



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält Eribulinmesilat entsprechend 0,44 mg Eribulin.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

HALAVEN darf nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der fachgerechten Anwendung von Krebstherapien verschrieben werden. Die Behandlung darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Angehörigen eines Gesundheitsberufes erfolgen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m², die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte.

Zur Beachtung:

In der EU bezieht sich die empfohlene Dosis auf die Base des wirksamen Bestandteils Eribulin. Die Berechnung der einem Patienten zu verabreichenden individuellen Dosis muss sich auf die Stärke der gebrauchsfertigen Lösung beziehen, die 0,44 mg/ml Eribulin enthält, und auf die Dosisempfehlung von 1,23 mg/m². Die weiter unten aufgeführten Empfehlungen für die Reduktion der Dosis beziehen sich ebenfalls auf die zu verabreichende Dosis Eribulin basierend auf der Stärke der gebrauchsfertigen Lösung.

In den zulassungsrelevanten Studien, den entsprechenden Publikationen und in einigen anderen Regionen, wie z.B. in den USA und in der Schweiz, bezieht sich die

Empfehlungen für Dosisreduktionen

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

empfohlene Dosis auf das Salz (Eribulinmesilat).

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

Dosisverzögerungen während der Behandlung

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

- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 1 × 10⁹/l
- Thrombozyten < 75 × 10⁹/l
- Nicht-hämatologische Toxizitäten 3. oder 4. Grades

Dosisreduktion während der Behandlung

Die oben stehende Tabelle enthält Empfehlungen für Dosisreduktionen bei der Weiterbehandlung.

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion auf Grund von Metastasen

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

Eingeschränkte Leberfunktion aufgrund von Zirrhose

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei manchen Patienten mit mittelschwer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatininclearance < 50 ml/min) kann die Eribulinexposition erhöht und daher eine Dosisreduktion erforderlich sein. Bei allen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird zur Vorsicht und zu einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung geraten (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Brustkrebs keinen relevanten Nutzen von HALAVEN bei Kindern und Jugendlichen.

Es gibt im Anwendungsgebiet Weichteilsarkom keinen relevanten Nutzen von HALAVEN bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

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

formationen zur Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologie

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

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

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

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

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

Periphere Neuropathie

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

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

QT-Verlängerung

In einer unkontrollierten, offenen EKG Studie an 26 Patienten wurde eine QT-Verlängerung an Tag 8 beobachtet, welche unabhängig von der Eribulinkonzentration auftrat; während an Tag 1 keine QT-Verlängerung zu verzeichnen war. Ein EKG Monitoring wird empfohlen bei Therapie von

Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie oder gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, inklusive Antiarrhythmika Klasse Ia und III sowie Elektrolytstörungen. Eine Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Einleitung einer Therapie mit Eribulin korrigiert und diese Elektrolyte sollten während der Therapie regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom sollte eine Behandlung mit Eribulin vermieden werden.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eribulin wird vorwiegend (bis zu 70%) über die Galle ausgeschieden. Es ist bisher nicht bekannt, welches Transportprotein an diesem Prozess beteiligt ist. Eribulin ist kein Substrat von Transportern wie BCRP (Brustkrebsresistenzprotein), organischen Anionentransportern (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), MRP2 und MRP4 (Multidrug-Resistenzproteine) oder BSEP (Gallensalz-Exportpumpe).

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

Wirkungen von Eribulin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eribulin bei Schwangeren vor. Bei Ratten zeigte Eribulin embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkungen. HALAVEN sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn

es nicht unbedingt notwendig ist, und dann nur nach einer sorgfältigen Abwägung der Erfordernisse für die Mutter und des Risikos für den Feten.

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie eine Schwangerschaft vermeiden müssen, während sie mit HALAVEN behandelt werden, und dass sie während der Behandlung mit HALAVEN sowie für 7 Monate nach der Behandlung eine hoch wirksame Verhütungsmethode anwenden müssen.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, dass sie kein Kind zeugen dürfen, während sie mit HALAVEN behandelt werden, und dass sie während der Behandlung mit HALAVEN sowie für 4 Monate nach der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden müssen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eribulin/Metabolite beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden und daher darf HALAVEN während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Sofern nicht anderweitig angegeben, zeigt die Tabelle auf Seite 3 die Inzidenzraten



der Nebenwirkungen, die bei im Rahmen von Phase-2- und Phase-3-Studien mit der empfohlenen Dosis behandelten Brustkrebspatientinnen und Patienten mit Weichteilsarkom festgestellt wurden.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß folgender Klassifikation angegeben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Die beobachteten Neutropenien waren reversibel und nicht kumulativ. Der mittlere Zeitraum bis zum Nadir betrug 13 Tage und der mittlere Zeitraum bis zur Erholung von einer schweren Neutropenie (< 0,5 × 10⁹/l) 8 Tage.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen – alle Grade			
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	Gelegentlich (Häufigkeit in %)	Selten oder nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Harnwegsinfektionen (8,5 %) (Grad (G) 3/4: 0,7 %) Pneumonie (1,6 %) (G 3/4: 1,0 %) Orale Candidiasis Lippenherpes Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis Rhinitis Herpes zoster	Sepsis (0,5 %) (G 3/4: 0,5 %)ª Neutropenische Sepsis (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %)ª Septischer Schock (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %)ª	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (53,6 %) (G 3/4: 46,0 %) Leukopenie (27,9 %) (G 3/4: 17,0 %) Anämie (21,8 %) (G 3/4: 3,0 %)	Lymphopenie (5,7 %) (G 3/4: 2,1 %) Febrile Neutropenie (4,5 %) (G 3/4: 4,4 %)ª Thrombozytopenie (4,2 %) (G 3/4: 0,7 %)		Disseminierte intravasale Koagulopathie ^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitminderung (22,5 %) (G 3/4: 0,7 %)ª	Hypokaliämie (6,8 %) (G 3/4: 2,0 %) Hypomagnesiämie (2,8 %) (G 3/4: 0,3 %) Dehydratation (2,8 %) (G 3/4: 0,5 %)ª Hyperglykämie Hypophosphatämie Hypokalzämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie ^c (35,9 %) (G 3/4: 7,3 %) Kopfschmerzen (17,5 %) (G 3/4: 0,7 %)	Dysgeusie Schwindel (9,0 %) (G 3/4: 0,4 %)ª Hypoaesthesie Lethargie Neurotoxizität		
Augenerkrankungen		Verstärkter Tränenfluss (5,8 %) (G 3/4: 0,1 %)ª Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo Tinnitus		
Herzerkrankungen		Tachykardie		
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen Pulmonalembolie (1,3 %) (G 3/4: 1,1 %)ª	Tiefe Venenthrombose	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (15,2 %)ª (G 3/4: 3,5 %)ª Husten (15,0 %) (G 3/4: 0,5 %)ª	Oropharyngeale Schmerzen Epistaxis Rhinorrhoe	Interstitielle Lungenerkrankung (0,2 %) (G 3/4: 0,1 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (35,7 %) (G 3/4: 1,1 %)ª Verstopfung (22,3 %) (G 3/4: 0,7 %)ª Diarrhoe (18,7 %) (G 3/4: 0,8 %) Erbrechen (18,1 %) (G 3/4: 1,0 %)	Bauchschmerzen Stomatitis (11,1 %) (G 3/4: 1,0 %)ª Mundtrockenheit Dyspepsie (6,5 %) (G 3/4: 0,3 %)ª Gastroösophageale Refluxkrankheit Aufgeblähtes Abdomen	Mundschleimhautgeschwüre Pankreatitis	



Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen – alle Grade			
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	Gelegentlich (Häufigkeit in %)	Selten oder nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		Aspartataminotransferase erhöht (7,7 %) (G 3/4: 1,4 %) ^d Alaninaminotransferase erhöht (7,6 %) (G 3/4: 1,9 %) ^d Gamma-glutamyltransferase erhöht (1,7 %) (G 3/4: 0,9 %) ^d Hyperbilirubinämie (1,4 %) (G 3/4: 0,4 %)	Hepatotoxizität (0,8 %) (G 3/4: 0,6 %)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	Hautausschlag (4,9 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d Pruritus (3,9 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d Nagelerkrankungen Nächtliche Schweißausbrüche Trockene Haut Erythem Hyperhidrose Palmar-plantare Erythrody- ästhesie (1,0 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d	Angioödem	**Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie und Myalgie (20,4 %) (G 3/4: 1,0 %) ^d Rückenschmerzen (12,8 %) (G 3/4: 1,5 %) ^d Schmerzen in den Extremitäten (10,0 %) (G 3/4: 0,7 %) ^d	Knochenschmerzen (6,7 %) (G 3/4: 1,2 %) ^d Muskelkrämpfe (5,3 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d Muskuloskeletale Schmerzen Muskuloskeletale Brustschmerzen Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie	Hämaturie Proteinurie Nierenversagen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue/Asthenie (53,2 %) (G 3/4: 7,7 %) ^d Pyrexie (21,8 %) (G 3/4: 0,7 %) ^d	Schleimhautentzündung (6,4 %) (G 3/4: 0,9 %) ^d Peripheres Ödem Schmerzen Schüttelfrost Brustschmerzen Grippeähnlicher Zustand		
Untersuchungen	Gewichtsabnahme (11,4 %) (G 3/4: 0,4 %) ^d			

^a Beinhaltet Ereignisse von Grad 5

^b Aus spontanen Meldungen

^c Beinhaltet bevorzugte Begriffe für periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, Polyneuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, periphere sensorimotorische Neuropathie und demyelinisierende Polyneuropathie

^d Keine Ereignisse von Grad 4

* Selten

** Häufigkeit nicht bekannt

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

Über Neutropenie als ein unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (TEAE, Treatment Emergent Adverse Event) wurde bei 151/404 Patienten (37,4 % für alle Grade) in der Sarkom-Population im Vergleich zu 902/1559 Patientinnen (57,9 % für alle Grade) in der Brustkrebs-Population berichtet. Die zusammengefasste Häufigkeit der TEAE und abnormalen Laborwerte für Neutrophile in beiden Gruppen betrug 307/404 (76,0 %) bzw. 1314/1559 (84,3 %). Die mediane Dauer der Behandlung betrug 12,0 Wochen für Sarkom-Patienten und 15,9 Wochen für Brustkrebspatientinnen.

Es liegen Berichte über Fälle von febriler Neutropenie, neutropenischer Sepsis, Sep-

sis und septischem Schock mit tödlichem Verlauf vor. Unter den 1963 Patienten, die entweder an einem Weichteilsarkom oder an Brustkrebs erkrankt waren und Eribulin in der empfohlenen Dosis im Rahmen von klinischen Studien erhielten, wurde je ein Ereignis von neutropenischer Sepsis (0,1 %) und febriler Neutropenie (0,1 %) mit jeweils tödlichem Verlauf verzeichnet. Darüber hinaus traten 3 Ereignisse von Sepsis (0,2 %) und ein septischer Schock (0,1 %) auf, die einen tödlichen Verlauf nahmen.

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

Von den in den zwei Phase-3-Studien zu Brustkrebs (Studie 305 bzw. 301) mit Eribulin behandelten Patientinnen erhielten 18 % bzw. 13 % G-CSF. In der Phase-3-Studie zum Sarkom (Studie 309) erhielten

26 % der mit Eribulin behandelten Patienten G-CSF.

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

Disseminierte intravasale Koagulopathie

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

Periphere Neuropathie

Bei den 1559 Brustkrebspatientinnen war eine periphere Neuropathie die häufigste Nebenwirkung (3,4 %), die zu einem Abbruch der Eribulinbehandlung führte. Der mediane Zeitraum bis zur Entstehung einer peripheren Neuropathie 2. Grades betrug 12,6 Wochen (nach 4 Zyklen). Von den 404 Sarkom-Patienten brachen 2 die Eribulin-Behandlung wegen peripherer Neuropathie ab. Der mediane Zeitraum bis zur Entste-



hung einer peripheren Neuropathie 2. Grades betrug 18,4 Wochen.

Bei 7,4% der Brustkrebspatientinnen und bei 3,5% der Sarkom-Patienten kam es zur Entstehung einer peripheren Neuropathie 3. oder 4. Grades. In klinischen Prüfungen war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bestehender Symptome bei Patienten mit vorbestehender Neuropathie ebenso hoch, wie bei Patienten, die ohne diese Erkrankung in die Studie aufgenommen wurden.

Bei Brustkrebspatientinnen mit einer vorbestehenden peripheren Neuropathie 1. oder 2. Grades lag die Häufigkeit von während der Behandlung auftretenden peripheren Neuropathien 3. Grades bei 14%.

Hepatotoxizität

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 1559 Brustkrebspatientinnen, die mit der empfohlenen Eribulin-Dosis behandelt wurden, waren 283 (18,2%) ≥ 65 Jahre alt. In der 404 Patienten umfassenden Sarkom-Population waren 90 der mit Eribulin behandelten Patienten (22,3%) ≥ 65 Jahre alt. Das Sicherheitsprofil von Eribulin bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) war ähnlich wie das von Patienten ≤ 65 Jahre, mit Ausnahme von Asthenie/Fatigue, die mit steigendem Alter eine zunehmende Tendenz zeigten. Für ältere Patienten werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Es wurden drei offene Studien, die Studien 113, 213 und 223, an pädiatrischen Patienten mit refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren und Lymphomen, jedoch unter Ausschluss von ZNS-Tumoren, durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit der Eribulin-Monotherapie wurde bei 43 pädiatrischen Patienten untersucht, die bis zu 1,58 mg/m² an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus erhielten (Studien 113 und 223). Die Sicherheit von Eribulin in Kombination mit Irinotecan wurde zudem bei 40 pädiatrischen Patienten unter-

sucht, die Eribulin 1,23 mg/m² an Tag 1 und 8 und Irinotecan 20 oder 40 mg/m² an den Tagen 1 bis 5 eines 21-tägigen Zyklus oder 100 oder 125 mg/m² an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus erhielten (Studie 213).

In der Studie 113 (Phase 1) waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine Abnahme der Leukozytenzahl, eine Abnahme der Lymphozytenzahl, Anämie sowie eine Abnahme der Neutrophilenzahl.

In der Studie 213 (Phase 1/2) waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen Neutropenie (Phase 1) und Diarrhoe sowie eine Abnahme der Neutrophilenzahl (Phase 2).

In der Studie 223 (Phase 2) waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine Abnahme der Neutrophilenzahl, Anämie sowie eine Abnahme der Leukozytenzahl.

Das Sicherheitsprofil von Eribulin als Monotherapie oder in Kombination mit Irinotecan-Hydrochlorid bei dieser pädiatrischen Population entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil der beiden Prüfpräparate in der erwachsenen Population.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einem Fall von Überdosierung erhielt der betreffende Patient versehentlich 7,6 mg Eribulin (ungefähr das 4fache der geplanten Dosis) und entwickelte anschließend eine Überempfindlichkeitsreaktion (3. Grades) am 3. Tag und eine Neutropenie (3. Grades)

am 7. Tag. Beide Nebenwirkungen verschwanden nach einer unterstützenden Therapie.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

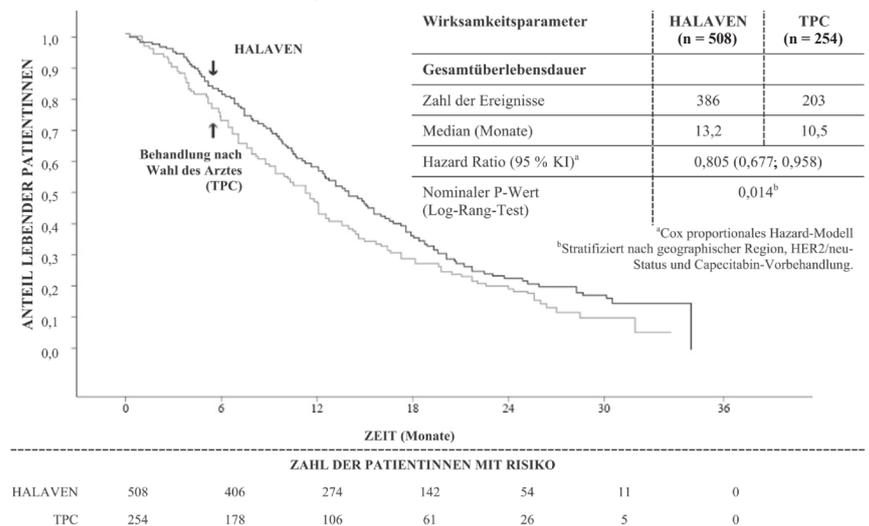
Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen über einen tubulin-basierten antimitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G₂/M Zell-Zyklus,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

Klinische Wirksamkeit

Brustkrebs

Die Wirksamkeit von HALAVEN bei Brustkrebs wird in erster Linie durch zwei randomisierte Phase-3-Vergleichsstudien belegt. Die 762 Patientinnen, die in die zulassungsrelevante Phase 3-Studie EMBRACE (Studie 305) aufgenommen wurden, waren an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt, darunter ein Anthrazyklin und ein Taxan (sofern keine Kontraindika-

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





tionen bestanden). Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Der HER2-Status der Patientinnen war bei 16,1% positiv, bei 74,2% negativ und bei 9,7% unbekannt, während 18,9% der Patientinnen dreifach negativ waren. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit HALAVEN oder auf eine Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC – Treatment of Physician's Choice) randomisiert, die zu 97% aus einer Chemotherapie (26% Vinorelbin, 18% Gemcitabin, 18% Capecitabin, 16% Taxan, 9% Anthrazyklin, 10% sonstige Chemotherapien) und zu 3% aus Hormontherapien bestand.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einem Gesamtüberlebensergebnis (OS), das bei 55% der Ereignisse in der Eribulin-Gruppe statistisch signifikant besser als in der TPC-Gruppe war.

Dieses Ergebnis wurde in einer aktualisierten Analyse der Gesamtüberlebensdauer nach Auftreten von 77% der Ereignisse bestätigt (siehe Abbildung auf Seite 5).

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

Der positive Effekt auf die OS wurde sowohl bei der Taxan-refraktären als auch bei der nicht-refraktären Patientengruppe festgestellt. Bei der Aktualisierung der OS betrug die Hazard Ratio für Eribulin im Vergleich zur TPC 0,90 (95% KI: 0,71; 1,14) zugunsten von Eribulin bei den taxan-refraktären Patientinnen und 0,73 (95% KI: 0,56; 0,96) bei den nicht taxan-refraktären Patientinnen.

Der positive Effekt auf die Gesamtüberlebensdauer (OS) wurde sowohl in der nicht mit Capecitabin vorbehandelten Patientengruppe als auch in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe festgestellt. Die aktualisierte OS-Analyse zeigt einen Überlebensvorteil für die Eribulin-Gruppe im Vergleich zur TPC sowohl in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe, mit einer HR von 0,787 (95% KI: 0,645; 0,961), als auch in der Gruppe der nicht mit Capecitabin vorbehandelten Patientinnen mit einer entsprechenden HR von 0,865 (95% KI: 0,606; 1,233).

Die zweite Phase-3-Studie, Studie 301, die in einem früheren Stadium der Behandlung von metastasiertem Brustkrebs durchgeführt wurde, war eine offene, randomisierte Studie an Patientinnen (n = 1102) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zur Untersuchung der Wirksamkeit einer HALAVEN-Monotherapie im Vergleich zu einer Capecitabin-Monotherapie in Bezug auf das OS und PFS als co-primärem Endpunkt. Die Patientinnen waren mit bis zu drei Chemotherapien vorbehandelt worden, darunter ein Anthracyclin und ein

Taxan und maximal zwei wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung, wobei 20,0% nicht mit einer Chemotherapie gegen metastasierten Brustkrebs vorbehandelt waren, 52,0% mit 1 Chemotherapie und 27,2% mit 2 Chemotherapien vorbehandelt waren. Der HER2-Status der Patientinnen war bei 15,3% positiv, bei 68,5% negativ und bei 16,2% unbekannt, während 25,8% der Patientinnen ein dreifach negatives Ergebnis hatten (siehe Abbildung unten).

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

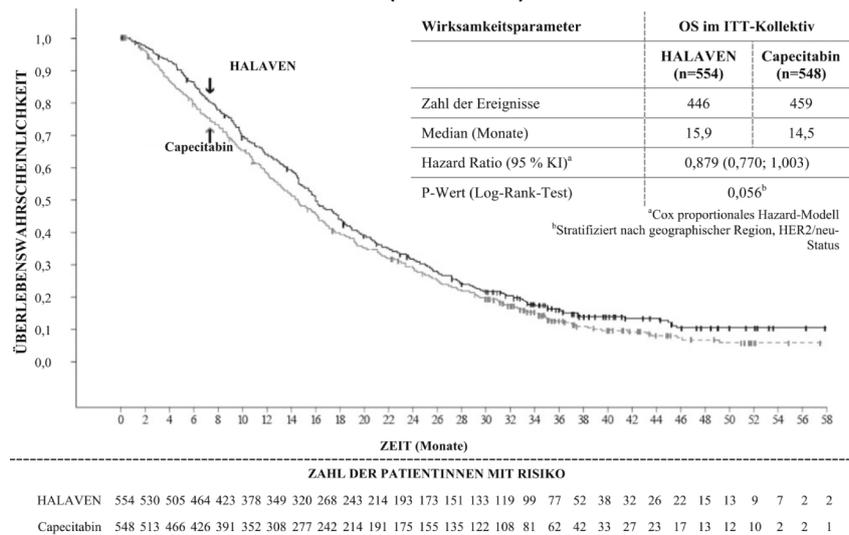
Die Gesamtüberlebensdauer von HER2-negativen und HER2-positiven Patientinnen in der Eribulin-Gruppe und der Kontrollgruppe in Studie 305 und Studie 301 ist in den Tabellen auf dieser Seite dargestellt.

Liposarkom

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

Die Patienten mussten innerhalb von 6 Monaten nach ihrem letzten Chemotherapie-Regime ein Fortschreiten der Erkrankung gezeigt haben. Sie wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit entweder Eri-

Studie 301 – Gesamtüberlebensdauer (ITT-Kollektiv)



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

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

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



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

bulin 1,23 mg/m² an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus oder mit Dacarbazin 850 mg/m², 1000 mg/m² oder 1200 mg/m² alle 21 Tage randomisiert (die Dosis wurde vom Prüfer vor der Randomisierung festgesetzt).

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

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

Siehe Tabelle und Abbildungen

Kinder und Jugendliche

Brustkrebs

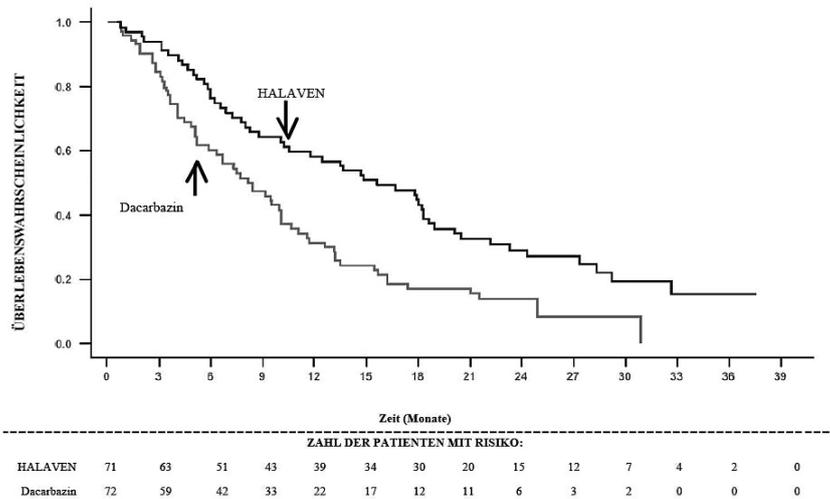
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eribulin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Weichteilsarkom

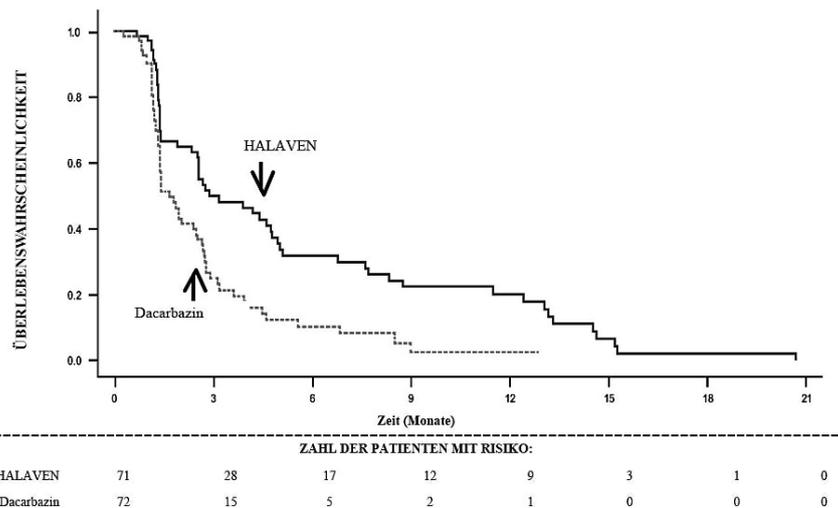
Die Wirksamkeit von Eribulin wurde in drei offenen Studien untersucht, jedoch nicht nachgewiesen:

Die Studie 113 war eine offene, multizentrische Phase-1-Dosisfindungsstudie zur Beurteilung von Eribulin bei pädiatrischen Patienten mit refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren und Lymphomen, jedoch ausschließlich ZNS-Tumoren. Insgesamt wurden 22 pädiatrische Patienten (Altersbereich: 3 bis 17 Jahre) in die Studie

Studie 309 – Gesamtüberleben in der Liposarkom-Subgruppe



Studie 309 – Progressionsfreies Überleben in der Liposarkom-Subgruppe



aufgenommen und behandelt. Den Patienten wurde Eribulin an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus in drei Dosisstufen (0,97, 1,23 und 1,58 mg/m²) intravenös verabreicht. Die maximal tolerierbare Dosis (MTD)/empfohlene Phase-2-Dosis (RP2D) von Eribulin wurde bestimmt als 1,23 mg/m² an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus.

Die Studie 223 war eine offene, multizentrische Phase-2-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und vorläufigen Aktivität von Eribulin bei pädiatrischen Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem Rhabdomyosarkom (RMS), nicht rhabdomyosarkomartigem Weichteilsarkom (NRSTS) oder Ewing-Sarkom (EWS). Es wurden 21 pädiatrische Patienten (Altersbereich: 2 bis

17 Jahre) in die Studie aufgenommen und mit Eribulin in einer Dosis von 1,23 mg/m² intravenös an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus (die RP2D aus Studie 113) behandelt. Kein Patient erreichte ein bestätigtes partielles Ansprechen (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR).

Die Studie 213 war eine offene, multizentrische Phase-1/2-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eribulin in Kombination mit Irinotecan-Hydrochlorid bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierenden/refraktären soliden Tumoren und Lymphomen, jedoch ausschließlich ZNS-Tumoren (Phase 1), und zur Beurteilung der Wirksamkeit der Kombinationstherapie bei pädiatrischen Patienten mit rezidiviertem/refraktärem RMS, NRSTS und EWS (Phase 2). In diese Studie wurden insgesamt 40 pädiatrische Patienten aufgenommen und behandelt. In Phase 1 wurden 13 pädiatrische Patienten (Altersbereich: 4 bis 17 Jahre) in die Studie aufgenommen und behandelt; die RP2D wurde bestimmt als Eribulin 1,23 mg/m² an Tag 1 und 8 mit Irinotecan-Hydrochlorid 40 mg/m² an den Tagen 1 bis 5 eines 21-tägigen Zyklus.

In Phase 2 wurden 27 pädiatrische Patienten (Altersbereich: 4 bis 17 Jahre) in die Studie aufgenommen und mit der RP2D behandelt. Drei Patienten hatten ein bestätigtes PR (1 Patient in jeder der Histologiekohorten für RMS, NRSTS und EWS). Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug 11,1%.

In den drei pädiatrischen Studien wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); aufgrund der kleinen Patientenpopulationen können jedoch keine zuverlässigen Schlussfolgerungen gezogen werden.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

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

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

Biotransformation

Nach der Gabe von ¹⁴C-Eribulin an Patienten war die im Plasma zirkulierende Hauptsubstanz unverändertes Eribulin. Die Konzentration der Metaboliten betrug < 0,6 % der Muttersubstanz, was bestätigte, dass

es beim Menschen nicht zur Bildung bedeutsamer Metaboliten von Eribulin kommt.

Elimination

Eribulin hat eine niedrige Clearance (Mittelwert-Bereich: 1,16 bis 2,42 l/hr/m²). Bei wöchentlicher Gabe ist keine signifikante Akkumulation von Eribulin zu beobachten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eribulindosen im Bereich von 0,22 bis 3,53 mg/m² sind weder dosis- noch zeitabhängig.

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einigen Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion wurde eine erhöhte Eribulinexposition beobachtet, die jedoch große Unterschiede zwischen den betroffenen Patienten aufwies. In einer Phase-1-Studie an Patienten mit normaler Nierenfunktion (Creatinin-Clearance: ≥ 80 ml/min; n = 6), mittelschwerer (30–50 ml/min; n = 7) oder schwerer (15–< 30 ml/min; n = 6) Einschränkung der Nierenfunktion wurde die Pharmakokinetik von Eribulin untersucht. Die Creatinin-Clearance wurde nach der

Cockcroft-Gault-Formel geschätzt. Bei Patienten mit mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine 1,5-mal (90 % KI: 0,9–2,5) höhere Dosis-normalisierte AUC_(0–inf) beobachtet. Behandlungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

Kinder und Jugendliche

Die Eribulin-Plasmakonzentrationen wurden von 83 pädiatrischen Patienten (Altersbereich: 2 bis 17 Jahre) mit refraktären/rezidivierenden soliden Tumoren und Lymphomen entnommen, die in den Studien 113, 213 und 223 mit Eribulin behandelt wurden. Die Eribulin-PK bei pädiatrischen Patienten war vergleichbar mit der bei erwachsenen Patienten mit Weichteilsarkom und Patienten mit anderen Tumorarten. Die Eribulin-Exposition bei pädiatrischen Patienten war ähnlich wie die Exposition bei erwachsenen Patienten. Die begleitende Therapie mit Irinotecan hatte bei pädiatrischen Patienten mit refraktären/rezidivierenden soliden Tumoren keinen Effekt auf die Eribulin-PK.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Eribulin durchgeführt.

Es wurde keine Studie zur Fertilität mit Eribulin durchgeführt, aber auf Grund von nicht-klinischen Ergebnissen von Studien mit mehrmaliger Gabe in denen testikuläre Toxizität sowohl bei Ratten (Hypocellularität des Keimepitheliums mit Hypospermie/Aspermie) als auch bei Hunden beobachtet wurde, ist davon auszugehen, dass Eribulin die männliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann. Eine an Ratten durchgeführte Studie zur Untersuchung der embryofetalen Entwicklung bestätigte die Entwicklungstoxizität und das teratogene Potenzial von Eribulin. Trächtige Ratten wurden am 8., 10. und 12. Trächtigkeitstag mit Eribulinmesilat entsprechend 0,009; 0,027; 0,088 und 0,133 mg/kg Eribulin behandelt. In Abhängigkeit von der Dosis wurden ein Anstieg der Zahl der Resorptionen sowie eine Abnahme des Gewichts der Feten nach Dosen von ≥ 0,088 mg/kg beobachtet, und nach Dosen von 0,133 mg/kg kam es zu einer erhöhten Inzidenz von Missbildungen (Fehlen von Unterkiefer, Zunge, Magen und Milz).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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



6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

5 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit während der Anwendung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich. Dies wäre normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Verdünnung wird unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Die chemische und physikalische Stabilität gebrauchsfertiger unverdünnter HALAVEN-Lösung in einer Spritze wurde für bis zu 4 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und Raumbeleuchtung oder bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität gebrauchsfertiger verdünnter HALAVEN-Lösung (0,018 mg/ml bis 0,18 mg/ml Eribulin in Natriumchloridlösung 9 mg/ml [0,9%]) wurde für bis zu 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Die Packungsgrößen sind Umkartons zu 1 oder 6 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

HALAVEN kann bei aseptischer Vorgehensweise mit bis zu 100 ml isotonomischer Natriumchloridlösung zur Injektion verdünnt werden. Nach der Verabreichung empfiehlt es sich, die intravenöse Leitung mit isotonomischer Natriumchloridlösung zur Injektion

nachzuspülen, um zu gewährleisten, dass der Patient die gesamte Dosis erhalten hat. Es darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt und nicht mit 5%iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden.

Falls zur Verabreichung des Produkts ein Spike verwendet wird, beachten Sie die Anweisungen des Geräteherstellers. Die HALAVEN-Durchstechflaschen haben einen 13-mm-Stopfen. Das ausgewählte Gerät sollte daher mit kleinen Durchstechflaschenstopfen kompatibel sein.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Deutschland
E-Mail: medinfo_de@eisai.net

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/678/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. März 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

HAL0002O

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

