

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HALAVEN 0,44 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,44 mg eribulin.

Varje injektionsflaska om 2 ml innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,88 mg eribulin.

Varje injektionsflaska om 3 ml innehåller eribulinmesilat motsvarande 1,32 mg eribulin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

HALAVEN är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer som har progredierat efter åtminstone en kemoterapiregim för avancerad sjukdom (se avsnitt 5.1). Tidigare behandling ska ha inkluderat ett antracyclin- och ett taxanpreparat, antingen adjuvant eller vid metastatisk sjukdom, utom i de fall då patienten inte var lämplig för dessa behandlingar.

HALAVEN är indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt liposarkom som tidigare erhållit antracyclin-innehållande behandling (såvida det inte är olämpligt) för avancerad eller metastatisk sjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

HALAVEN bör endast administreras under överinseende av kvalificerad läkare med erfarenhet av användning av cytotoxiska läkemedel.

Dosering

Den rekommenderade dosen av eribulin som lösning färdig för användning är $1,23 \text{ mg/m}^2$ som ska administreras intravenöst under 2 till 5 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagarscykel.

Observera:

Inom EU avser den rekommenderade dosen basen av den aktiva substansen (eribulin). Beräkningen av den enskilda dos som ska administreras till en patient måste grundas på styrkan för den bruksfärdiga lösningen som innehåller 0,44 mg/ml eribulin och dosrekommendationen på $1,23 \text{ mg/m}^2$.

Nedanstående rekommendationer för dosreduktion avser också den dos av eribulin som ska administreras grundat på den bruksfärdiga lösningens styrka.

I de pivotala prövningarna och motsvarande publikationer samt i vissa andra regioner, t.ex. USA och Schweiz, grundas den rekommenderade dosen på saltformen (eribulinmesilat).

Patienter kan uppleva illamående eller kräkningar. Antiemetisk profylax inkluderat kortikosteroider bör övervägas.

Dosfördröjningar under behandlingen

Administreringen av HALAVEN ska skjutas upp på dag 1 eller dag 8 om något av följande föreligger:

- absolut antal neutrofiler (ANC) < $1 \times 10^9/l$
- trombocyter < $75 \times 10^9/l$
- icke-hematologisk toxicitet grad 3 eller 4.

Dosreduktion under behandlingen

Rekommendationer angående dosreduktion vid förnyad behandling visas i följande tabell.

Rekommendationer angående dosreduktion

Biverkning efter tidigare administrering av HALAVEN	Rekommenderad dos av eribulin
Hematologisk:	
ANC < $0,5 \times 10^9/l$ som varar i mer än 7 dagar	0,97 mg/m ²
ANC < $1 \times 10^9/l$ neutropeni som kompliceras av feber eller infektion	
Trombocytopeni med blodplättar < $25 \times 10^9/l$	
Trombocytopeni med blodplättar < $50 \times 10^9/l$ som kompliceras av blödning eller som kräver blod- eller trombocyttransfusion	
Icke-hematologisk:	
Samtliga av grad 3 eller 4 i föregående cykel	
Återkomst av hematologiska eller icke-hematologiska biverkningar som specificeras ovan	
Trots reduktion till 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Trots reduktion till 0,62 mg/m ²	Överväg att avsluta behandlingen

Dosen av eribulin ska inte ökas igen efter att den har reducerats.

Patienter med leverinsufficiens

Leverinsufficiens på grund av metastaser

Den rekommenderade dosen av eribulin till patienter med lätt leverinsufficiens (Child-Pugh A) är 0,97 mg/m² som ges intravenöst under 2 till 5 minuter på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av eribulin till patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh B) är 0,62 mg/m² som ges intravenöst under 2 till 5 minuter på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel.

Svår leverinsufficiens (Child-Pugh C) har inte studerats men troligen krävs en mer markant reduktion av dosen om eribulin används till dessa patienter.

Leverinsufficiens på grund av cirros

Denna patientgrupp har inte studerats. Doserna ovan kan användas vid lätt till måttlig insufficiens men noggrann övervakning rekommenderas eftersom doserna kan behöva justeras.

Patienter med njurinsufficiens

Hos vissa patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 50 ml/min) kan exponeringen av eribulin vara förhöjd, och de kan därför behöva en dosreduktion. Försiktighet och noggrann säkerhetsövervakning rekommenderas för alla patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Inga specifika dosjusteringar rekommenderas baserat på patientens ålder (se avsnitt 4.8).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av HALAVEN för barn och ungdomar för indikationen bröstcancer.

Säkerhet och effekt för HALAVEN för barn från födseln till 18 års ålder har ännu inte fastställts vid mjukdelssarkom. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

HALAVEN är avsett för intravenös användning. Dosen kan spädas i upp till 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den ska inte spädas i 5 % glukoslösning för infusion. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Före administrering ska man försäkra sig om att patienten har en väl fungerande perifer eller central venkateter. Det finns inga belägg för att eribulinmesilat är ett blåsbildande eller irriterande medel. I händelse av extravasering bör behandlingen vara symptomatisk. För information angående hantering av cytotoxiska läkemedel, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologi

Myelosuppression är dosberoende och visar sig huvudsakligen i form av neutropeni (avsnitt 4.8). Kontroll av fullständig blodstatus ska göras på samtliga patienter före varje dos av eribulin. Behandling med eribulin ska endast påbörjas hos patienter med ANC-värde $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $> 100 \times 10^9/l$.

Febril neutropeni har förekommit hos $< 5 \%$ av patienter som behandlats med eribulin. Patienter med febril neutropeni, svår neutropeni eller trombocytopeni ska behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2.

Patienter med alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) > 3 x den övre normalgränsen (ULN) hade en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4. Även om det bara finns begränsade uppgifter har patienter med bilirubin $> 1,5$ x ULN också en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4.

Fatala fall av febril neutropeni, neutropen sepsis, sepsis och septisk chock har rapporterats.

Svår neutropeni kan behandlas med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) eller motsvarande enligt läkarens val i enlighet med tillämpliga riktlinjer (se avsnitt 5.1).

Perifer neuropati

Patienter ska övervakas noggrant med avseende på tecken på perifer motorisk och sensorisk neuropati. Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

I kliniska prövningar var patienter som redan hade allvarligare neuropati än grad 2 exkluderade. Bland patienter med existerande neuropati av grad 1 eller 2 var det dock inte vanligare att de utvecklade nya eller förvärrade symtom än de som inte hade neuropati när de påbörjade studien.

QT-förlängning

I en okontrollerad, oblindad EKG-studie på 26 patienter observerades QT-förlängning på dag 8, oberoende av eribulinkoncentration, utan att QT-förlängning sågs på dag 1. EKG-övervakning rekommenderas om behandling initieras hos patienter med hjärtsvikt, bradyarytmier eller samtidig behandling med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet inklusive klass Ia och klass III antiarytmika, och vid elektrolytrubbningar. Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan HALAVEN-behandling påbörjas och dessa elektrolyter bör övervakas regelbundet under behandling. Eribulin bör undvikas hos patienter med medfött långt QT-syndrom.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eribulin elimineras främst (upp till 70 %) via biliär utsöndring. Det är inte känt vilket transportprotein som är involverat i denna process. Eribulin är inte ett substrat av bröstcancerresistent transportprotein (BCRP), organiskt anjoniskt transportprotein (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), transportproteiner som är associerade med multiläkemedelsresistens (MRP2, MRP4) och proteiner som transporterar gallsalter (BSEP).

Inga läkemedelsinteraktioner förväntas med CYP3A4-hämmare och -inducerare. Exponeringen för eribulin (AUC och C_{max}) påverkades inte av ketokonazol, en CYP3A4- och P glykoprotein (Pgp)-hämmare, och rifampicin, en CYP3A4-inducerare.

Effekter av eribulin på farmakokinetiken för andra läkemedel

In vitro-data visar att eribulin är en svag hämmare av det viktiga läkemedelsmetaboliserande enzymet CYP3A4. Inga *in vivo*-data finns tillgängliga. Försiktighet och övervakning av biverkningar rekommenderas vid samtidig användning med substanser som har en snäv terapeutisk bredd och som huvudsakligen utsöndras via CYP3A4-medierad metabolism (t.ex. alfentanil, cyklosporin, ergotamin, fentanyl, pimozyd, kinidin, sirolimus och takrolimus).

Eribulin hämmar inte CYP-enzymerna CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1 i relevanta kliniska koncentrationer.

Eribulin hämmade inte BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 och OATP1B3-transportörmedierad aktivitet i relevanta kliniska koncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av eribulin i gravida kvinnor. Eribulin är embryotoxiskt, fetotoxiskt och teratogent hos råttor. HALAVEN ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast efter noggrant övervägande av moderns behov och risken för fostret.

Fertila kvinnor måste rekommenderas att undvika att bli gravida under tiden de eller deras manliga partner behandlas med HALAVEN och de måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till tre månader efter avslutad behandling.

Amning

Det är okänt om eribulin/metaboliter utsöndras i bröstmjölk eller i mjölk från djur. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas och därför får HALAVEN inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Testikulär toxicitet har observerats hos råtta och hund (se avsnitt 5.3). Manliga patienter bör rådfråga om konservering av sperma före behandlingen på grund av risken för irreversibel infertilitet till följd av behandling med HALAVEN.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

HALAVEN kan orsaka biverkningar såsom trötthet och yrsel, vilket kan leda till mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att köra bil eller använda maskiner om de känner sig trötta eller yra.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling med HALAVEN är benmärgssuppression som visar sig som neutropeni, leukopeni, anemi och trombocytopeni med infektioner som associeras med dessa tillstånd. Nydebuterad perifer neuropati eller försämring av befintlig perifer neuropati har också rapporterats. Gastrointestinala toxiciteter som visar sig som anorexi, illamående, kräkningar, diarré, obstipation och stomatit hör till de biverkningar som rapporterats. Andra biverkningar inkluderar utmattning, alopeci, förhöjda leverenzymvärden, sepsis och muskuloskeletal smärtsyndrom.

Biverkningslista i tabellform

Såvida inget annat har noterats visar tabellen incidensfrekvenserna för biverkningar som iaktogs hos patienter med bröstcancer och mjukdelssarkom som fick den rekommenderade dosen i fas 2-studier och fas 3-studier.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgruppering efter fallande frekvens. Där biverkningar av grad 3 och 4 förekom anges den faktiska totala frekvensen och frekvensen av biverkningar av grad 3 eller 4.

Klassificering av organsystem	Biverkningar – samtliga grader			
	Mycket vanliga (Frekvens %)	Vanliga (Frekvens %)	Mindre vanliga (Frekvens %)	Sällsynta eller ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Urinvägsinfektion (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumoni (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Oral candidiasis Oral herpes Övre luftvägsinfektion Nasofaryngit Rinit Herpes zoster	Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) ^a Neutropen sepsis (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Septisk chock (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	

Klassificering av organsystem	Biverkningar – samtliga grader			
	Mycket vanliga (Frekvens %)	Vanliga (Frekvens %)	Mindre vanliga (Frekvens %)	Sällsynta eller ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (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 neutropeni (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocytopeni (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Disseminerad intravaskulär koagulation ^b
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit (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		
Psykiska störningar		Insomni Depression		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Huvudvärk (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeusi Yrsel (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hypestesi Letargi Neurotoxicitet		
Ögon		Ökat tårflöde (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Konjunktivit		
Öron och balansorgan		Vertigo Tinnitus		
Hjärtat		Takykardi		
Blodkärl		Blodvallning Lungemboli (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Djup ventrombos	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a Hosta (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Orofaryngeal smärta Epistaxis Rinorré	Interstitiell lungsjukdom (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Magtarmkanalen	Illamående (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) ^d Obstipation (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d Diarré (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Kräkningar (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Buksmärta Stomatit (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Muntorrhet Dyspepsi (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Gastroesofagal refluxsjukdom Utspänd buk	Sårbildning i munnen Pankreatit	
Lever och gallvägar		Förhöjda värden av aspartataminotransferas (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d Förhöjda värden av alaninaminotransferas (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d Förhöjda värden av gammaglutamyltransferas (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hyperbilirubinemi (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicitet (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	

Klassificering av organsystem	Biverkningar – samtliga grader			
	Mycket vanliga (Frekvens %)	Vanliga (Frekvens %)	Mindre vanliga (Frekvens %)	Sällsynta eller ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Utslag (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Nagelförändringar Nattliga svettningar Torr hud Erytem Hyperhidros Palmar-plantar erytrodysese (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioödem	^{**} Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys ^b
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi och myalgi (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Ryggsmärta (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Smärta i extremiteter (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Skelettsmärta (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Muskelkramper (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Muskuloskeletala smärta Muskuloskeletala bröstsmärta Muskulär svaghet		
Njurar och urinvägar		Dysuri	Hematuri Proteinuri Njursvikt	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning/asteni (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pyrexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Slemhinneinflammation (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Perifert ödem Smärta Frossbrytningar Bröstsmärta Influensaliknande sjukdom		
Undersökningar	Minskad vikt (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Inkluderar händelser av grad 5

^b Från spontana rapporter

^c Inkluderar rekommenderade termer för perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, polyneuropati, parestesi, perifer sensorisk neuropati, perifer sensorimotorisk neuropati och demyeliniserande polyneuropati

^d Inga händelser av grad 4

* Sällsynta

** Ingen känd frekvens

Totalt sett var säkerhetsprofilerna likartade för patientpopulationerna med bröstcancer respektive mjukdelssarkom.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni

Den neutropeni som observerades var reversibel och inte kumulativ; den genomsnittliga tiden till nadirvärde var 13 dagar och den genomsnittliga tiden till återhämtning från svår neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) var 8 dagar.

Antal neutrofiler $< 0,5 \times 10^9/l$ som varade i mer än 7 dagar förekom hos 13 % av de bröstcancerpatienter som behandlades med eribulin i EMBRACE-studien.

Neutropeni rapporterades som en behandlingsframkallad biverkning (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) hos 151/404 (37,4 % för alla grader) i sarkompopulationen, jämfört med 902/1 559 (57,9 % för alla grader) i bröstcancerpopulationen. De kombinerade frekvenserna för grupperade

TEAE och avvikande neutrofilvärden i laboratorieprover var 307/404 (76,0 %) respektive 1 314/1 559 (84,3 %). Medianen för behandlingens varaktighet var 12,0 veckor för sarkompatienter och 15,9 veckor för bröstcancerpatienter.

Fatala fall av febril neutropeni, neutropen sepsis, sepsis och septisk chock har rapporterats. Av 1 963 patienter med bröstcancer och mjukdelssarkom som fick eribulin i den rekommenderade dosen i kliniska prövningar inträffade en fatal händelse av vardera neutropen sepsis (0,1 %) och febril neutropeni (0,1 %). Det förekom även 3 fatala händelser av sepsis (0,2 %) och en med septisk chock (0,1 %).

Svår neutropeni kan behandlas med G-CSF eller motsvarande enligt läkarens val i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 18 % respektive 13 % av eribulinbehandlade patienter fick G-CSF i de två fas 3-bröstcancerstudierna (studie 305 respektive 301). I fas 3-sarkomstudien (studie 309) fick 26 % av de eribulinbehandlade patienterna G-CSF.

Neutropeni ledde till avbrytande av behandlingen hos < 1 % av de patienter som fick eribulin.

Disseminerad intravaskulär koagulation

Fall av disseminerad intravaskulär koagulation har rapporterats, typiskt i samband med neutropeni och/eller sepsis.

Perifer neuropati

Hos de 1 559 bröstcancerpatienterna var perifer neuropati (3,4 %) den vanligaste biverkningen som ledde till avbrytande av behandlingen med eribulin. Mediantiden till perifer neuropati av grad 2 var 12,6 veckor (efter 4 cykler). Av de 404 sarkompatienterna avbröt 2 patienter behandlingen med eribulin beroende på perifer neuropati. Mediantiden fram till perifer neuropati av grad 2 var 18,4 veckor.

Utveckling av perifer neuropati av grad 3 eller 4 förekom hos 7,4 % av bröstcancerpatienterna och 3,5 % av sarkompatienterna. I kliniska prövningar var det lika vanligt att patienter med tidigare neuropati utvecklade nya eller förvärrade symtom som de som inte hade neuropati när de påbörjade studien.

Hos bröstcancerpatienter med tidigare perifer neuropati av grad 1 eller 2 var frekvensen av behandlingsrelaterad perifer neuropati av grad 3 14 %.

Hepatotoxicitet

Hos några patienter med normala/avvikande leverenzymmer före behandling med eribulin har förhöjda värden av leverenzymmer rapporterats vid initiering av behandling med eribulin. Dessa öknings tycks ha förekommit tidigt i behandlingen med eribulin i cykel 1–2 hos de flesta av patienterna, och även om de sannolikt ansågs vara en företeelse som avser leverns anpassning till eribulinbehandlingen och inte ett tecken på signifikant levertoxicitet hos de flesta patienterna, har även hepatotoxicitet rapporterats.

Särskilda populationer

Äldre population

Av de 1 559 bröstcancerpatienter som behandlades med den rekommenderade dosen av eribulin var 283 patienter (18,2 %) i åldern ≥ 65 år. Av de 404 sarkompatienterna var 90 patienter (22,3 %) som behandlades med eribulin ≥ 65 år. Säkerhetsprofilen för eribulin hos äldre patienter (≥ 65 år) var liknande den för patienter i åldern ≤ 65 år, förutom med avseende på asteni/utmattning som visade en ökande tendens med ålder. Inga dosjusteringar rekommenderas för den äldre populationen.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter med ALAT eller ASAT > 3 x ULN hade en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4. Även om det bara finns begränsade uppgifter har patienter med bilirubin $> 1,5$ x ULN också en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4 (se även avsnitt 4.2 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I ett fall med överdosering fick patienten oavsiktligt 7,6 mg eribulin (ca fyra gånger den planerade dosen) och utvecklade till följd av detta en överkänslighetsreaktion (grad 3) på dag 3 och neutropeni (grad 3) på dag 7. Båda dessa biverkningar försvann med understödande behandling.

Det finns ingen känd antidot mot överdosering av eribulin. I händelse av överdosering måste patienten övervakas noggrant. Behandling vid överdosering ska omfatta understödande medicinska åtgärder för att behandla de kliniska manifestationer som föreligger.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX41

Eribulinmesilat är en mikrotubulidynamikhämmare som tillhör halichondrinklassen av antineoplastiska medel. Det är en strukturellt förenklad syntetisk analog av halichondrin B, en naturlig produkt isolerad ur den marina svampen *Halichondria okadai*.

Eribulin inhiberar tillväxtfasen av mikrotubuli utan att påverka förkortningsfasen och isolerar tubulin i icke-produktiva aggregat. Eribulin utövar sina effekter via en tubulinbaserad antimitotisk mekanism som leder till blockering av cellcykelns G₂- och M-faser, rubbning av den mitotiska spindeln och slutligen apoptotisk celledöd efter förlängd och irreversibel blockering av mitosen.

Klinisk effekt

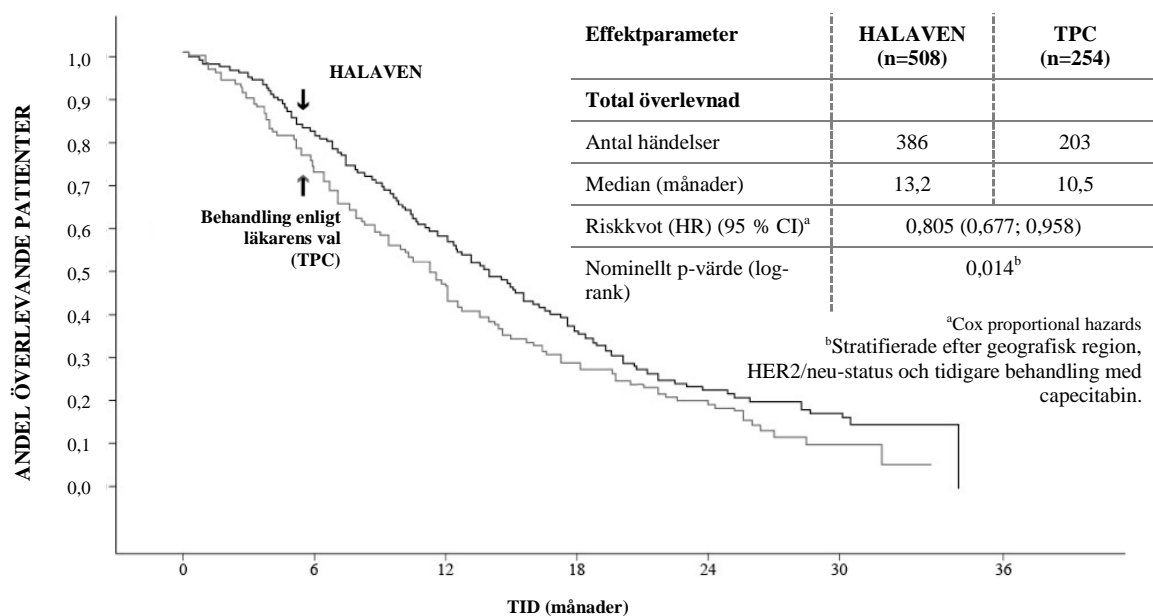
Bröstcancer

Effekten av HALAVEN vid bröstcancer stöds primärt av två randomiserade, komparativa fas 3-studier. De 762 patienterna i den pivotala fas 3-studien EMBRACE (studie 305) hade lokalt återkommande eller metastaserande bröstcancer och hade tidigare fått åtminstone två och maximalt fem kemoterapiregimer, som inkluderade ett antracyklin- och ett taxanpreparat (såvida inte kontraindicerat). En förutsättning var att patienterna skulle ha progredierat inom 6 månader efter den senaste kemoterapiregimen. Patienternas HER2-status var: 16,1 % positiva, 74,2 % negativa och 9,7 % okända, medan 18,9 % av patienterna var trippelnegativa. De randomiserades (2:1) till antingen HALAVEN eller behandling enligt läkarens val (TPC, treatment of physician's choice), som bestod av 97 % kemoterapi (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % capecitabin, 16 % taxan, 9 % antracyklin och 10 % annan kemoterapi) eller 3 % hormonbehandling.

Det primära resultatmålet i studien uppnåddes med ett resultat för total överlevnad (overall survival, OS) som var statistiskt signifikant bättre i eribulingruppen jämfört med TPC-gruppen i 55 % av händelserna.

Detta resultat bekräftades med en uppdaterad analys av total överlevnad som utfördes vid 77 % av händelserna.

Studie 305 – Uppdaterad total överlevnad (ITT-population)



		ANTAL PATIENTER I RISKZONEN						
		0	6	12	18	24	30	36
HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0	
TPC	254	178	106	61	26	5	0	

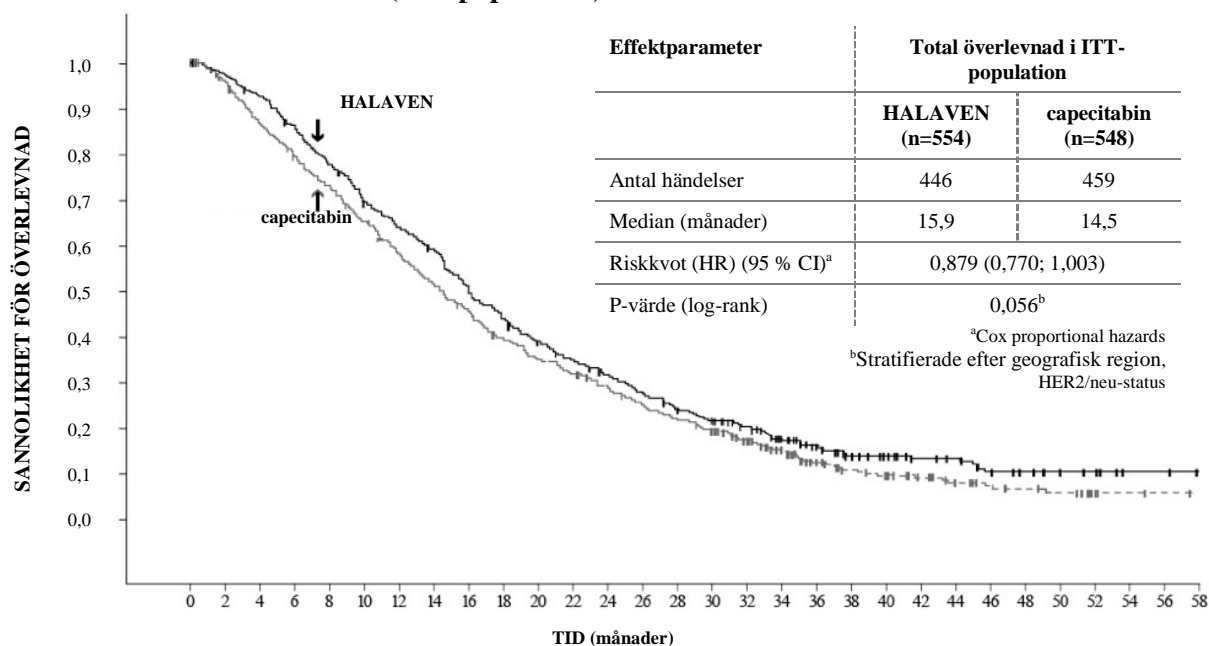
Vid oberoende granskning var medianvärdet för progressionsfri överlevnad (PFS) 3,7 månader för eribulin jämfört med 2,2 månader för TPC-armen (HR 0,865, 95 % CI: 0,714; 1,048, p=0,137). Hos utvärderingsbara patienter med respons var den objektiva responsfrekvensen enligt RECIST-kriterierna 12,2 % (95 % CI: 9,4 %; 15,5 %) vid oberoende granskning för eribulin-armen jämfört med 4,7 % (95 % CI: 2,3 %; 8,4 %) för TPC-armen.

Den positiva effekten på total överlevnad sågs i både de taxanrefraktära och de icke taxanrefraktära patientgrupperna. I den uppdaterade analysen av total överlevnad var riskkvoten för eribulin jämfört med TPC 0,90 (95 % CI: 0,71; 1,14) till fördel för eribulin för taxanrefraktära patienter och 0,73 (95 % CI: 0,56; 0,96) för icke taxanrefraktära patienter.

Den positiva effekten på total överlevnad sågs både i capecitabinaiva patientgrupper och i patientgrupper som tidigare behandlats med capecitabin. Den uppdaterade analysen av total överlevnad visade en överlevnadsfördel för eribulingruppen jämfört med TPC-gruppen både hos patienter som tidigare behandlats med capecitabin, med en riskkvot på 0,787 (95 % CI: 0,645; 0,961), och för de capecitabinaiva patienterna med en motsvarande riskkvot på 0,865 (95 % CI: 0,606; 1,233).

I den andra fas 3-studien av patienter med metastaserande bröstcancer i ett tidigare behandlingsstadium, studie 301, som var en öppen randomiserad studie på patienter (n=1 102) med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer undersöktes effekten av HALAVEN som enda läkemedel jämfört med capecitabin som enda läkemedel med avseende på total överlevnad och progressionsfri överlevnad som co-primära effektmått. Patienterna hade tidigare fått upp till tre kemoterapiregimer, inklusive både ett antracyklin- och ett taxanpreparat och maximalt två för avancerad sjukdom, där procentandelen som hade fått 0, 1 eller 2 tidigare kemoterapibehandlingar för metastaserande bröstcancer var 20,0 %, 52,0 % respektive 27,2 %. Patienternas HER2-status var: 15,3 % positiva, 68,5 % negativa och 16,2 % okända, medan 25,8 % av patienterna var trippelnegativa.

Studie 301 – Total överlevnad (ITT-population)



ANTAL PATIENTER I RISKZONEN

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

Progressionsfri överlevnad bedömd genom oberoende granskning var likartad mellan eribulin och capecitabin med medianvärden på 4,1 månader jämfört med 4,2 månader (HR 1,08; [95 % CI: 0,932; 1,250]). Objektiv responsfrekvens enligt oberoende granskning var också likartad mellan eribulin och capecitabin; 11,0 % (95 % CI: 8,5; 13,9) i eribulingruppen och 11,5 % (95 % CI: 8,9; 14,5) i capecitabingruppen.

Den totala överlevnaden för HER2-negativa och HER2-positiva patienter i eribulingruppen och kontrollgruppen i studie 305 och studie 301 visas nedan:

Effektparameter	Studie 305 – Uppdaterad total överlevnad i ITT-populationen			
	HER2-negativa		HER2-positiva	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Antal händelser	285	151	66	37
Median, månader	13,4	10,5	11,8	8,9
Riskkvot (HR) (95 % CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-värde (log-rank)	0,106		0,015	

Effektparameter	Studie 301 – Total överlevnad i ITT-populationen			
	HER2-negativa		HER2-positiva	
	HALAVEN (n = 375)	capecitabin (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	capecitabin (n = 83)
Antal händelser	296	316	73	73
Median, månader	15,9	13,5	14,3	17,1
Riskkvot (HR) (95 % CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-värde (log-rank)	0,030		0,837	

Observera: Samtidig anti-HER2-behandling inkluderades inte i studie 305 och studie 301.

Liposarkom

Vid liposarkom stöds effekten av eribulin av den pivotala fas 3-sarkomstudien (studie 309). Patienterna i denna studie (n=452) hade lokalt återkommande, inoperabelt och/eller metastaserande mjukdelssarkom av en av två subtyper – leiomyosarkom eller liposarkom. Patienterna hade fått minst två tidigare kemoterapiregimer, av vilka en måste ha varit en antracyklin (såvida inte detta var kontraindicerat).

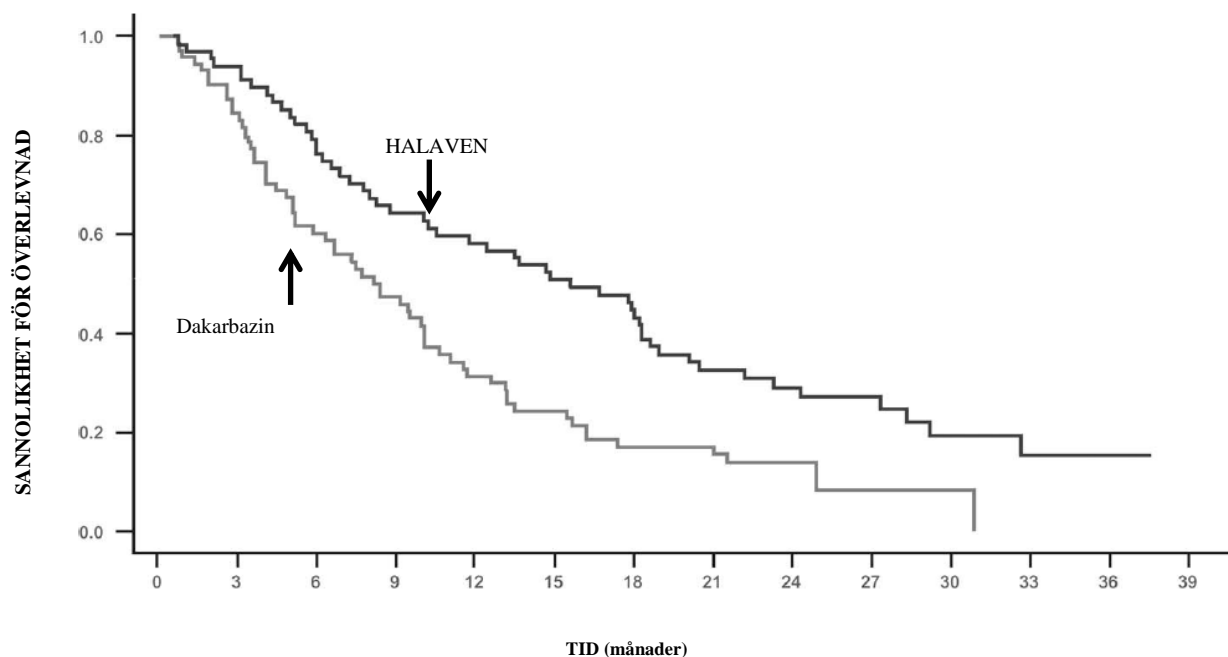
Patienterna måste ha progredierat inom 6 månader efter sin sista kemoterapiregim. De randomiserades 1:1 till att få antingen eribulin 1,23 mg/m² på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel eller dakarbazin 850 mg/m², 1 000 mg/m² eller 1 200 mg/m² (dosen bestämdes av prövaren före randomisering), med 21 dagars mellanrum.

I studie 309 sågs en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad (OS) hos patienter som randomiserats till eribulinarmen jämfört med kontrollarmen. Detta översattes till en förbättring på 2 månader av median-OS (13,5 månader för eribulinbehandlade patienter mot 11,5 månader för dakarbazinbehandlade patienter). Det fanns ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad eller total svarsfrekvens mellan behandlingsarmarna i den totala populationen.

Behandlingseffekter av eribulin begränsades till patienter med liposarkom (45 % dedifferentierade, 37 % myxoida/rundcelliga och 18 % pleomorfa i studie 309) baserat på i förväg planerade subgruppsanalyser av OS och PFS. Det fanns ingen skillnad i effekt mellan eribulin och dakarbazin hos patienter med avancerat eller metastaserande leiomyosarkom.

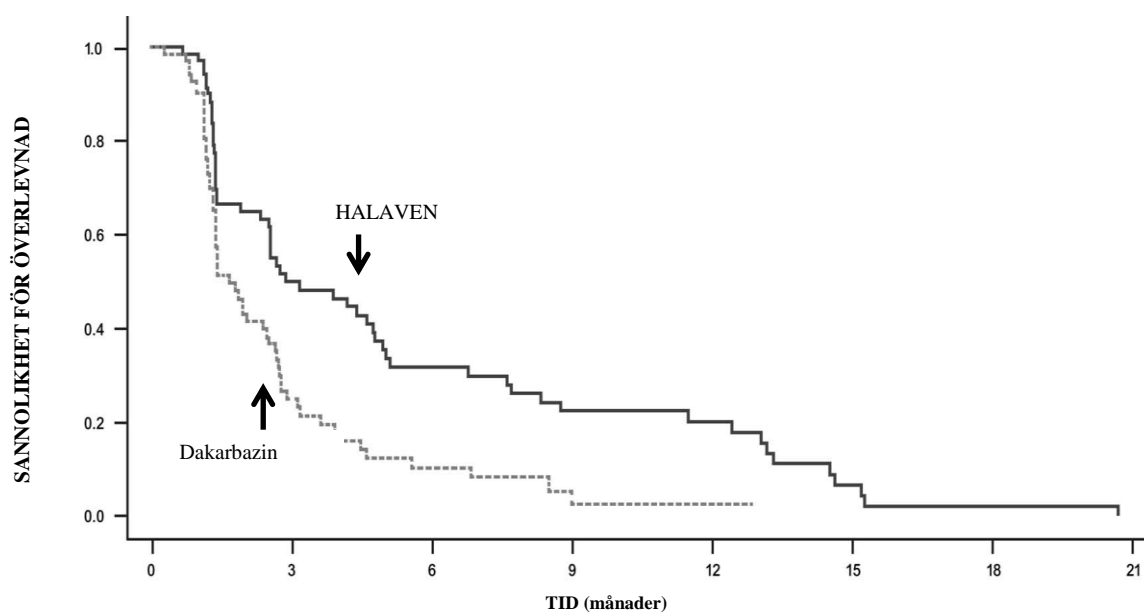
	Studie 309 Liposarkom-subgrupp		Studie 309 Leiomyosarkom-subgrupp		Studie 309 ITT-population	
	HALAVEN (n=71)	Dakarbazin (n=72)	HALAVEN (n=157)	Dakarbazin (n=152)	HALAVEN (n=228)	Dakarbazin (n=224)
Total överlevnad						
Antal händelser	52	63	124	118	176	181
Median, månader	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Risikkvot (HR) (95 % CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominellt p-värde	0,0006		0,5730		0,0169	
Progressionsfri överlevnad						
Antal händelser	57	59	140	129	197	188
Median, månader	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Risikkvot (HR) (95 % CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominellt p-värde	0,0015		0,5848		0,2287	

Studie 309 – Total överlevnad i liposarkomsgruppen



	ANTAL PATIENTER I RISKZONEN:														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	
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 – Progressionsfri överlevnad i liposarkomsgruppen



	ANTAL PATIENTER I RISKZONEN:								
	0	3	6	9	12	15	18	21	
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0	
Dakarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0	

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för eribulin för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för HALAVEN för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av mjukdelssarkom av typen rabdomyosarkom och icke-rabdomyosarkom. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Farmakokinetiken för eribulin karakteriseras av en snabb distributionsfas följt av en förlängd eliminationsfas, med en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 40 timmar. Det har en stor distributionsvolym (medelvärdesintervall 43 till 114 l/m²).

Eribulin binds svagt till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen för eribulin (100–1 000 ng/ml) varierade mellan 49 % och 65 % i humanplasma.

Metabolism

Oförändrat eribulin var den huvudsakliga cirkulerande komponenten i plasma till följd av administrering av ¹⁴C-eribulin till patienter. Metabolitkoncentrationerna motsvarade < 0,6 % av modersubstansen, vilket bekräftar att det inte finns några huvudmetaboliter av eribulin hos människa.

Eliminering

Eribulin har ett lågt clearance (medelvärdesintervall 1,16 till 2,42 l/h/m²). Ingen signifikant ackumulering av eribulin observeras vid veckovis behandling. De farmakokinetiska egenskaperna är inte dos- eller tidsberoende i dosintervallet 0,22 till 3,53 mg/m² eribulin.

Eribulin elimineras främst via biliär utsöndring. Det är för närvarande inte känt vilket transportprotein som är involverat i utsöndringen. Prekliniska studier in vitro tyder på att eribulin transporteras via Pgp. Det har dock visat sig att kliniskt relevanta koncentrationer av eribulin inte är en Pgp-hämmare in vitro. Dessutom har samtidig administrering in vitro av ketokonazol, en Pgp-hämmare, ingen effekt på exponeringen för eribulin (AUC och C_{max}). Studier in vitro har också påvisat att eribulin inte är ett substrat för OCT1.

Efter administrering av ¹⁴C-eribulin till patienter eliminerades ca 82 % av dosen i feces och 9 % i urin, vilket tyder på att renalt clearance inte är någon viktig eliminationsväg för eribulin.

Oförändrat eribulin utgjorde den största delen av den totala radioaktiviteten i feces och urin.

Leverinsufficiens

I en studie utvärderades farmakokinetiken för eribulin hos patienter med lätt (Child-Pugh A, n = 7) och måttlig (Child-Pugh B, n = 4) leverinsufficiens på grund av levermetastaser. Jämfört med patienter med normal leverfunktion (n = 6) ökade exponeringen för eribulin 1,8-faldigt och trefaldigt hos patienter med lätt respektive måttlig leverinsufficiens. Administrering av HALAVEN i en dos om 0,97 mg/m² till patienter med lätt leverinsufficiens och 0,62 mg/m² till patienter med måttlig leverinsufficiens ledde till en något högre exponering än efter 1,23 mg/m² till patienter med normal leverfunktion. HALAVEN har inte studerats hos patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh C). Det saknas studier av patienter med leverinsufficiens på grund av cirros. Se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer.

Njurinsufficiens

Exponeringen av eribulin har visats öka hos vissa patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens, med stor variation mellan olika studerade patienter. Farmakokinetiken för eribulin har utvärderats i en fas I-studie på patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance: ≥ 80 ml/min; n=6), måttlig

njurinsufficiens (30-50 ml/min; n=7) eller svår njurinsufficiens (15-<30 ml/min; n=6). Kreatininclearance uppskattades med hjälp av Cockcroft-Gaults formel. En 1,5 gånger högre (90 % CI: 0,9-2,5) dosnormaliserad AUC_(0-inf) observerades hos patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens. Se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eribulin var inte mutagent *in vitro* i test för bakteriell återmutation (Ames test). Eribulin var positivt i muslymfomtest och klastogent *in vivo* i mikrokärntest på råttor.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med eribulin.

Fertilitetsstudier har inte utförts med eribulin, men baserat på icke-kliniska fynd i studier med upprepade doser där testikeltoxicitet observerades hos både råttor (hypocellularitet i sädesepitelet med hypospermi/aspermi) och hundar, kan manlig fertilitet nedsättas av behandling med eribulin. I en studie av embryofetal utveckling på råttor bekräftades utvecklingstoxikologisk och teratogen potential av eribulin. Dräktiga råttor behandlades med eribulinmesilat motsvarande 0,009; 0,027; 0,088 och 0,133 mg/kg eribulin på gestationsdag 8, 10 och 12. En dosrelaterad ökning av antalet fetala resorptioner och minskad fostervikt observerades vid doser \geq 0,088 mg/kg och en ökad incidens av missbildningar (avsaknad av underkäke, tunga, magsäck och mjälte) registrerades vid dosen 0,133 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för justering av pH-värdet)
Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

4 år

Hållbarhet under användning

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart, såvida inte öppningssättet utesluter risk för mikrobiologisk kontaminering. Om det inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren.

Om HALAVEN inte används omedelbart ska den utspädda lösningen i en spruta normalt inte förvaras längre än 4 timmar vid 25 °C i normal rumsbelysning, eller 24 timmar vid 2 °C–8 °C.

Utspädda lösningar av HALAVEN (0,018 mg/ml till 0,18 mg/ml eribulin i natriumklorid 9 mg/ml [0,9 %]) injektionsvätska, lösning ska inte förvaras längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, om inte utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml injektionsflaska av glas typ I med teflonöverdragen butylgummipropp och aluminiumförsegling med snäpplock innehållande 2 ml lösning.

5 ml injektionsflaska av glas typ I med teflonöverdragen butylgummipropp och aluminiumförsegling med snäpplock innehållande 3 ml lösning.

Förpackningsstorlekar är kartonger med 1 eller 6 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

HALAVEN är ett cytotoxiskt anticancermedel och, liksom med andra toxiska föreningar, ska försiktighet iakttas vid hantering. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas. Om lösningen kommer i kontakt med huden ska huden omedelbart tvättas grundligt med tvål och vatten. Om lösningen kommer i kontakt med slemhinnor ska slemhinnorna spolas ordentligt med vatten. HALAVEN ska endast beredas och administreras av personal som är utbildad i hantering av cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera HALAVEN.

HALAVEN kan spädas med aseptisk teknik i upp till 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Efter administrering rekommenderas det att den intravenösa infarten spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela dosen administreras. Det får inte blandas med andra läkemedel och ska inte spädas i 5 % glukoslösning för infusion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/678/001-004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 mars 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 19 november 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP), som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Ytterkartong injektionsflaska 2 ml****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

HALAVEN 0,44 mg/ml injektionsvätska, lösning
eribulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 2 ml injektionsflaska innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,88 mg eribulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vattenfri etanol, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 2 ml
6 injektionsflaskor med 2 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOTOXISKT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/678/001 1 injektionsflaska
EU/1/11/678/002 6 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

**Injektionsflaska
2 ml**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Innehåller 0,88 mg eribulin i 2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong injektionsflaska 3 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN

HALAVEN 0,44 mg/ml injektionsvätska, lösning
eribulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 3 ml injektionsflaska innehåller eribulinmesilat motsvarande 1,32 mg eribulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vattenfri etanol, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 3 ml
6 injektionsflaskor med 3 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOTOXISKT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/678/003 1 injektionsflaska
EU/1/11/678/004 6 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska
3 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Innehåller 1,32 mg eribulin i 3 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

HALAVEN 0,44 mg/ml injektionsvätska, lösning eribulin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad HALAVEN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder HALAVEN
3. Hur du använder HALAVEN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur HALAVEN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad HALAVEN är och vad det används för

HALAVEN innehåller den aktiva substansen eribulin och är ett läkemedel mot cancer som verkar genom att förhindra växt och spridning av cancerceller.

HALAVEN används för vuxna för att behandla lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer (bröstcancer som har spridits utanför den ursprungliga tumören) när åtminstone en annan behandling har provats men förlorat sin effekt.

HALAVEN används också för vuxna som har avancerat eller metastaserande liposarkom (en typ av cancer som uppstår i fettvävnad) när andra behandlingar har provats men förlorat sin effekt.

2. Vad du behöver veta innan du använder HALAVEN

Använd inte HALAVEN:

- om du är allergisk mot eribulinmesilat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder HALAVEN:

- om du har leverproblem
- om du har feber eller en infektion
- om du får domningar, pinnningar, stickningar, känslighet för beröring eller muskelsvaghet
- om du har en hjärtåkomma

Om något av ovanstående gäller dig ska du kontakta läkare, eftersom behandlingen kan behöva avbrytas eller dosen minskas.

Barn och ungdomar

HALAVEN rekommenderas inte för barn under 18 år med sarkom eftersom det fortfarande är okänt hur läkemedlet verkar i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och HALAVEN

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

HALAVEN kan orsaka allvarliga fosterskador och bör inte användas om du är gravid annat än om det är absolut nödvändigt, och då efter ett noggrant övervägande av riskerna för dig och ditt barn. Det kan också orsaka bestående framtida fertilitetsproblem hos män som tar läkemedlet och de bör därför diskutera detta med sin läkare innan de påbörjar behandlingen. Kvinnor i fertil ålder bör använda en effektiv preventivmetod under och upp till tre månader efter avslutad behandling med HALAVEN.

HALAVEN får inte användas under amning på grund av den eventuella risken för barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

HALAVEN kan orsaka biverkningar såsom trötthet (mycket vanligt) och yrsel (vanligt). Kör inte bil och använd inte maskiner om du känner dig trött eller yr.

HALAVEN innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per injektionsflaska.

3. Hur du använder HALAVEN

HALAVEN ges av en läkare eller sjuksköterska som en injektion i ett blodkärl under 2 till 5 minuter. Den dos du får baseras på din kroppsytta (uttryckt i kvadratmeter, eller m^2), som beräknas från din längd och vikt. Vanlig dos av HALAVEN är $1,23 \text{ mg}/m^2$, men den kan behöva justeras av läkaren med utgångspunkt från dina blodprovresultat eller andra faktorer. Det rekommenderas att en saltlösning spolas in i venen efter injektionen med HALAVEN för att säkerställa att du fått hela dosen.

Hur ofta ska du behandlas med HALAVEN?

HALAVEN ges oftast dag 1 och 8 i varje 21-dagarscykel. Läkaren avgör hur många behandlingscykler du kommer att behöva. Beroende på dina blodprovresultat kan läkaren behöva skjuta upp behandlingen tills blodproverna åter visar normala värden. Läkaren kan då även besluta om att sänka dosen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta använda HALAVEN och sök omedelbart läkarvård om du får något av följande allvarliga symtom:

- feber med hjärtrusning, snabb, ytlig andning, kall, blek, klibbig eller flammig hud och/eller förvirring. Detta kan vara tecken på ett tillstånd som kallas blodförgiftning – en svår och allvarlig reaktion på en infektion. Blodförgiftning är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) och kan vara livshotande och leda till döden.
- svårigheter att andas eller svullnad av ansiktet, munnen, tungan eller halsen. Detta kan vara tecken på en mindre vanlig allergisk reaktion (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).
- allvarliga hudutslag med blåsbildning på huden, i munnen, i ögonen och på könsorganen. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd som kallas Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys. Frekvensen för detta tillstånd är inte känd men det kan vara livshotande.

Andra biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) är:

- minskat antal vita blodkroppar eller röda blodkroppar
- trötthet eller svaghet
- illamående, kräkningar, förstoppning, diarré
- domningar, pinnningar eller stickningar
- feber
- förlorad aptit, viktninskning
- andningssvårigheter, hosta
- smärta i leder, muskler och rygg
- huvudvärk
- håravfall

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är:

- minskat antal blodplättar (som kan leda till blåmärken och om du skär eller skadar dig kan det ta längre tid än vanligt för blödningsen att sluta)
- infektion med feber, lunginflammation, frossbrytningar
- snabb hjärtfrekvens, vallningar
- svindel, yrsel
- ökad tårproduktion, konjunktivit (rodnad och ömhet i ögonvitan), näsblödning
- uttorkning, muntorrhet, munherpes, muntorsk, magbesvär, halsbränna, buksmärta eller svullnad i buken
- svullnad i mjukdelar, smärtor (särskilt smärta i bröstet, ryggen och skelettet), muskelkramper eller muskelsvaghet
- infektioner i munnen, luftvägarna och urinvägarna, smärta vid urinering
- öm strupe, öm eller rinnande näsa, influensa-liknande symtom, halsont
- avvikande leverfunktionsvärden, ändrade nivåer av socker, bilirubin, fosfater, kalium eller magnesium i blodet
- sömnlöshet, depression, ändrad smakupplevelse
- utslag, klåda, nagelproblem, torr eller röd hud
- överdriven svettning (inklusive nattsvettningar)
- ringningar i öronen
- blodproppar i lungorna
- bältros
- svullnad i huden och domnade händer och fötter

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) är:

- blodproppar
- avvikande leverfunktionsvärden (hepatotoxicitet)
- njursvikt, blod eller protein i urinen
- utbredd lunginflammation som kan ge ärrbildning
- inflammation i bukspottkörteln
- munsår

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare) är:

- en allvarlig blodproppssjukdom som leder till utbredd bildning av blodproppar och inre blödnings

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella](#)

rapporteringsystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur HALAVEN ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är eribulin. Varje 2 ml injektionsflaska innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,88 mg eribulin. Varje 3 ml injektionsflaska innehåller eribulinmesilat motsvarande 1,32 mg eribulin.
- Övriga innehållsämnen är etanol, vatten för injektioner samt eventuellt saltsyra och natriumhydroxid i mycket små mängder.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

HALAVEN är en klar och färglös vattenaktig injektionsvätska, lösning som tillhandahålls i injektionsflaskor av glas som innehåller 2 ml eller 3 ml lösning. Varje kartong innehåller antingen 1 eller 6 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

+44 (0) 845 676 1400

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

PharmaSwiss EOOD
Тел: + 359 2 895 21 10

Lietuva

UAB „PharmaSwiss”
Tel: + 370 5 2790 762

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel. +372 682 7400

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Magyarország

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

Malta

Associated Drug Company Ltd.
Tel: + 356 22778000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Valeant 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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för eribulin är CHMP:s slutsatser följande:

Under en kumulativ granskning av händelser med allvarliga hudreaktioner identifierades tre fall av Stevens-Johnsons syndrom där ett orsakssamband bedömdes som åtminstone möjligt, inklusive två rapporter med rimlig tid till utbrott och biopsiverifikation. Alla tre fallen omfattade samtidiga läkemedelsbehandlingar som listar Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys som biverkningar i produktresumén. I betraktande av omständigheterna ansågs det emellertid vara mindre sannolikt att dessa läkemedel hade orsakat biverkningarna. Baserat på de tre fallen av Stevens-Johnsons syndrom och de potentiellt livshotande och allvarliga konsekvenserna av händelsen med Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys rekommenderas en uppdatering av avsnitt 4.8 i produktresumén.

Med anledning av data som presenterats i den granskade periodiska säkerhetsrapporten ansåg PRAC därför att ändringarna av produktinformationen för läkemedel som innehåller eribulin var befogade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för eribulin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller eribulin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.