 pasienter med brystkreft eller bløtvevsarkom som fikk eribulin i anbefalt dose i kliniske studier, var det ett fatalt tilfelle av nøytropen sepsis (0,1 %) og ett av febril nøytropeni (0,1 %). I tillegg var det 3 fatale tilfeller av sepsis (0,2 %) og ett av septisk sjokk (0,1 %).
Alvorlig nøytropeni kan håndteres ved bruk av G-CSF eller tilsvarende etter legens vurdering i samsvar med relevante retningslinjer. I de to fase 3 brystkreftstudiene (studie 305 og studie 301) fikk henholdsvis 18 % og 13 % av de eribulinbehandlede pasientene G-CSF. I fase 3 sarkomstudien (studie 309) fikk 26 % av de eribulinbehandlede pasientene G-CSF.
Nøytropeni medførte seponering hos < 1 % av pasientene som fikk eribulin.

Disseminert intravaskulær koagulasjon
Tilfeller av disseminert intravaskulær koagulasjon er rapportert, hovedsakelig i forbindelse med nøytropeni og/eller sepsis.

Perifer nevropati
Hos de 1559 brystkreftpasientene var den vanligste bivirkningen som medførte seponering av behandling med eribulin perifer nevropati (3,4 %). Median tid til grad 2 perifer nevropati var 12,6 uker (etter 4 sykluser). Av de 404 sarkompasientene seponerte 2 pasienter behandling med eribulin på grunn av perifer nevropati. Median tid til grad 2 perifer nevropati var 18,4 uker.
Utvikling av grad 3 eller 4 perifer nevropati forekom hos 7,4 % av brystkreftpasienter og 3,5 % av sarkompasienter. I kliniske studier utviklet pasienter med underliggende nevropati lettere nye eller forverrede symptomer enn de som gikk inn i studien uten tilstanden.
Hos brystkreftpasienter med underliggende grad 1 eller 2 perifer nevropati var frekvensen av behandlingsrelatert grad 3 perifer nevropati 14 %.

Levertoksisitet
Hos enkelte pasienter med normale/unormale leverenzymer før behandling med eribulin, er det rapportert økte leverenzymnivåer ved oppstart av eribulinbehandling. Slike økninger viste seg å ha forekommet tidlig under eribulinbehandling i syklus 1 – 2 hos de fleste av disse pasientene. Selv om levertoksisitet også har blitt rapportert, antas dette å være et fenomen forbundet med leverens tilvenning til eribulinbehandling og ikke et tegn på signifikant levertoksisitet hos de fleste pasientene.

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon
Av de 1559 brystkreftpasientene behandlet med anbefalt dose eribulin var 283 pasienter (18,2 %) ≥ 65 år. Av de 404 sarkompasientene var 90 pasienter (22,3 %) behandlet med eribulin ≥ 65 år.
Sikkerhetsprofilen til eribulin hos eldre pasienter (≥ 65 år) tilsvarte profilen hos pasienter < 65 år, med unntak av asteni/tretthet (fatigue) som viste en økende trend med alderen. Ingen dosejustering er anbefalt hos den eldre populasjonen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Pasienter med ALAT eller ASAT > 3 x ULN hadde høyere forekomst av grad 4 nøytropeni og febril nøytropeni. Data er begrensede, men pasienter med bilirubin > 1,5 x ULN hadde også høyere forekomst av grad 4 nøytropeni og febril nøytropeni (se også pkt. 4.2 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I ett tilfelle av overdosering fikk pasienten utilsiktet 7,6 mg eribulin (ca. 4 ganger planlagt dose) og utviklet deretter en overfølsomhetsreaksjon (grad 3) på dag 3 og nøytropeni (grad 3) på dag 7. Begge bivirkninger opphørte ved støttende behandling.

Det er intet kjent antidot ved eribulinoverdosering. Ved en eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye. Behandling av overdosering bør omfatte støttende medisinske intervensjoner for behandling av aktuelle kliniske manifestasjoner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX41

Eribulinmesilat er en hemmer av mikrotubulidynamikk tilhørende halikondringruppen av antineoplastiske midler. Det er en strukturelt forenklet syntetisk analog av halikondrin B, et naturprodukt isolert fra den marine svampen *Halichondria okadai*.

Eribulin hemmer vekstfasen til mikrotubuli uten å påvirke avkortingsfasen og sekvenserer tubulin til ikke-produktive aggregater. Eribulin utøver sin effekt via en tubulinbasert antimitosemekanisme som medfører blokkering av G_2/M cellesyklus, brudd i mitosetråder og til slutt celledød ved apoptose etter langvarig og irreversibel mitoseblokkering.

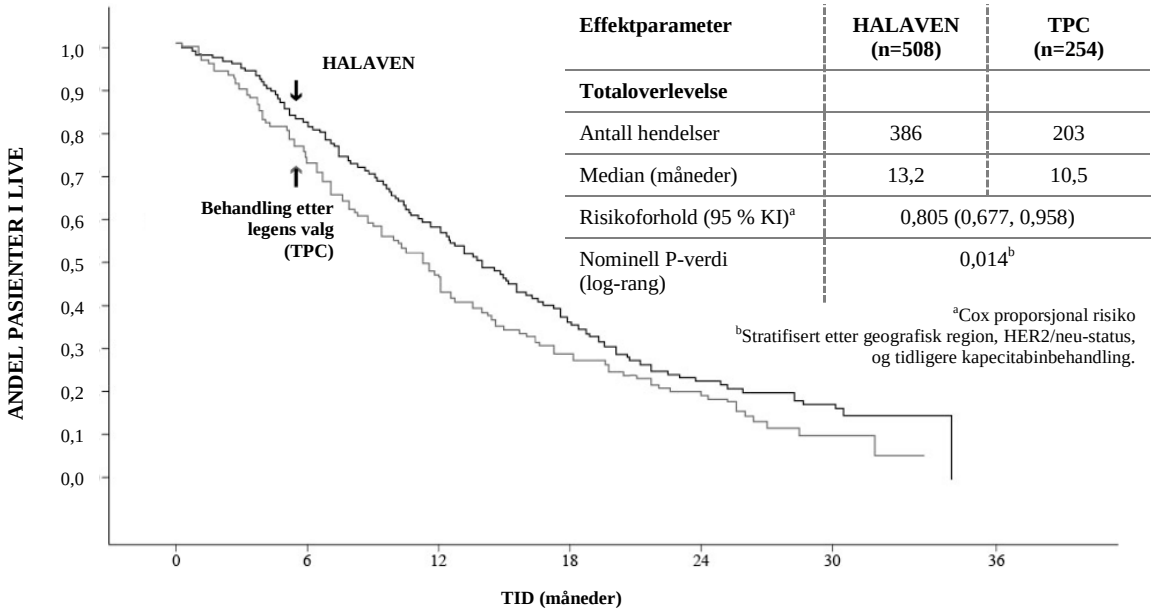
<u>Klinisk effekt</u>

<u>Brystkreft</u>

HALAVENs effekt ved brystkreft støttes primært av to randomiserte, komparative fase 3-studier.

De 762 pasientene i den avgjørende fase 3-studien EMBRACE (studie 305) hadde lokalt residiv eller metastaserende brystkreft og hadde tidligere fått minst to og maksimalt fem kjemoterapikurer, inkludert et antracyklin og et taksan (hvis ikke kontraindisert). Pasientene måtte ha progrediert innen 6 måneder etter siste kjemoterapikur. Pasientenes HER2-status var: 16,1 % positive, 74,2 % negative og 9,7 % ukjent, og 18,9 % av pasientene var trippelnegative. De ble randomisert 2:1 til å få HALAVEN, eller behandling etter legens valg (TPC – Treatment of Physician's Choice), som besto av 97 % kjemoterapi (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taksan, 9 % antracyklin, 10 % annen kjemoterapi) og 3 % hormonbehandling.
Studien nådde sitt primære endepunkt med en totaloverlevelse (OS – Overall Survival) som var statistisk signifikant bedre i eribulingruppen enn med TPC i 55 % av tilfellene.
Dette resultatet ble bekreftet i en oppdatert analyse av totaloverlevelse gjennomført med 77 % av tilfellene.

Studie 305 - Oppdatert totaloverlevelse (ITT-populasjon)



Effektparameter	HALAVEN (n=508)	TPC (n=254)
Totaloverlevelse		
Antall hendelser	386	203
Median (måneder)	13,2	10,5
Risikoforhold (95 % KI)[a]	0,805 (0,677, 0,958)	
Nominell P-verdi (log-rang)	0,014[b]	

[a]Cox proporsjonal risiko
[b]Stratifisert etter geografisk region, HER2/neu-status, og tidligere kapecitabinbehandling.

ANTALL RISIKOPASIENTER

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

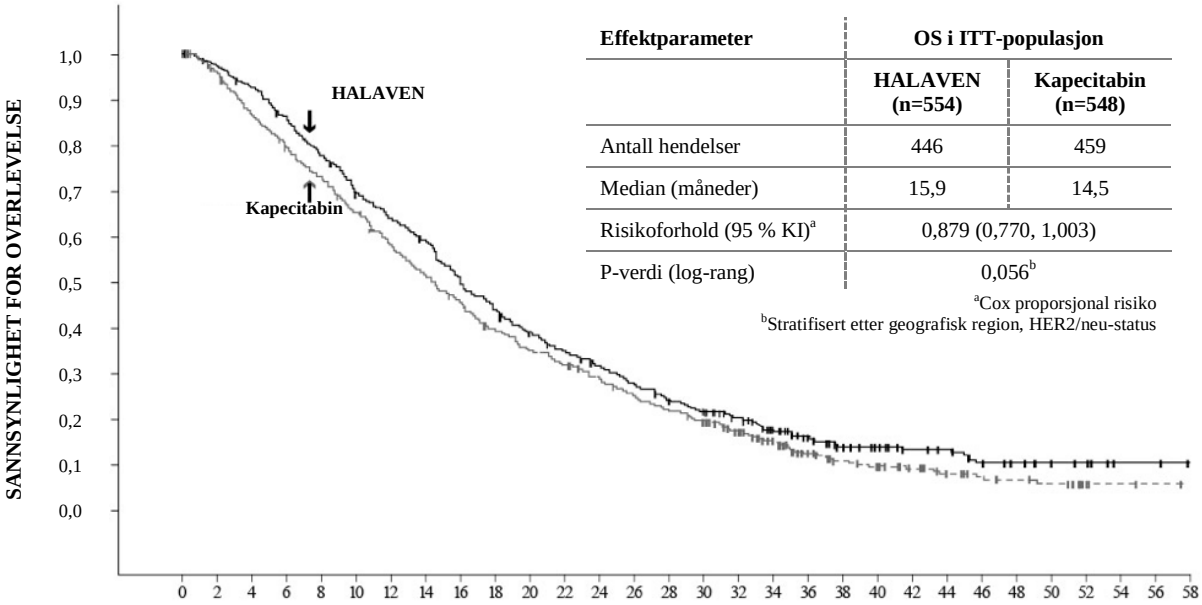
Ved uavhengig vurdering var median progresjonsfri overlevelse (PFS) 3,7 måneder for eribulin sammenlignet med 2,2 måneder for TPC-armen (risikoforhold (HR) 0,865, 95 % KI: 0,714, 1,048, p=0,137). Hos pasienter med evaluerbar respons var objektiv responsgrad etter RECIST-kriteriene 12,2 % (95 % KI: 9,4 %, 15,5 %) for eribulinarmen ved uavhengig vurdering, sammenlignet med 4,7 % (95 % KI: 2,3 %, 8,4 %) for TPC-armen.

Den positive effekten på OS ble sett i både taksanrefraktære og ikke-refraktære grupper av pasienter. Ved OS-oppdateringen var HR for eribulin mot TPC 0,90 (95 % KI: 0,71, 1,14) i favør av eribulin hos taksanrefraktære pasienter og 0,73 (95 % KI: 0,56, 0,96) hos pasienter som ikke var taksanrefraktære.

Den positive effekten på OS ble sett både i kapecitabinnaive og i kapecitabinbehandlede pasientgrupper. Den oppdaterte OS-analysen viste bedre overlevelse i eribulingruppen i forhold til TPC både hos kapecitabinbehandlede pasienter med en HR på 0,787 (95 % KI: 0,645, 0,961) og hos de kapecitabinnaive pasientene med en tilsvarende HR på 0,865 (95 % KI: 0,606, 1,233).

Den andre fase 3-studien med tidligere stadium av metastaserende brystkreft, studie 301, var en åpen, randomisert studie hos pasienter (n=1102) med lokal eller metastatisk spredning av brystkreft. Studien skulle undersøke effekten av HALAVEN som monoterapi sammenlignet med kapecitabin som monoterapi med hensyn til OS og PFS som sammensatt primært endepunkt. Pasientene hadde tidligere fått inntil tre tidligere kjemoterapikurer, inkludert både et antracyklin og et taksan, og maksimalt to mot avansert sykdom, og prosentandelen som hadde fått 0, 1 eller 2 tidligere kjemoterapikurer mot metastaserende brystkreft var henholdsvis 20,0 %, 52,0 % og 27,2 %. Pasientenes HER2-status var: 15,3 % positive, 68,5 % negative og 16,2 % ukjent, og 25,8 % av pasientene var trippelnegative.

Studie 301 - Totaloverlevelse (ITT-populasjon)



Effektparameter	OS i ITT-populasjon	
	HALAVEN (n=554)	Kapecitabin (n=548)
Antall hendelser	446	459
Median (måneder)	15,9	14,5
Risikoforhold (95 % KI)[a]	0,879 (0,770, 1,003)	
P-verdi (log-rang)	0,056[b]	

[a]Cox proporsjonal risiko
[b]Stratifisert etter geografisk region, HER2/neu-status

ANTALL RISIKOPASIENTER

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
Kapecitabin	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

Progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering var tilsvarende for eribulin og kapecitabin med median på henholdsvis 4,1 måneder og 4,2 måneder (HR 1,08; [95 % KI: 0,932, 1,250]). Objektiv responsgrad ved uavhengig vurdering var også tilsvarende for eribulin og kapecitabin, 11,0 % (95 % KI: 8,5, 13,9) i eribulingruppen og 11,5 % (95 % KI: 8,9, 14,5) i kapecitabingruppen.

Totaloverlevelse hos HER2-negative og HER2-positive pasienter i eribulin- og kontrollgruppene i studie 305 og studie 301 er vist nedenfor:

Effektparameter	Studie 305 Oppdatert totaloverlevelse ITT-populasjon			
	HER2-negative		HER2-positive	
	HALAVEN (n=373)	TPC (n=192)	HALAVEN (n=83)	TPC (n=40)
Antall hendelser	285	151	66	37
Median måneder	13,4	10,5	11,8	8,9
Risikoforhold (95 % KI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
p-verdi (log-rang)	0,106		0,015	

Effektparameter	Studie 301 Totaloverlevelse ITT-populasjon			
	HER2-negative		HER2-positive	
	HALAVEN (n=375)	Kapecitabin (n=380)	HALAVEN (n=86)	Kapecitabin (n=83)
Antall hendelser	296	316	73	73
Median måneder	15,9	13,5	14,3	17,1
Risikoforhold (95 % KI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
p-verdi (log-rang)	0,030		0,837	

Merk: Samtidig anti-HER2-behandling var ikke inkludert i studie 305 og studie 301.

Liposarkom

Ved liposarkom støttes eribulins effekt av den avgjørende fase 3 sarkomstudien (studie 309). Pasientene i denne studien (n=452) hadde lokalt residiv, inoperabel og/eller metastaserende bløtvevssarkom av én av to subtyper – leiomyosarkom eller liposarkom. Pasientene hadde tidligere fått minst to kjemoterapikurer, hvorav en måtte ha vært et antracyklin (hvis ikke kontraindisert).

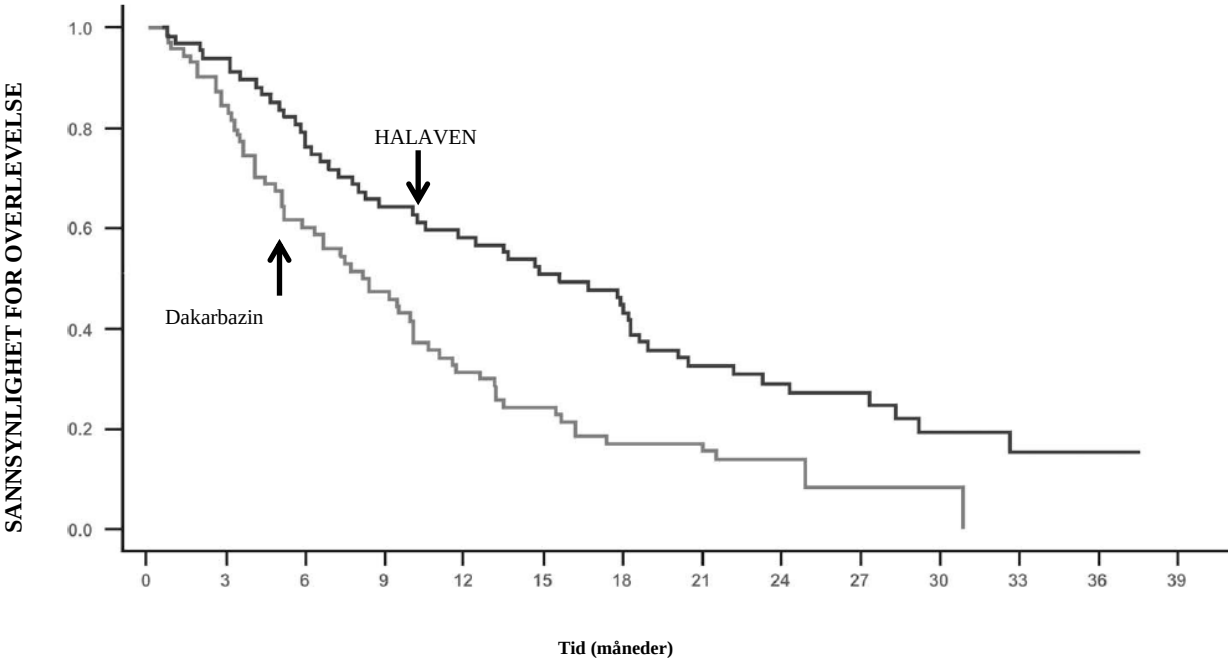
Pasientene måtte ha progrediert innen 6 måneder etter siste kjemoterapikur. De ble randomisert 1:1 til å få eribulin 1,23 mg/m^2 på dag 1 og 8 av en 21 dagers syklus eller dakarbazin 850 mg/m^2, 1000 mg/m^2 eller 1200 mg/m^2 (dose bestemt av utprøver før randomisering) hver 21. dag.

I studie 309 ble det observert en statistisk signifikant bedring i OS hos pasienter randomisert til eribulinarmen sammenlignet med kontrollarmen. Dette innebar en 2 måneders bedring i median OS (13,5 måneder for eribulinbehandlede pasienter mot 11,5 måneder for dakarbazinbehandlede pasienter). Det var ingen signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse (PFS) eller total responsgrad mellom behandlingsarmene i populasjonen generelt.

Behandlingseffekten av eribulin var begrenset til pasienter med liposarkom (45 % dedifferensiert, 37 % myksoid/rundcelle og 18 % pleomorf i studie 309) basert på forhåndsplanlagte undergruppeanalyser av OS og PFS. Det var ingen forskjell i effekt mellom eribulin og dakarbazin hos pasienter med avansert eller metastaserende leiomyosarkom.

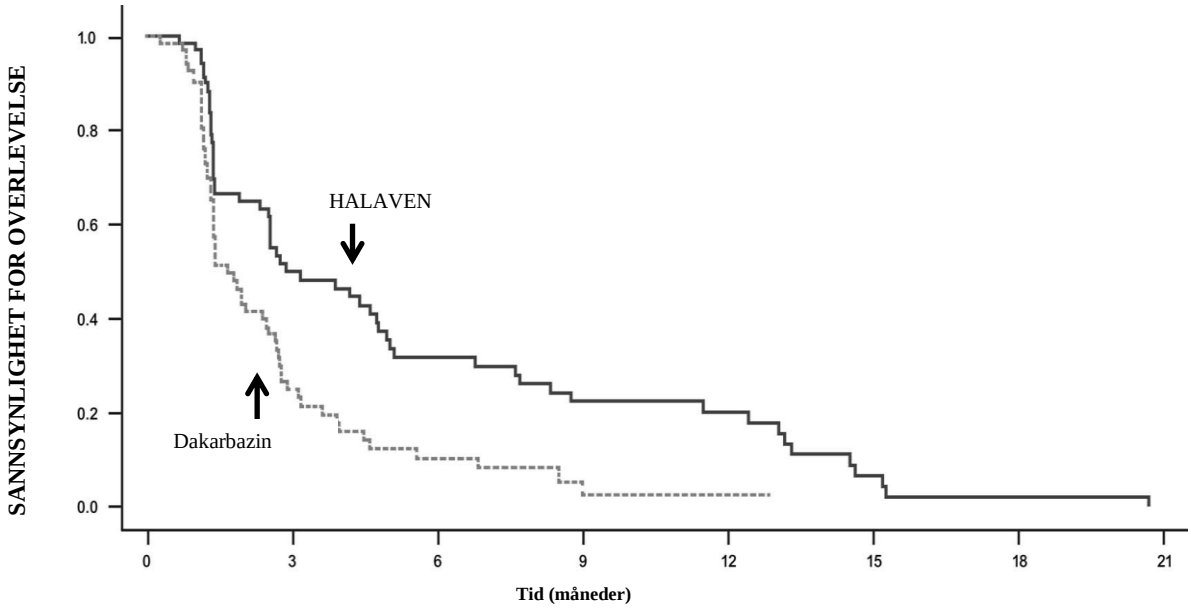
	Studie 309 Liposarkomgruppe		**Studie 309 Leiomyosarkomgruppe**		**Studie 309 ITT-populasjon**	
	HALAVEN (n=71)	**Dakarbazin (n=72)**	**HALAVEN (n=157)**	**Dakarbazin (n=152)**	**HALAVEN (n=228)**	**Dakarbazin (n=224)**
Totaloverlevelse						
Antall hendelser	52	63	124	118	176	181
Median måneder	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Risikoforhold (95 % KI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Nominell p-verdi	0,0006		0,5730		0,0169	
Progresjonsfri overlevelse						
Antall hendelser	57	59	140	129	197	188
Median måneder	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Risikoforhold (95 % KI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Nominell p-verdi	0,0015		0,5848		0,2287	

Studie 309 – Totaloverlevelse i liposarkomgruppen



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

Studie 309 – Progresjonsfri overlevelse i liposarkomgruppen



ANTALL RISIKOPASIENTER:								
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0

<u>Pediatrisk populasjon</u>

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med eribulin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved indikasjonen brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med HALAVEN i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av rabdomyosarkom og ikke-rabdomyosarkom bløtvevssarkom. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Farmakokinetikken til eribulin kjennetegnes ved en rask distribusjonsfase fulgt av en lang eliminasjonsfase, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 40 timer. Det har stort distribusjonsvolum (i gjennomsnitt 43 til 114 l/m^2).

Eribulin er svakt bundet til plasmaproteiner. Eribulins (100–1000 ng/ml) plasmaproteinbinding varierte fra 49 % til 65 % i humant plasma.

Biotransformasjon

Uendret eribulin var den dominerende sirkulerende substans i plasma etter administrasjon av ^{14}C-eribulin til pasienter. Metabolittkonsentrasjoner representerte < 0,6 % av modersubstansen og bekreftet at det ikke finnes vesentlige humane eribulinmetabolitter.

Eliminasjon

Eribulin har lav clearance (i gjennomsnitt 1,16 til 2,42 l/time/m^2). Det ses ingen signifikant akkumulering av eribulin ved ukentlig administrasjon. De farmakokinetiske egenskapene er ikke dose- eller tidsavhengige i området med eribulindoser på 0,22 til 3,53 mg/m^2.

Eribulin elimineres hovedsakelig ved galleutskillelse. Transportproteinet som er involvert i utskillelsen er ukjent. Prekliniske in vitro-studier indikerer at eribulin transporteres av Pgp. Det er imidlertid vist at i klinisk relevante konsentrasjoner er eribulin ikke en Pgp-hemmer in vitro. I tillegg hadde samtidig administrasjon av ketokonazol, en Pgp-hemmer, ingen effekt på eribulins eksponering (AUC og C_{max}) *in vivo*. *In vitro*-studier har også indikert at eribulin ikke er et substrat for OCT1.

Etter administrasjon av ^{14}C-eribulin til pasienter ble ca. 82 % av dosen utskilt i fæces og 9 % i urin, noe som indikerer at nyreclearance ikke er en signifikant eliminasjonsvei for eribulin.

Uendret eribulin representerte mesteparten av den totale radioaktiviteten i fæces og urin.

Nedsatt leverfunksjon

En studie vurderte farmakokinetikken til eribulin hos pasienter med lett (Child-Pugh A, n=7) og moderat (Child-Pugh B, n=4) nedsatt leverfunksjon på grunn av levermetastaser. Sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (n=6) økte eribulineksponering 1,8 og 3 ganger hos pasienter med henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Administrasjon av HALAVEN i en dose på 0,97 mg/m^2 til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og 0,62 mg/m^2 til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon medførte noe høyere eksponering enn etter en dose på 1,23 mg/m^2 hos pasienter med normal leverfunksjon. HALAVEN ble ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Det er ingen studier med pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av cirrhose. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger.

Nedsatt nyrefunksjon

Økt eribulineksponering er sett hos noen pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, med stor variasjon mellom individer. Farmakokinetikken til eribulin ble evaluert i en fase 1-studie med pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance: ≥ 80 ml/minutt, n=6), moderat (30-50 ml/minutt, n=7) eller alvorlig (15-< 30 ml/minutt, n=6) nedsatt nyrefunksjon.

Kreatininclearance ble estimert med Cockcroft-Gault-formelen. En 1,5 ganger (90 % KI: 0,9-2,5) høyere dosenormalisert $AUC_{(0\text{-inf})}$ ble observert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Se pkt. 4.2 for behandlingsanbefalinger.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Eribulin var ikke mutagent i *in vitro* bakteriell reversmutasjonstest (Ames test). Eribulin ga positivt resultat i muselymfom mutagenesetest og var klastogent i *in vivo* rottemikronukleustest.

Ingen karsinogenitetsstudier er utført med eribulin.

Ingen fertilitetsstudier er utført med eribulin, men basert på prekliniske funn i studier med gjentatt dosering hvor testikkeltoksisitet ble sett hos rotter (hypocellularitet i sædrørepitel med hypospermi/aspermi) og hunder, kan fertilitet hos hanner reduseres ved behandling med eribulin. En studie av embryoføtal utvikling hos rotter bekreftet eribulins utviklingstoksisitet og teratogene potensial. Drektige rotter ble behandlet med eribulinmesilat tilsvarende 0,009, 0,027, 0,088 og 0,133 mg/kg eribulin på drektighetsdag 8, 10 og 12. Doserelatert økning i antall resorpsjoner og redusert fostervekt ble observert ved doser ≥ 0,088 mg/kg, og økt forekomst av misdannelser (manglende nedre kjeve, tunge, magesekk og milt) ble registrert ved 0,133 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol, vannfri
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

4 år.

Holdbarhet ved bruk

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes omgående, hvis ikke metoden for åpning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes omgående er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

Dersom det ikke brukes omgående skal HALAVEN som ufortynnet oppløsning i en sprøyte vanligvis ikke oppbevares lenger enn 4 timer ved 25 °C og normale lysforhold, eller 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fortynnede oppløsninger av HALAVEN (0,018 mg/ml til 0,18 mg/ml eribulin i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)) injeksjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen eller fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml type I hetteglass med teflonbelagt butylgummipropp og avrivningsforsegling i aluminium, inneholdende 2 ml oppløsning.
5 ml type I hetteglass med teflonbelagt butylgummipropp og avrivningsforsegling i aluminium, inneholdende 3 ml oppløsning.

Pakningsstørrelsene er esker med 1 eller 6 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

HALAVEN er et cytotoksisk legemiddel til kreftbehandling, og det bør som med andre toksiske forbindelser utvises forsiktighet ved håndtering. Bruk av hansker, vernebriller og verneklær er anbefalt. Hvis huden kommer i kontakt med oppløsningen skal den omgående vaskes grundig med såpe og vann. Ved kontakt med slimhinner skal disses skylles grundig med vann. HALAVEN skal kun tilberedes og administreres av personell med tilstrekkelig opplæring i håndtering av cytotoksiske midler. Gravide bør ikke håndtere HALAVEN.

Ved aseptisk teknikk kan HALAVEN fortynnes inntil 100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Etter administrering anbefales det at infusjonsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele dosen blir administrert. Det skal ikke blandes med andre legemidler eller fortynnes med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/678/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. mars 2011
Dato for siste fornyelse: 19. november 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Yttereske 2 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

HALAVEN 0,44 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
eribulin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass á 2 ml inneholder eribulinmesilat tilsvarende 0,88 mg eribulin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Etanol, vannfri; vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass à 2 ml
6 hetteglass à 2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/678/001 1 hetteglass
EU/1/11/678/002 6 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

2 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

HALAVEN 0,44 mg/ml injeksjonsvæske
eribulin
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Inneholder 0,88 mg eribulin i 2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Yttereske 3 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

HALAVEN 0,44 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
eribulin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass á 3 ml inneholder eribulinmesilat tilsvarende 1,32 mg eribulin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Etanol, vannfri; vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass à 3 ml
6 hetteglass à 3 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/678/003 1 hetteglass
EU/1/11/678/004 6 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

3 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

HALAVEN 0,44 mg/ml injeksjonsvæske
eribulin
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Inneholder 1,32 mg eribulin i 3 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

HALAVEN 0,44 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
eribulin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva HALAVEN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker HALAVEN
3. Hvordan du bruker HALAVEN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer HALAVEN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva HALAVEN er og hva det brukes mot

HALAVEN inneholder virkestoffet eribulin, og er et legemiddel mot kreft som virker ved å stoppe vekst og spredning av kreftceller.

Det brukes hos voksne mot lokal eller metastatisk brystkreft (brystkreft med spredning utenfor den opprinnelige svulsten) når minst én annen behandling er forsøkt, men har mistet sin effekt.

Det brukes også hos voksne mot langtkommen eller metastatisk liposarkom (en krefttype som oppstår i fettvev) når tidligere behandling er forsøkt, men har mistet sin effekt.

2. Hva du må vite før du bruker HALAVEN

Bruk ikke HALAVEN:
- dersom du er allergisk overfor eribulinmesilat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker HALAVEN
- dersom du har leverproblemer
- dersom du har feber eller en infeksjon
- dersom du merker nummenhet, prikkende, stikkende følelse, følsomhet for berøring eller muskelsvakhet
- dersom du har hjerteproblemer

Hvis noe av dette rammer deg, skal du informere legen som kan velge å avbryte behandlingen eller redusere dosen.

Barn og ungdom
HALAVEN er ikke anbefalt til barn under 18 år med pediatriske sarkomer, da det ennå ikke er kjent hvor godt det virker i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og HALAVEN
Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
HALAVEN kan gi alvorlige medfødte skader og skal ikke brukes hvis du er gravid, hvis ikke det anses strengt nødvendig, etter grundig vurdering av all risiko for deg og barnet. Det kan også medføre fremtidige, permanente fruktbarhetsproblemer hos menn hvis de bruker det, og de bør diskutere dette med legen før behandlingsstart. Kvinner i fruktbar alder skal bruke sikker prevensjon under og inntil 3 måneder etter behandling med HALAVEN.

HALAVEN skal ikke brukes ved amming på grunn av mulig risiko for barnet.

Kjøring og bruk av maskiner
HALAVEN kan gi bivirkninger som tretthet (svært vanlig) og svimmelhet (vanlig). Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du føler deg trett eller svimmel.

HALAVEN inneholder etanol (alkohol)
Dette legemidlet inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg i et hetteglass.

3. Hvordan du bruker HALAVEN

En lege eller sykepleier vil gi deg HALAVEN som en injeksjon i en blodåre, over en periode på 2 til 5 minutter. Dosen du får er basert på kroppsoverflaten din (uttrykt i kvadratmeter, m^2) som beregnes ut fra din vekt og høyde. Den vanlige dosen av HALAVEN er 1,23 mg/m^2, men den kan justeres av legen basert på dine blodprøvesvar og andre faktorer. For å sikre at hele dosen av HALAVEN gis anbefales det at fysiologisk saltvann skylles inn i blodåren etter at HALAVEN er gitt.

Hvor ofte vil du få HALAVEN?
HALAVEN gis vanligvis på dag 1 og 8 i 21 dagers sykluser. Legen bestemmer hvor mange behandlingssykluser du skal få. Avhengig av dine blodprøvesvar kan legen måtte utsette å gi legemidlet til blodprøvesvarene normaliseres. Legen kan da også velge å redusere dosen du får.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta HALAVEN og oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige symptomer:

- feber med svært raske hjerteslag, rask, kort pust, kald, blek, klam eller flekkete hud og/eller forvirring. Dette kan være tegn på en tilstand som kalles sepsis – en kraftig og alvorlig reaksjon på en infeksjon. Sepsis er mindre vanlig (kan ramme inntil 1 av 100 personer) og kan være livstruende og kan medføre dødsfall.
- pustevansker eller hevelse i ansikt, munn, tunge eller svelg. Dette kan være tegn på en mindre vanlig allergisk reaksjon (kan ramme inntil 1 av 100 personer).
- alvorlige hudutslett med blemmer på hud og kjønnsorganer, i munn og øyne. Dette kan være tegn på en tilstand som heter Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse. Hyppigheten av denne tilstanden er ikke kjent, men den kan være livstruende.

Andre bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer) er:

- redusert antall hvite blodceller eller røde blodceller
- kronisk tretthet eller svakhet
- kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré
- nummenhet, prikkende eller stikkende følelse
- feber
- tap av appetitt, vekttap
- pustevansker, hoste
- smerter i ledd, muskler og rygg
- hodepine
- hårtap

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer) er:

- redusert antall blodplater (som kan medføre blåmerker eller lengre tid før blødninger stopper)
- infeksjon med feber, lungebetennelse, frysninger
- rask hjerterytme, rødming
- følelse av å spinne rundt, svimmelhet
- økt tåreproduksjon, konjunktivitt (rødhet og sårhet på øyets overflate), neseblødning
- uttørring, munntørrhet, forkjølelsessår, trøske i munnen, fordøyelsesbesvær, halsbrann, magesmerter eller oppblåsthet
- hevelse i bløtvev, smerter (særlig i brystet, ryggen og skjelettet), muskelkramper eller -svakhet
- munn-, luftveis- eller urinveisinfeksjon, smertefull vannlating
- sår hals, sår eller rennende nese, influensaliknende symptomer, smerter i svelget
- unormale leverfunksjonsprøver, endret mengde sukker, bilirubin, fosfater, kalium eller magnesium i blodet
- søvnvansker, depresjon, endret smakssans
- utslett, kløe, negleproblemer, tørr eller rød hud
- kraftig svetting (inkludert nattesvette)
- øresus
- blodpropp i lungene
- helvetesild
- hevelse i huden og nummenhet i hender og føtter

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer) er:

- blodpropp
- unormale leverfunksjonsprøver (levertoksisitet)
- nyresvikt, blod eller proteiner i urinen
- utbredt betennelse i lungene som kan medføre arrdannelse
- betennelse i bukspyttkjertelen
- munnsår

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer) er:

- en alvorlig blodlevringsforstyrrelse som medfører utbredt dannelse av blodpropp og indre blødninger.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer HALAVEN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen/EXP som er angitt på esken og hetteglasset. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av HALAVEN

- Virkestoff er eribulin. Hvert 2 ml hetteglass inneholder eribulinmesilat tilsvarende 0,88 mg eribulin. Hvert 3 ml hetteglass inneholder eribulinmesilat tilsvarende 1,32 mg eribulin.
- Andre innholdsstoffer er etanol og vann til injeksjonsvæsker, eventuelt med svært små mengder saltsyre og natriumhydroksid.

Hvordan HALAVEN ser ut og innholdet i pakningen

HALAVEN er en klar, fargeløs, vannholdig injeksjonsvæske, oppløsning som leveres i hetteglasssom inneholder 2 ml eller 3 ml oppløsning. Hver eske inneholder 1 eller 6 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker
Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannia

+44 (0) 845 676 1400

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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)

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

Malta
Associated Drug Company Ltd.
Tel: + 356 22778000

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkehetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for eribulin har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Ved en kumulativ gjennomgang av alvorlige tilfeller av hudreaksjoner, ble det identifisert tre tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) hvor en årsakssammenheng i det minste anses som mulig, inkludert to rapporter med rimelig tid til inntreden og biopsi bekreftet. Alle tre tilfeller omfattet samtidig bruk av legemidler med SJS og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) listet som bivirkninger i preparatomtalen. Omstendighetene tatt i betraktning ble det imidlertid vurdert som mindre sannsynlig at disse legemidlene hadde forårsaket bivirkningene. Basert på de tre tilfellene av SJS og de potensielt livstruende og alvorlige følgene av bivirkningen SJS/TEN, anbefales oppdatering av punkt 4.8 i preparatomtalen.

I lys av tilgjengelige data presentert i den gjennomgåtte PSUR, anser derfor PRAC at det er behov for endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder eribulin.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for eribulin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder eribulin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).