

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 0,5 mg Eribulinmesilat entsprechend 0,44 mg Eribulin.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 1,0 mg Eribulinmesilat entsprechend 0,88 mg Eribulin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält 78,9 mg (0,1 ml) Ethanol wasserfrei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose wässrige Lösung, im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln (pH: 6,5–8,5; Osmolalität 750–950 mOsm/kg).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Eribulin Baxter ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastatischen Krankheit eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eribulin Baxter darf nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der sachgemäßen Anwendung von Krebstherapien verschrieben werden. Es darf nur von entsprechend qualifizierten medizinischen Fachkräften verabreicht werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt  $1,23 \text{ mg/m}^2$  und muss an Tag 1 und 8 jedes 21-tägigen Zyklus über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten intravenös verabreicht werden.

#### **Bitte beachten:**

Die empfohlene Dosis bezieht sich auf den Wirkstoff (Eribulin). Die Berechnung der individuellen Dosis, die einem Patienten zu verabreichen ist, muss auf der Stärke der gebrauchsfertigen Lösung, die 0,44 mg/ml Eribulin enthält, sowie der Dosisempfehlung von  $1,23 \text{ mg/m}^2$  basieren. Die unten

angegebenen Empfehlungen zur Dosisverringierung sind angegeben als zu verabreichende Dosis Eribulin basierend auf der Stärke der gebrauchsfertigen Lösung.

In den zulassungsrelevanten Studien, den entsprechenden Veröffentlichungen und einigen anderen Regionen, wie z. B. USA und Schweiz, basiert die empfohlene Dosis auf der Salzform (Eribulinmesilat).

Bei Patienten können Übelkeit oder Erbrechen auftreten. Antiemetische Prophylaxe einschließlich Kortikosteroiden sollte in Betracht gezogen werden.

#### Dosisverzögerungen während der Therapie

Die Verabreichung von Eribulin Baxter muss an Tag 1 oder Tag 8 verzögert werden, wenn einer der folgenden Zustände vorliegt:

- Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC)  $< 1 \times 10^9 / l$
- Thrombozyten  $< 75 \times 10^9 / l$
- Nicht hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4.

#### Dosisverringierung während der Therapie

Die Empfehlungen zur Verringerung bei erneuter Behandlung sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

#### **Empfehlungen zur Dosisverringierung**

<b>Nebenwirkung nach vorheriger Verabreichung von Eribulin</b>	<b>Empfohlene Dosis Eribulin</b>
<b>Hämatologisch:</b>	
ANC $< 0,5 \times 10^9 / l$ über mehr als 7 Tage	0,97 mg/m <sup>2</sup>
ANC $< 1 \times 10^9 / l$ Neutropenie mit Komplikation Fieber oder Infektion	
Thrombozyten $< 25 \times 10^9 / l$ Thrombozytopenie	
Thrombozyten $< 50 \times 10^9 / l$ Thrombozytopenie mit Komplikation Blutung oder Erfordernis einer Blut- oder Thrombozytentransfusion	
<b>Nicht hämatologisch:</b>	
Grad 3 oder 4 im vorherigen Zyklus	
<b>Wiederauftreten einer beliebigen hämatologischen oder nicht hämatologischen Nebenwirkung wie oben angegeben</b>	
Trotz Verringerung auf 0,97 mg/m <sup>2</sup>	0,62 mg/m <sup>2</sup>
Trotz Verringerung auf 0,62 mg/m <sup>2</sup>	Behandlungsabbruch erwägen

Die Eribulindosis darf nach Reduktion nicht wieder eskaliert werden.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

##### *Eingeschränkte Leberfunktion aufgrund von Metastasen*

Die empfohlene Dosis Eribulin bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) beträgt 0,97 mg/m<sup>2</sup> und muss an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten intravenös verabreicht werden. Die empfohlene Dosis Eribulin bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 0,62 mg/m<sup>2</sup> und muss an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten intravenös verabreicht werden. 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 Beeinträchtigung der Leber 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 (Kreatininclearance < 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 Eribulin bei Kindern und Jugendlichen.

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

#### Art der Anwendung

Eribulin Baxter ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die Dosis kann in bis zu 100 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnt werden. Sie darf nicht in 5%iger Glukoselösung zur Infusion verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Vor der Verabreichung muss für einen guten periphervenösen Zugang oder einen durchgängigen Zentralvenenkatheter gesorgt sein. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Eribulinmesilat eine blasenziehende oder hautreizende Substanz ist. Im Fall einer Extravasation ist eine symptomatische Behandlung durchzuführen. Informationen zur Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hämatologie

Myelosuppression ist dosisabhängig und manifestiert sich vorwiegend in Form einer Neutropenie (Abschnitt 4.8). Vor der Gabe jeder Dosis Eribulin muss bei allen Patienten ein großes Blutbild angefertigt werden. Eine Behandlung mit Eribulin darf 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 müssen entsprechend den Empfehlungen in Abschnitt 4.2 behandelt werden.

Patienten mit Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) > 3 x obere Normgrenze (ONG) zeigten eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie.

Patienten mit Bilirubin  $> 1,5 \times \text{ONG}$  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 eine Verzögerung der Verabreichung oder eine Reduktion der Dosis (siehe Abschnitt 4.2).

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

#### QT-Verlängerung

In einer nicht kontrollierten, offenen EKG-Studie mit 26 Patienten wurde eine QT-Verlängerung an Tag 8 beobachtet, die 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 kongestivem Herzversagen, Bradyarrhythmie oder gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, einschließlich Antiarrhythmika Klasse Ia und III, sowie Elektrolytstörungen. Eine Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie muss vor der Einleitung einer Therapie mit Eribulin korrigiert werden und diese Elektrolyte müssen während der Therapie regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit einem kongenitalen Syndrom der langen QT-Zeit sollte eine Behandlung mit Eribulin vermieden werden.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 78,9 mg (0,1 ml) Alkohol (Ethanol) in jeder Durchstechflasche. Die Menge in 2 ml dieses Arzneimittels entspricht 2 ml Bier oder weniger als 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **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  $c_{\text{max}}$ ) 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 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. Eribulin Baxter darf 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 Fötus.

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie eine Schwangerschaft vermeiden müssen, während sie mit Eribulin Baxter behandelt werden, und dass sie während der Behandlung mit Eribulin Baxter 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 Eribulin Baxter behandelt werden, und dass sie während der Behandlung mit Eribulin Baxter 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 Eribulin Baxter während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### Fertilität

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

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

Eribulin Baxter 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 Maschinen bedienen dürfen, wenn sie müde sind oder ihnen schwindelig ist.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten in Zusammenhang mit Eribulin Baxter gemeldeten Nebenwirkungen sind Knochenmarksuppression, die sich manifestiert als Neutropenie, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie mit begleitenden Infektionen. Ferner wurde über eine neu auftretende oder sich

verschlechternde periphere Neuropathie berichtet. Des Weiteren zählen zu den gemeldeten Nebenwirkungen gastrointestinale Toxizitäten, manifestiert als Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation und Stomatitis. Weitere Nebenwirkungen sind Ermüdung, Alopezie, erhöhte Leberenzymwerte, Sepsis und muskuloskelettales Schmerzsyndrom.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß folgender Klassifikation angegeben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben. Bei Nebenwirkungen des Schweregrads 3 oder 4 werden die aufgetretene Gesamthäufigkeit sowie die Auftretenshäufigkeit mit einem Schweregrad von 3 oder 4 angegeben.

System-Organklasse	Nebenwirkungen – alle Grade			
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	Gelegentlich (Häufigkeit in %)	Selten oder nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Harnwegsinfektion (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumonie (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Orale Candidose Oraler Herpes Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis Rhinitis Herpes zoster	Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>a</sup> Neutropenische Sepsis (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup> Septischer Schock (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup>	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Neutropenie (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopenie (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anämie (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Lymphopenie (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Febrile Neutropenie (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) <sup>a</sup> Thrombozytopenie (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Disseminierte intravaskuläre Gerinnung <sup>b</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Appetit vermindert (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>	Hypokaliämie (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hypomagnesiämie (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydratation (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup> Hyperglykämie Hypophosphatämie Hypokalzämie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Schlaflosigkeit Depression		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Periphere Neuropathie <sup>c</sup> (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Kopfschmerzen (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeusie Schwindelgefühl (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup> Hypoästhesie Lethargie Neurotoxizität		
<b>Augenerkrankungen</b>		Tränensekretion verstärkt (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Konjunktivitis		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Vertigo Tinnitus		
<b>Herzerkrankungen</b>		Tachykardie		

System-Organklasse	Nebenwirkungen – alle Grade			
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	Gelegentlich (Häufigkeit in %)	Selten oder nicht bekannt
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hitzewallung Lungenembolie (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) <sup>a</sup>	Tiefe Venenthrombose	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Dyspnoe (15,2 %) <sup>a</sup> (G3/4: 3,5 %) <sup>a</sup> Husten (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup>	Schmerzen im Oropharynx Epistaxis Rhinorrhoe	Interstitielle Lungenerkrankung (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) <sup>d</sup> Obstipation (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup> Diarrhoe (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Erbrechen (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Abdominalschmerz Stomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) <sup>d</sup> Mundtrockenheit Dyspepsie (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) <sup>d</sup> Gastroösophageale Refluxerkrankung Bauch aufgetrieben	Mundulzeration Pankreatitis	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Aspartataminotransferase erhöht (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) <sup>d</sup> Alaninaminotransferase erhöht (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) <sup>d</sup> Gamma-Glutamyltransferase erhöht (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) <sup>d</sup> Hyperbilirubinämie (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Lebertoxizität (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Alopezie	Ausschlag (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Nagelerkrankung Nächtliche Schweißausbrüche Trockene Haut Erythem Hyperhidrosis Palmar-plantare Erythrodysästhesie (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup>	Angioödem	<b>** Stevens-Johnson-Syndrom/ Epidermolysis acuta toxica <sup>b</sup></b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Arthralgie und Myalgie (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Rückenschmerzen (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Schmerz in einer Extremität (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>	Knochenschmerzen (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Muskelspasmen (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen Muskuläre Schwäche		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Dysurie	Hämaturie Proteinurie Nierenversagen	



System-Organklasse	Nebenwirkungen – alle Grade			
	Sehr häufig (Häufigkeit in %)	Häufig (Häufigkeit in %)	Gelegentlich (Häufigkeit in %)	Selten oder nicht bekannt
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Ermüdung/Asthenie (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Fieber (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Schleimhaut- entzündung (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) <sup>d</sup> Peripheres Ödem Schmerz Schüttelfrost Brustkorbschmerz Grippeähnliche Erkrankung		
<b>Untersuchungen</b>	Gewichtsabnahme (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> Beinhaltet Ereignisse von Grad 5.

<sup>b</sup> Aus spontanen Meldungen

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

<sup>d</sup> Keine Ereignisse von Grad 4

\* Selten

\*\* Häufigkeit nicht bekannt

Insgesamt waren die Sicherheitsprofile der Patientengruppen mit Brustkrebs und Weichgewebssarkom 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 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) 8 Tage.

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

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

Es liegen Berichte über Fälle von febriler Neutropenie, neutropenischer Sepsis, Sepsis und septischem Schock mit tödlichem Verlauf vor. Unter den 1963 Patienten, die entweder an einem Weichgewebssarkom 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 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 intravaskuläre Gerinnung

Es wurden Fälle disseminierter intravasaler Gerinnung 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 Eribulinbehandlung wegen peripherer Neuropathie ab. Der mediane Zeitraum bis zur Entstehung einer peripheren Neuropathie 2. Grades betrug 18,4 Wochen. Bei 7,4 % der Brustkrebspatientinnen und bei 3,5 % der Sarkom-Patienten kam es zur Entstehung einer peripheren Neuropathie 3. oder 4. Grades. In klinischen Prüfungen war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bestehender Symptome bei Patienten mit vorbestehender Neuropathie ebenso hoch wie bei Patienten, die ohne diese Erkrankung in die Studie aufgenommen wurden. Bei Brustkrebspatientinnen mit einer vorbestehenden peripheren Neuropathie 1. oder 2. Grades lag die Häufigkeit von während der Behandlung auftretenden peripheren Neuropathien 3. Grades bei 14 %.

#### Lebertoxizität

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 Lebertoxizität berichtet.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit ALT oder AST  $> 3 \times$  ONG zeigten eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie. Patienten mit Bilirubin  $> 1,5 \times$  ONG haben ebenfalls eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie, auch wenn darüber bisher nur wenig Daten vorliegen (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  $1,58 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus erhielten (Studie 113 und 223). Die Sicherheit von Eribulin in Kombination mit Irinotecan wurde zudem bei 40 pädiatrischen Patienten untersucht, die Eribulin  $1,23 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1 und 8 und Irinotecan 20 oder  $40 \text{ mg/m}^2$  an den Tagen 1 bis 5 eines 21-tägigen Zyklus oder 100 oder  $125 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus erhielten (Studie 213).

In 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 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 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

In einem Fall von Überdosierung erhielt der betreffende Patient versehentlich 7,6 mg Eribulin (ungefähr das 4-Fache 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 Therapiemaßnahme.

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 okadai* isoliert wird.

Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli, ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen, und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen über einen Tubulin-basierten antimitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G<sub>2</sub>/M Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer und irreversibler Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt.

#### Klinische Wirksamkeit

##### Brustkrebs

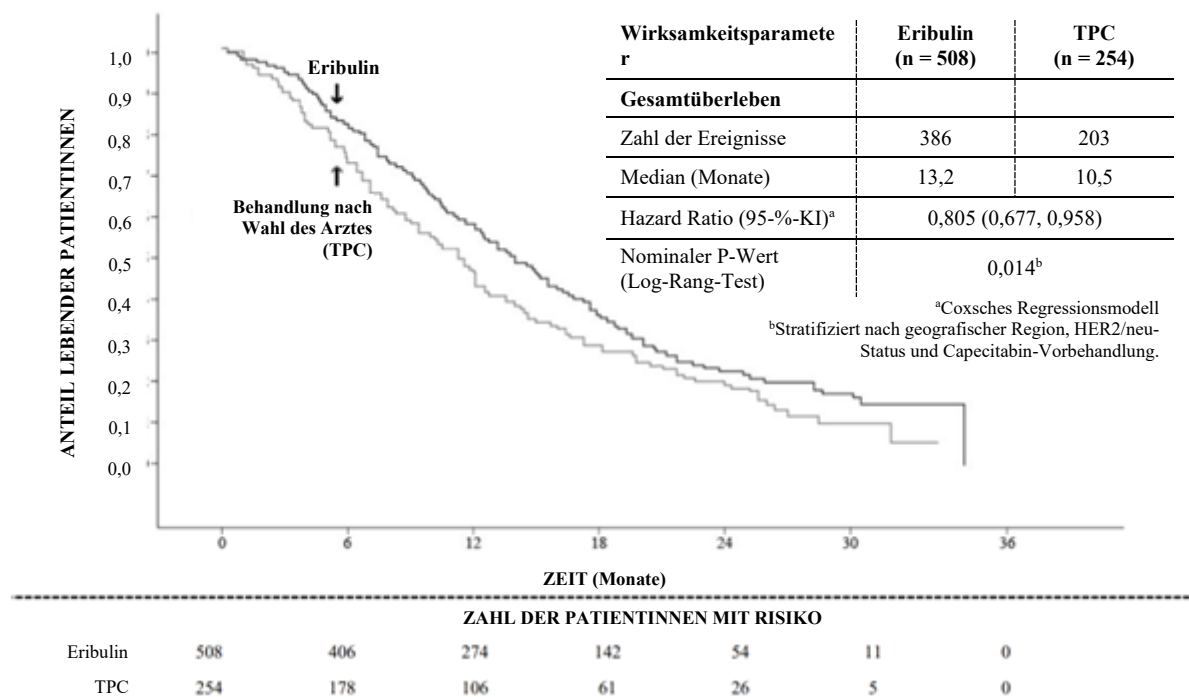
Die Wirksamkeit von Eribulin Baxter bei Brustkrebs wird in erster Linie durch zwei randomisierte Phase-3-Vergleichsstudien belegt.

Die 762 Patientinnen, die in die zulassungsrelevante Phase-3-Studie EMBRACE (Studie 305) aufgenommen wurden, waren an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt, darunter ein Anthrazyklin und ein Taxan (sofern keine Kontraindikationen bestanden). Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Der HER2-Status der Patientinnen war bei 16,1 % positiv, bei 74,2 % negativ und bei 9,7 % unbekannt, während 18,9 % der Patientinnen dreifach negativ waren. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Eribulin oder auf eine Behandlung nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice, TPC)

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 des Gesamtüberlebens nach Auftreten von 77 % der Ereignisse bestätigt.

### Studie 305 – Aktualisierte Analyse des Gesamtüberlebens (ITT-Population)



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 Ansprechrates 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.

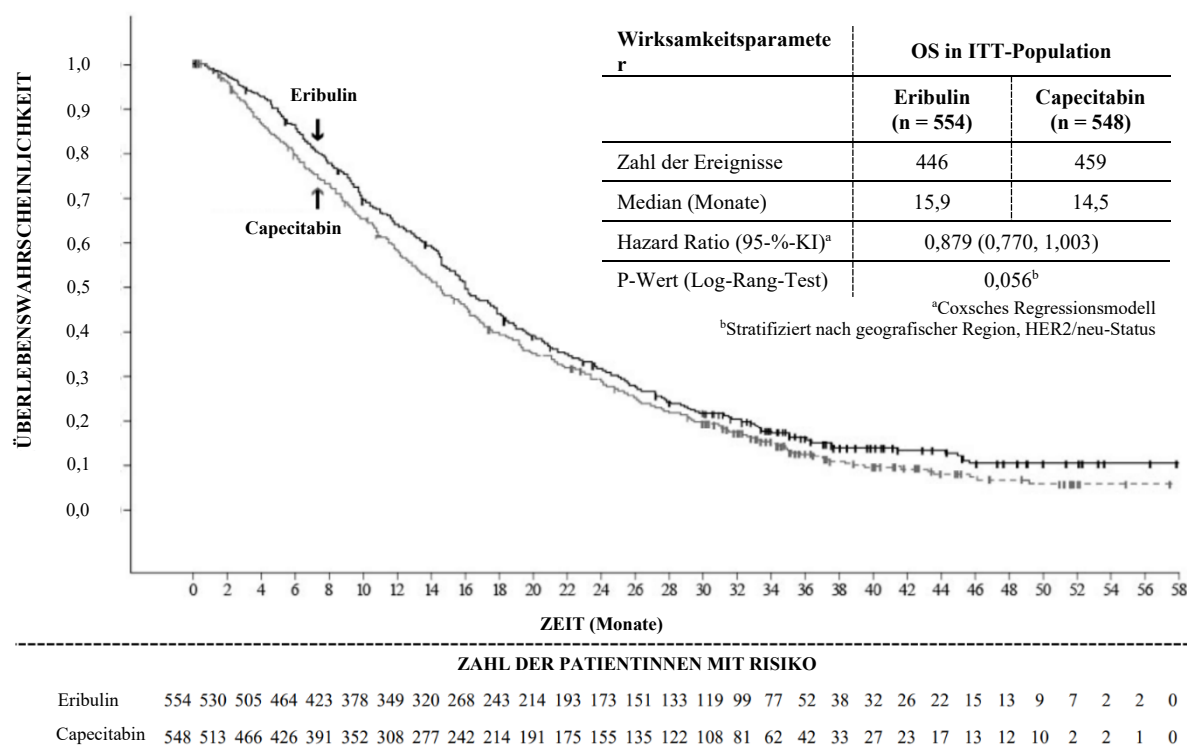
Der positive Effekt auf das OS wurde sowohl bei der Taxan-refraktären als auch bei der nicht refraktären Patientengruppe festgestellt. Bei der Aktualisierung des OS betrug die Hazard Ratio für Eribulin im Vergleich zur TPC 0,90 (95%-KI: 0,71; 1,14) zugunsten von Eribulin bei den Taxan-refraktären Patientinnen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

Der positive Effekt auf das Gesamtüberleben (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 Eribulin-Monotherapie im Vergleich zu einer Capecitabin-Monotherapie in Bezug auf 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 dreifach negativ waren.

### Studie 301 – Gesamtüberleben (ITT-Population)



Die nach einer unabhängigen Bewertung beurteilte progressionsfreie Überlebensdauer war zwischen Eribulin und Capecitabine 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 Ansprechrates war zwischen Eribulin und Capecitabine 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 Capecitabine-Gruppe.

Das Gesamtüberleben von HER2-negativen und HER2-positiven Patientinnen in der Eribulin-Gruppe und der Kontrollgruppe in Studie 305 und Studie 301 ist im Folgenden dargestellt:

Wirksamkeitsparameter	Studie 305 – Aktualisierte Analyse des Gesamtüberlebens ITT-Population			
	HER2-negativ		HER2-positiv	
	Eribulin (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulin (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-Rang-Test)	0,106		0,015	

Wirksamkeitsparameter	Studie 301 Gesamtüberleben ITT-Population			
	HER2-negativ		HER2-positiv	
	Eribulin (n = 375)	Capecitabine (n = 380)	Eribulin (n = 86)	Capecitabine (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-Rang-Test)	0,030	0,837

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

### Liposarkom

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

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

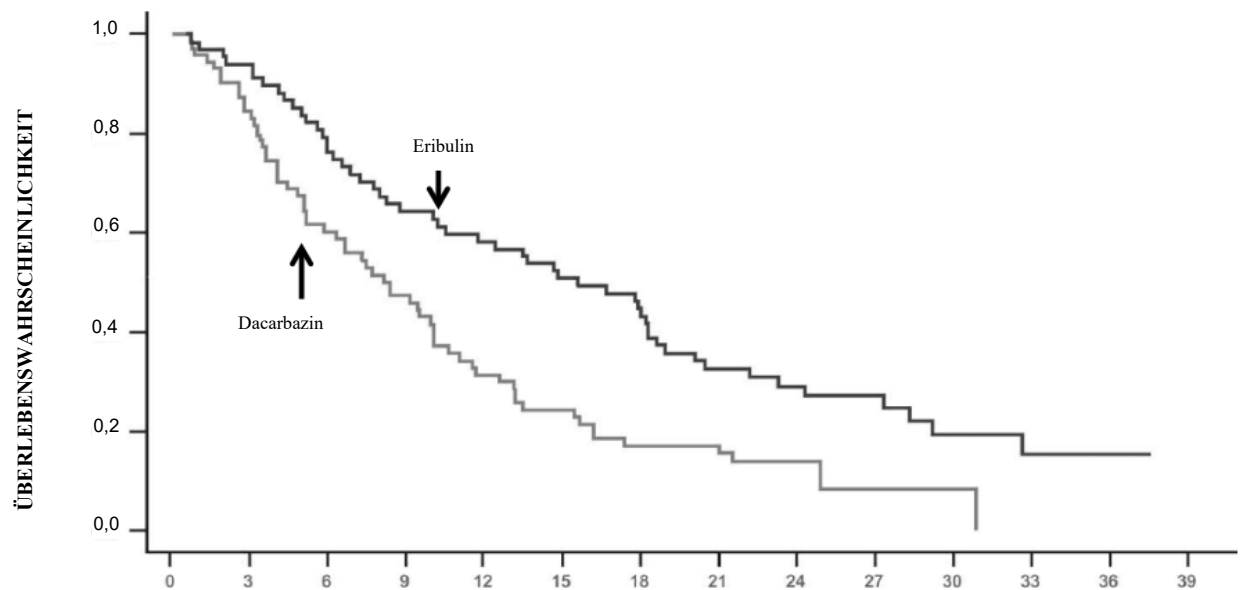
In Studie 309 wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) bei den auf den Eribulin-Arm randomisierten Patienten im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet. Dies bedeutete eine Verbesserung des medianen OS um 2 Monate (13,5 Monate für mit Eribulin behandelten Patienten im Vergleich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

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

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

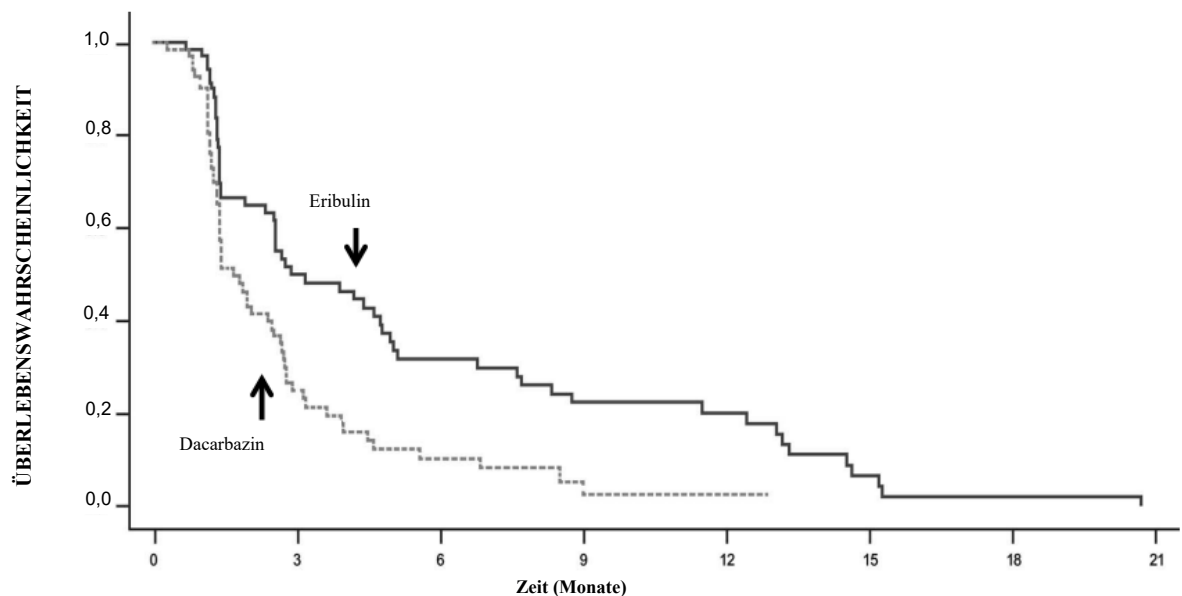
Nominaler p-Wert	0,0015	0,5848	0,2287
------------------	--------	--------	--------

### Studie 309 – Gesamtüberleben in der Liposarkom-Subgruppe



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

### Studie 309 – Progressionsfreies Überleben in der Liposarkom-Subgruppe



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

## 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).

### *Weichgewebssarkom*

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

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 unter Ausschluss von Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS). Insgesamt wurden 22 pädiatrische Patienten (Altersbereich: 3 bis 17 Jahre) in die Studie 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/m<sup>2</sup>) intravenös verabreicht. Die maximal tolerierbare Dosis (MTD)/empfohlene Phase-2-Dosis (RP2D) von Eribulin wurde bestimmt als 1,23 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus.

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 Weichgewebssarkom (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/m<sup>2</sup> 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).

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 unter Ausschluss von ZNS-Tumoren (Phase 1), und zur Beurteilung der Wirksamkeit der Kombinationstherapie bei pädiatrischen Patienten mit rezidiertem/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/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 8 mit Irinotecan-Hydrochlorid 40 mg/m<sup>2</sup> 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 Ansprechrates (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.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Verteilung

Die Pharmakokinetik von Eribulin ist gekennzeichnet durch eine rasche Verteilungsphase, an die sich eine verlängerte Eliminationsphase mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 40 Stunden anschließt. Eribulin hat ein großes Verteilungsvolumen (Mittelwert-Bereich: 43 bis 114 l/m<sup>2</sup>).

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



## Biotransformation

Nach der Gabe von  $^{14}\text{C}$ -Eribulin an Patienten war die im Plasma zirkulierende Hauptschubstanz unverändertes Eribulin. Die Konzentration der Metaboliten betrug  $< 0,6\%$  der Muttersubstanz, was bestätigte, dass es beim Menschen nicht zur Bildung bedeutsamer Metaboliten von Eribulin kommt.

## Elimination

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

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

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

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

## Beeinträchtigung der Leber

Die Pharmakokinetik von Eribulin bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A; n = 7) und mittelschwerer (Child-Pugh B; n = 4) Beeinträchtigung der Leber aufgrund 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 Beeinträchtigung der Leber um das 1,8- bzw. 3-Fache. Die Gabe einer Dosis von 0,97 mg/m<sup>2</sup> Eribulin Baxter an Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber und einer Dosis von 0,62 mg/m<sup>2</sup> an Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber führte zu einer etwas höheren Exposition als eine Dosis von 1,23 mg/m<sup>2</sup> bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Eribulin Baxter wurde nicht an Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) untersucht. Es liegt keine Studie an Patienten mit Zirrhose-bedingter Beeinträchtigung der Leber vor. Dosisempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

## Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei einigen Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsbeeinträchtigung wurde eine erhöhte Eribulinexposition beobachtet, die jedoch große Unterschiede zwischen den betroffenen Patienten aufwies. In einer Phase-1-Studie an Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-clearance:  $\geq 80$  ml/min; n = 6), mittelschwerer (30–50 ml/min; n = 7) oder schwerer (15– $<30$  ml/min; n = 6) Nierenfunktionsbeeinträchtigung wurde die Pharmakokinetik von Eribulin untersucht. Die Kreatinin-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<sub>(0-inf)</sub> 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 erfasst, 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 Weichgewebssarkom 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 aufgrund von nichtklinischen Ergebnissen von Studien mit mehrmaliger Gabe, in denen testikuläre Toxizität sowohl bei Ratten (Hypozellularität 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 Föten nach Dosen von  $\geq 0,088$  mg/kg beobachtet, und nach Dosen von 0,133 mg/kg kam es zu einer erhöhten Inzidenz von Missbildungen (Fehlen von Unterkiefer, Zunge, Magen und Milz).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Ungeöffnete Durchstechflaschen

2 Jahre.

#### Dauer der Haltbarkeit während der Anwendung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen unverdünnten Lösung in einer Spritze wurde für 4 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt 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.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

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

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Die Packungsgröße sind Umkartons zu 1 Durchstechflasche.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Eribulin Baxter ist ein zytotoxisches Arzneimittel zur Krebsbekämpfung und wie bei anderen toxischen 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. Eribulin Baxter darf nur von medizinischem Fachpersonal mit einer entsprechenden Ausbildung im Umgang mit zytotoxischen Arzneimitteln zubereitet und gegeben werden. Schwangere sollten Eribulin Baxter nicht handhaben.

Eribulin Baxter kann bei aseptischer Vorgehensweise mit bis zu 100 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion verdünnt werden. Nach der Verabreichung empfiehlt es sich, die intravenöse Leitung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) 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 Glukoselösung zur Infusion verdünnt werden.

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

Die Durchstechflaschen mit Eribulin Baxter sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Restmengen Eribulin Baxter sind zu entsorgen.

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

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

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE  
Utrecht, Niederlande

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

EU/1/24/1819/001

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

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Deutschland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton – 2-ml-Durchstechflasche

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml Injektionslösung  
Eribulin

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Ethanol wasserfrei, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure konzentriert, Natriumhydroxid.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung  
1 Durchstechflasche zu 2 ml

### 5. HINWEISE ZU(R) UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE  
Utrecht, Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/24/1819/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****2-ml-Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml Injektionslösung  
Eribulin  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Enthält 0,88 mg Eribulin in 2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Zytotoxisch

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Eribulin Baxter 0,44 mg/ml Injektionslösung**

Eribulin

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

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

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

1. Was ist Eribulin Baxter und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Eribulin Baxter beachten?
3. Wie ist Eribulin Baxter anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eribulin Baxter aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Eribulin Baxter und wofür wird es angewendet?**

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

Es wird eingesetzt bei Erwachsenen, wenn mindestens eine andere Chemotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (d. h. ein Brustkrebs, der sich über den ursprünglichen Tumor hinaus ausgebreitet hat) angewandt wurde, aber keine Wirkung mehr zeigt.

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

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

**Eribulin Baxter darf nicht angewendet werden,**

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

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

- wenn Sie Probleme mit der Leber haben.
- wenn Sie Fieber oder eine Infektion haben.
- wenn Sie an Taubheitsgefühl, Kribbeln, Prickeln, Berührungsempfindlichkeit oder Muskelschwäche leiden.
- wenn Sie Herzprobleme haben.

Wenn Sie eines dieser Symptome betrifft, informieren Sie Ihren Arzt, der die Behandlung eventuell beendet oder die Dosis senkt.

## **Kinder und Jugendliche**

Kinder im Alter von 0 bis 18 Jahren dürfen mit diesem Arzneimittel nicht behandelt werden, weil es bei ihnen nicht wirkt.

### **Anwendung von Eribulin Baxter zusammen mit anderen Arzneimitteln**

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

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Eribulin Baxter kann schwerwiegende Geburtsfehler verursachen und sollte nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, es wird für unbedingt notwendig erachtet und es wurden alle Risiken für Sie und das Baby sorgfältig abgewogen. Bei Männern kann das Arzneimittel nach der Anwendung zu bleibenden Fruchtbarkeitsstörungen führen und sie sollten mit ihrem Arzt darüber sprechen, bevor die Behandlung begonnen wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode während der Behandlung mit Eribulin Baxter und für 7 Monate nach der Behandlung anwenden.

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

Eribulin Baxter darf während der Stillzeit nicht angewendet werden, weil eine Gefährdung des Babys möglich ist.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Eribulin Baxter kann Nebenwirkungen wie Müdigkeit (sehr häufig) und Schwindel (häufig) verursachen. Sie dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn Sie müde sind oder Ihnen schwindelig ist.

### **Eribulin Baxter enthält Ethanol wasserfrei**

Dieses Arzneimittel enthält 78,9 mg (0,1 ml) Ethanol wasserfrei in jeder Durchstechflasche. Die Menge in 2 ml dieses Arzneimittels entspricht 2 ml Bier oder weniger als 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

### **Eribulin Baxter enthält Natrium.**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Eribulin Baxter anzuwenden?**

Eribulin Baxter wird Ihnen von einem qualifizierten Angehörigen eines Gesundheitsberufes für eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben. Die Dosis, die Sie erhalten, richtet sich nach Ihrer Körperoberfläche (ausgedrückt in Quadratmetern bzw.  $m^2$ ) und wird nach Ihrem Körpergewicht und Ihrer Körpergröße berechnet. Die übliche Dosis Eribulin Baxter beträgt  $1,23 \text{ mg}/m^2$ , aber diese Dosis kann von Ihrem Arzt entsprechend den Ergebnissen Ihrer Blutuntersuchung oder anhand anderer Faktoren angepasst werden. Um zu gewährleisten, dass die gesamte Dosis Eribulin Baxter gegeben wurde, empfiehlt es sich, nach der Gabe von Eribulin Baxter Kochsalzlösung zum Nachspülen in die Vene einlaufen zu lassen.

### **Wie häufig wird Ihnen Eribulin Baxter gegeben werden?**

Eribulin Baxter wird Ihnen in der Regel an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus gegeben. Ihr Arzt wird festlegen, wie viele Behandlungszyklen Sie erhalten sollen. Je nach den Ergebnissen Ihrer Blutuntersuchungen muss der Arzt die Gabe des Arzneimittels unter Umständen hinauszögern, bis

sich die Ergebnisse der Blutuntersuchungen wieder normalisiert haben. Der Arzt kann auch beschließen, Ihre Dosis zu senken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

**Wenn eines der folgenden schwerwiegenden Symptome bei Ihnen auftritt**, brechen Sie die Anwendung von Eribulin Baxter ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf:

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

Andere Nebenwirkungen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

- Abnahme der weißen oder roten Blutkörperchen
- Müdigkeit oder Schwäche
- Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Prickeln
- Fieber
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
- Atemnot, Husten
- Gelenk-, Muskel- und Rückenschmerzen
- Kopfschmerzen
- Haarausfall

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

- Abnahme der Anzahl an Blutplättchen (mit daraus resultierenden Blutergüssen oder verlängerter Zeit bis zum Stillen einer Blutung)
- Infektion mit Fieber, Lungenentzündung, Schüttelfrost
- schnelle Herzfrequenz, Hitzewallung
- Schwindel, Gleichgewichtsstörungen
- verstärkte Tränenbildung, Konjunktivitis (Rötung und Reizung der Augenoberfläche), Nasenbluten
- Dehydratation, Mundtrockenheit, Fieberbläschen, weißer Mundbelag (Mundsoor), Verdauungsstörungen, Sodbrennen, Bauchschmerzen oder -schwellung
- Weichgewebeschwellung, Schmerzen (insbesondere Brust-, Rücken und Knochenschmerzen), Muskelkrämpfe oder -schwäche
- Mund-, Atemwegs- und Harnwegsinfektionen, schmerzhaftes Wasserlassen
- rauher Hals, entzündete oder laufende Nase, grippeähnliche Symptome, Halsschmerzen

- abnormale Leberfunktionswerte, veränderte Zucker-, Bilirubin-, Phosphat-, Kalium-, Magnesium- oder Kalziumspiegel im Blut
- Schlaflosigkeit, Depression, Geschmacksveränderung
- Hautausschlag, Juckreiz, Nagelerkrankungen, trockene oder gerötete Haut
- übermäßige Schweißausbrüche (einschließlich Nachtschweiß)
- Ohrenklingeln
- Blutgerinnsel in der Lunge
- Gürtelrose
- Hautschwellung und Taubheit von Händen und Füßen

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

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

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen) sind:

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

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## **5. Wie ist Eribulin Baxter aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Nicht über 30 °C lagern.

*Falls Eribulin Baxter zur Herstellung einer Infusionslösung verdünnt wird:*

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt 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.

*Wenn unverdünnte Eribulin Baxter-Lösung in eine Spritze gefüllt wurde:*

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen unverdünnten Lösung in einer Spritze wurde für 4 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Die Durchstechflaschen mit Eribulin Baxter sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Restmengen Eribulin Baxter sind zu entsorgen.



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

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

### **Was Eribulin Baxter enthält**

- Der Wirkstoff ist Eribulin. Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält Eribulinmesilat entsprechend 0,88 mg Eribulin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Ethanol wasserfrei und Wasser für Injektionszwecke; zudem können konzentrierte Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) in sehr geringen Anteilen vorliegen.

### **Wie Eribulin Baxter aussieht und Inhalt der Packung**

Eribulin Baxter ist eine klare, farblose, wässrige Injektionslösung, im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln, in Durchstechflaschen aus Glas, die 2 ml Lösung enthalten. Jeder Karton enthält 1 Durchstechflasche.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49  
3542 CE, Utrecht  
Niederlande

### **Hersteller**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

#### **Lietuva**

UAB „Baxter Lithuania“  
Tel: +37052527100

#### **България**

Baxter Holding B.V.  
Тел.: +31 (0)30 2488 911

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

#### **Česká republika**

BAXTER CZECH spol. s r.o.  
Tel: +420 225 774 111

#### **Magyarország**

Baxter Hungary Kft.  
Tel: +36 1 202 1980

#### **Danmark**

Baxter A/S  
Tlf: +45 4816 6400

#### **Malta**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Deutschland**

Baxter Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 31701-0  
info\_de@baxter.com

**Eesti**

OÜ Baxter Estonia  
Tel: +372 651 5120

**Ελλάδα**

Baxter (Hellas) E.P.E.,  
Τηλ: +30 210 28 80 000

**España**

Baxter S.L.  
Tel: +34 91 678 93 00

**France**

Baxter SAS  
Tél: +33 1 34 61 50 50

**Hrvatska**

Baxter Healthcare d.o.o.  
Tel: +385 1 6610314

**Ireland**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Ísland**

Baxter Medical AB  
Sími: +46 8 632 64 00

**Italia**

Baxter S.p.A.  
Tel: +390632491233

**Κύπρος**

Baxter Holding B.V.  
Τηλ: +31 (0)30 2488 911

**Latvija**

Baxter Latvia SIA  
Tel: +371 677 84784

**Nederland**

Baxter B.V.  
Tel: +31 (0)30 2488 911  
utrecht\_reception@baxter.com

**Norge**

Baxter AS  
Tlf: +47 22 58 48 00

**Österreich**

Baxter Healthcare GmbH  
Tel: +43 1 71120 0  
austria\_office\_healthcare@baxter.com

**Polska**

Baxter Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 488 37 77

**Portugal**

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 925 25 00

**România**

BAXTER HEALTHCARE SRL  
Tel: +40 372 302 053

**Slovenija**

Baxter d.o.o.  
Tel: +386 1 420 16 80

**Slovenská republika**

Baxter Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 10 11 50

**Suomi/Finland**

Baxter Oy  
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

**Sverige**

Baxter Medical AB  
Tel: +46 (0)8 632 64 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

Baxter ist eine eingetragene Handelsmarke von Baxter International Inc.

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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