

賀樂維 0.5毫克/毫升 注射液

Halaven 0.5 mg/mL Solution for Injection

衛部藥輸字 第 026140 號

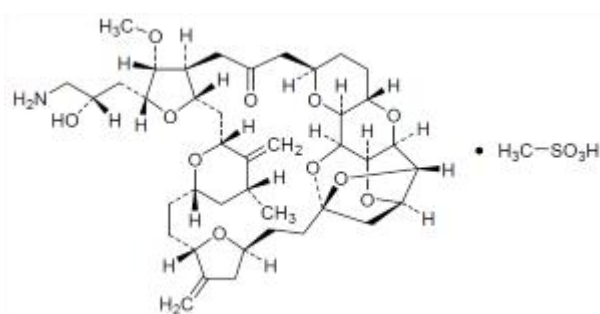
限由醫師使用

版本日期 2025-04-14

1 性狀

1.1 有效成分及含量

HALAVEN[®]的成分為eribulin mesylate，是一種微管動態抑制劑(microtubule dynamics inhibitor)。Eribulin mesylate是halichondrin B合成類似物，halichondrin B是從海綿*Halichondria okadae*分離出來的產品。Eribulin mesylate之化學名為11,15:18,21:24,28-Triepoxy-7,9-ethano-12,15-methano- 9*H*,15*H*-furo[3,2-*i*]furo[2',3':5,6]pyrano[4,3-*b*][1,4]dioxacyclopentacosin-5(4*H*)-one,2-[(2*S*)-3-amino-2-hydroxypropyl]hexacosahydro-3-methoxy-26-methyl-20,27-bis(methylene)-, (2*R*,3*R*,3*aS*,7*R*,8*aS*,9*S*,10*aR*,11*S*,12*R*,13*aR*,13*bS*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29*aS*)-, methanesulfonate (salt)。分子量為826.00 (無鹽基為729.9)。分子式為C₄₀H₅₉NO₁₁•CH₄O₃S。Eribulin mesylate結構式如下：



每單劑量小瓶(single-dose vial) (2 mL溶液)含1 mg eribulin mesylate。每毫升溶液含0.5 mg eribulin mesylate (相當於0.44 mg eribulin)於無水酒精(5% v/v)及注射用水(95% v/v)。

1.2 賦形劑

Ethanol anhydrous, Water for injections, Hydrochloric acid (用於調整pH值), Sodium hydroxide (用於調整pH值)。

1.3 劑型

注射劑。

1.4 藥品外觀

HALAVEN[®]為澄清、無色、無菌之單劑量小瓶裝溶液。

2 適應症

2.1 轉移性乳癌

HALAVEN[®]用於治療轉移性乳癌病人且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療。先前之治療應包括anthracycline和taxane用於輔助性或轉移性治療(參閱12.1節)。

2.2 脂肪肉瘤

HALAVEN[®]用於治療無法手術切除或轉移性脂肪肉瘤，病人先前應至少接受一次含anthracycline之全身化療(參閱12.2節)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

建議劑量

HALAVEN[®]之建議劑量為1.4 mg/m²，於第1天和第8天以靜脈注射2至5分鐘給藥，每21天為一週期。

劑量調整

每次給藥前須評估周邊神經病變及全血球計數。

延後給藥之建議

- 如有以下任一情況，則勿在第1天或第8天給予HALAVEN[®]：
 - 絕對嗜中性白血球計數(ANC) < 1,000/mm³
 - 血小板 < 75,000/mm³
 - 3級或4級非血液性毒性
 - 第8天給藥最多可延後一週。
 - 若於第15天毒性未消除或嚴重度未降低至2級以下(含2級)，則停止給藥。
 - 若於第15天毒性消除或嚴重度降低至2級以下(含2級)，則降低HALAVEN[®]給藥劑量，且不可於2週內開始下一週期。

降低劑量之建議

- 若因毒性延後給藥且毒性嚴重度已降低至2級或以下，恢復以HALAVEN[®]治療時，劑量需降低，劑量請見表一。
- HALAVEN[®]劑量降低後勿再調升。

表一 降低劑量之建議

事件描述	HALAVEN [®] 建議劑量
如有以下任一情況，則永久降低HALAVEN [®] 之1.4 mg/m ² 劑量:	1.1 mg/m ²
ANC < 500/mm ³ 超過7天	
ANC < 1,000/mm ³ 合併發燒或感染	

血小板 < 25,000/mm ³	
血小板 < 50,000/mm ³ 需要輸血	
3級或4級非血液性毒性	
前一個週期因毒性而停止或延後 HALAVEN [®] 第8天給藥	
給予1.1 mg/m ² 時發生須永久降低劑量之任一事件	0.7 mg/m ²
給予0.7 mg/m ² 時發生須永久降低劑量之任一事件	停藥

ANC = absolute neutrophil count。

毒性分級是依據National Cancer Institute (NCI) 常見不良事件評價標準(CTCAE) 3.0版。

3.2 調製方式

自單劑量小瓶中無菌抽取所需劑量之HALAVEN[®]，給予未稀釋或以100 mL 0.9%氯化鈉溶液稀釋之注射液。

勿以葡萄糖溶液稀釋或是用含葡萄糖溶液之靜脈注射管線給藥。勿與其他藥物併用相同之靜脈注射管線給藥。

注射器中未稀釋之HALAVEN[®]於室溫下最長可放置4小時，於冷藏(40°F/4°C)最長可放置24小時。稀釋後之HALAVEN[®]溶液於室溫下最長可放置4小時，於冷藏(40°F/4°C)最長可放置24小時。

未使用完之小瓶須丟棄。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全病人

對於輕度肝功能不全病人(Child-Pugh A)，HALAVEN[®]之建議劑量為1.1 mg/m²，於第1天和第8天靜脈注射2至5分鐘給藥，每21天為一週期(參閱6.6節)。

對於中度肝功能不全病人(Child-Pugh B)，HALAVEN[®]之建議劑量為0.7 mg/m²，於第1天和第8天靜脈注射2至5分鐘給藥，每21天為一週期(參閱6.6節)。

腎功能不全病人

對於中度至重度腎功能不全病人(肌酸酐清除率15-49 mL/min)，HALAVEN[®]之建議劑量為1.1 mg/m²，於第1天和第8天靜脈注射2至5分鐘給藥，每21天為一週期(參閱6.7節)。

4 禁忌

無相關禁忌。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 嗜中性白血球減少症

於Study 1 (試驗305 · EMBRACE Study) 中，12% (62/503) 轉移性乳癌病人發生持續超過一週的嚴重嗜中性白血球減少症($ANC < 500/mm^3$)， $< 1\%$ 之病人因此停藥。5% (23/503) 病人發生嗜中性白血球減少症合併發燒 [*febrile neutropenia* · 發燒至 $38.5^\circ C$ 以上 (含 $38.5^\circ C$) 合併3級或4級嗜中性白血球減少症]；2位病人(0.4%) 因併發嗜中性白血球減少症合併發燒而死亡 (參閱8節)。

於Study 1中，丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase, ALT)或天門冬胺酸轉胺酶(aspartate aminotransferase, AST) $> 3 \times ULN$ (upper limit of normal)之病人發生4級嗜中性白血球減少症及嗜中性白血球減少症合併發燒之比率較轉胺酶數值正常者高。膽紅素 $> 1.5 \times ULN$ 之病人發生4級嗜中性白血球減少症及嗜中性白血球減少症合併發燒的比率也較高。

於Study 2 (Study 301) 中，12% (26/222) 脂肪肉瘤或平滑肌肉瘤病人發生持續超過一週的嚴重嗜中性白血球減少症($ANC < 500/mm^3$)。0.9%病人以HALAVEN[®]治療發生嗜中性白血球減少症合併發燒，0.9%病人發生致命的嗜中性白血球低下敗血症 (參閱8節)。

每次給藥前須監測其全血球計數；發生3級或4級血球減少症病人應增加監測頻率。嗜中性白血球減少症合併發燒或4級嗜中性白血球減少症持續超過7天之病人，須延後HALAVEN[®]給藥並降低後續劑量 (參閱3.1節)。HALAVEN[®]之臨床試驗中未納入基線嗜中性白血球計數 $1,500/mm^3$ 以下之病人。

5.1.2 周邊神經病變

於Study 1 中，有8%轉移性乳癌病人 (40/503) 發生3級周邊神經病變，0.4%轉移性乳癌病人(2/503)發生4級周邊神經病變。最常導致停止HALAVEN[®]治療之毒性為周邊神經病變 (5%病人；24/503)。有5%病人 (26/503) 發生神經病變持續超過1年。22%病人 (109/503) 發展出新的或惡化的神經病變，且於追蹤期間之中位數269天 (範圍25-662天)未恢復。

於Study 2 中，3.1%病人 (7/223) 以HALAVEN[®]治療發生3級周邊神經病變。0.9%病人因周邊神經病變停止HALAVEN[®]治療。首次發生任何嚴重程度的周邊神經病變之中位時間為5個月(範圍: 3.5 – 9個月)。有58%病人 (38/65) 發生神經病變持續超過60天。63%病人 (41/65) 於追蹤期間之中位數6.4個月 (範圍27天 - 29個月)未恢復。

應密切監視病人是否出現周邊運動和感覺神經病變之徵象。3或4級周邊神經病變之病人須停用HALAVEN[®]直到恢復至2級或以下 (參閱3.1節)。

5.1.3 胚胎毒性

依據動物生殖試驗結果及藥物作用機轉，懷孕婦女使用HALAVEN[®]會對胎兒造成傷害。關於HALAVEN[®]使用於懷孕婦女，尚無充分且有良好對照之研究。於動物生殖試驗中，在器官發展時期給予懷孕大鼠eribulin mesylate，其劑量低於人體建議劑量時，會導致胚胎毒性。應告知懷孕婦女其對胎兒之

潛在風險。應告知婦女其生育風險，並於HALAVEN[®]治療期間採取有效之避孕措施直到最後一次給予HALAVEN[®]的2週以後。應告知男性病人其伴侶之生育風險，並於HALAVEN[®]治療期間採取有效之避孕措施直到最後一次給予HALAVEN[®]的3.5個月以後(參閱6.1節)。

5.1.4 QT波延長

以26名病人進行無對照組開放性心電圖(ECG)研究中，於第8天觀察到QT波延長，其與eribulin濃度並無相關，且在第1天未觀察到QT波延長。若要開始治療有鬱血性心衰竭、緩脈性心律不整(bradyarrhythmias)、使用已知會延長QT波之藥物(包括Ia類和III類抗心律不整藥物)及電解質異常之病人，建議監測其心電圖。開始使用HALAVEN[®]之前，應先治療低血鉀症和低血鎂症，且治療期間應定期監測這些電解質。有先天性QT波延長症狀之病人應避免使用HALAVEN[®]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

依據動物生殖試驗之發現及其作用機轉，懷孕婦女使用HALAVEN[®]會對胎兒造成傷害(參閱10.1節)。關於懷孕期間使用HALAVEN[®]無相關數據。於動物生殖試驗中，在器官發展時期給予懷孕大鼠eribulin mesylate，其劑量低於人體建議劑量時，會導致胚胎毒性(參閱“數據”)。應告知懷孕婦女其對胎兒之潛在風險。

治療族群發生嚴重新生兒缺陷或流產之風險評估背景值未知。於美國一般群體中，臨床上確認懷孕而發生嚴重新生兒缺陷或流產之風險評估背景值分別為2%至4%及15%至20%。

數據

動物試驗數據

胚胎發育毒性研究中，於器官發展時期(孕期第8、10和12天)以靜脈輸注懷孕大鼠eribulin mesylate，其劑量約相當於人體建議劑量以體表面積計算之0.04、0.13、0.43和0.64倍。當劑量為人體建議劑量(1.4 mg/m²)以體表面積計算之0.64倍時，觀察到流產機率增加且胎兒發生嚴重外在或軟組織畸形，包括缺少下顎、舌頭、胃和脾。當劑量為人體建議劑量之0.43倍或以上的母體毒性劑量時，有增加胚胎死亡/再吸收、胎兒體重減輕及輕微骨骼異常伴隨發育遲緩之報告。

6.2 哺乳

風險摘要

關於eribulin mesylate或其代謝物是否會分泌於人類乳汁中、對哺餵嬰兒之影響或對泌乳之影響，目前皆無相關資訊。未執行動物哺乳試驗。因eribulin mesylate可能對哺餵之嬰兒造成嚴重不良反應，須告知婦女使用HALAVEN[®]治療期間不可哺乳直到最後一次給予HALAVEN[®]的2週以後。

6.3 有生育能力的女性與男性

避孕

女性

依據動物生殖試驗結果之發現及藥物作用機轉，給予懷孕婦女HALAVEN[®]會對胎兒造成傷害(參閱6.1節)。應告知婦女其生育風險，並於HALAVEN[®]治療期間採取有效之避孕措施直到最後一次給予HALAVEN[®]的2週以後。

男性

依據藥物作用機轉，應告知男性病人其伴侶之生育風險，並於HALAVEN[®]治療期間採取有效之避孕措施直到最後一次給予HALAVEN[®]的3.5個月以後。

不孕

男性

依據動物生殖試驗數據，HALAVEN[®]可能造成男性生殖器官損害而導致不孕，持續時間未知(參閱10.3節)。

6.4 小兒

小兒病人使用HALAVEN[®]之安全性及療效尚未確立。

單獨使用HALAVEN[®]或與irinotecan併用的安全性和有效性已在三項開放性試驗 (NCT02171260、NCT03441360 和 NCT03245450) 中，以77位2歲至小於17歲患有復發性或難治性實質固態瘤和淋巴瘤 (不包括中樞神經系統腫瘤) 之小兒病人為對象被評估但尚未確立。在這些試驗中沒有觀察到新的安全性訊號。當每體表面積給予相同劑量時，eribulin的藥物動力學(PK)數值在患有轉移性脂肪肉瘤或其他腫瘤的成年病人的範圍內。

6.5 老年人

Study 1中未納入足夠之65歲及以上受試者人數，不足以判定其反應是否與年輕受試者有所差異。於臨床試驗中，827位晚期乳癌之受試者接受HALAVEN[®]建議劑量及療程，其中15%(121/827)病人為65歲及以上，2%(17/827)病人為75歲及以上。其安全性於這些受試者與年輕受試者未觀察到整體差異。

於HALAVEN[®]臨床試驗中，Study 2未納入足夠之65歲及以上受試者人數，不足以判定其反應是否與年輕受試者有所差異。

6.6 肝功能不全

對輕度肝功能不全病人給予HALAVEN[®] 1.1 mg/m²及中度肝功能不全病人給予0.7 mg/m²，其eribulin暴露量與肝功能正常病人給予劑量1.4 mg/m²時相似。因此，建議給輕度肝功能不全病人(Child-Pugh A)較低之起始劑量為1.1 mg/m²，給中度肝功能不全病人(Child-Pugh B)為0.7 mg/m²。未有重度肝功能不全(Child-Pugh C)病人使用HALAVEN[®]之研究(參閱3.3節, 11節)。

6.7 腎功能不全

建議給予中度或重度腎功能不全病人(CLcr 15-49 mL/min)較低之起始劑量1.1 mg/m²(參閱3.3節, 11節)。

7 交互作用

其他藥物對HALAVEN[®]之影響

預期不會與CYP3A4抑制劑、CYP3A4誘導劑或P-glycoprotein (P-gp)抑制劑產生藥物交互作用。當HALAVEN[®]併用或未併用ketoconazole (為CYP3A4強效抑制劑及P-gp抑制劑)及HALAVEN[®]併用或未併用rifampin(為CYP3A4誘導劑)時，於晚期固態腫瘤病人未觀察到臨床上有有意義之暴露量 (AUC)差異(參閱11節)。

HALAVEN[®]對其他藥物之影響

Eribulin於相關臨床使用濃度時不會抑制酵素CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1或CYP3A4，亦不會誘導酵素CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19或CYP3A4。Eribulin預期不會影響這些酵素受質之藥物的血漿濃度(參閱11節)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應之細節於本仿單中其他章節另行討論：

- 嗜中性白血球減少症(參閱“警語及注意事項(5.1.1)”)
- 周邊神經病變(參閱“警語及注意事項(5.2)”)
- QT波延長(參閱“警語及注意事項(5.4)”)

8.2 臨床試驗經驗

因臨床試驗是在廣泛多變之情況下執行，於臨床試驗中觀察所得之藥物不良反應發生率不能直接與其他臨床試驗中的發生率相比，且可能無法反映臨床實務中觀察所得之發生率。

於臨床試驗中，以HALAVEN[®]治療1,963位病人，其中467位病人以HALAVEN[®]治療6個月或以上。1,963位病人中主要為女性 (92%)，其年齡中位數為55歲 (範圍:17至85歲)。種族及人種分布為白人 (72%)、黑人 (4%)、亞洲人 (9%)及其他 (3%)。

轉移性乳癌

病人使用HALAVEN[®]最常見之不良反應(≥25%)報告為嗜中性白血球減少症、貧血、乏力/疲勞、禿髮、周邊神經病變、噁心及便秘。病人使用HALAVEN[®]最常見之嚴重不良反應報告為嗜中性白血球減少症合併發燒(4%)及嗜中性白血球減少症(2%)。最常導致停止HALAVEN[®]治療之不良反應為周邊神經病變 (5%)。

表二顯示之不良反應是由Study 1中治療750位病人所得(參閱12.1節)。Study 1中，將病人隨機分配 (2 : 1) 至HALAVEN[®]治療組 (於第1天和第8天給予1.4 mg/m²，每21天為一週期)，或分配至醫師選擇之單一治療組 (對照組)。共503位病人接受HALAVEN[®]治療，247位病人於對照組接受化學治療 [共97% (anthracyclines 10%，capecitabine 18%，gemcitabine 19%，taxanes 15%，vinorelbine 25%，其他化學治療10%)] 或荷爾蒙治療 (3%)。病人以HALAVEN[®]治療之中位時間為118天，病人於對照組接受治療之中位時間為63天。表二為最常見之不良反應報告，其至少有10%於任一組之病人發生。

表二 Study 1中病人發生率至少10%之不良反應^a

不良反應	HALAVEN® n=503		對照組 n=247	
	所有等級	≥ 3級	所有等級	≥ 3級
血液及淋巴系統異常 ^b				
嗜中性白血球減少症	82%	57%	53%	23%
貧血	58%	2%	55%	4%
神經系統異常				
周邊神經病變 ^c	35%	8%	16%	2%
頭痛	19%	<1%	12%	<1%
全身性障礙				
乏力/疲勞	54%	10%	40%	11%
發熱	21%	<1%	13%	<1%
黏膜發炎	9%	1%	10%	2%
胃腸消化系統異常				
噁心	35%	1%	28%	3%
便秘	25%	1%	21%	1%
嘔吐	18%	1%	18%	1%
腹瀉	18%	0	18%	0
骨骼肌肉及結締組織異常				
關節痛/肌痛	22%	<1%	12%	1%
背痛	16%	1%	7%	2%
骨骼疼痛	12%	2%	9%	2%
四肢疼痛	11%	1%	10%	1%
代謝及營養方面異常				
體重下降	21%	1%	14%	<1%
缺乏食慾	20%	1%	13%	1%
呼吸道、胸部及橫膈異常				
呼吸困難	16%	4%	13%	4%

咳嗽	14%	0	9%	0
皮膚及皮下組織異常				
脫髮	45%	NA ^d	10%	NA ^d
感染				
尿道感染	10%	1%	5%	0
a 不良反應分類是依據National Cancer Institute (NCI)準則之不良事件4.0版。 b 依據檢驗數值。 c 包括周邊神經病變、周邊感覺運動神經病變、周邊運動神經病變、多發性神經病變、周邊感覺神經病變及感覺異常。 d 不適用；(分類系統未定義2級以上之脫髮)。				

血球減少症: Study 1中，28%(143/503)病人以HALAVEN[®]治療發生3級嗜中性白血球減少症，29%(144/503)病人發生4級嗜中性白血球減少症。5%(23/503)病人發生嗜中性白血球減少症合併發燒；二位病人(0.4%)因嗜中性白血球減少症合併發燒之併發症死亡。12%病人(62/503)因嗜中性白血球減少症而須降低劑量，<1%病人因而須停藥。達到最低點之平均時間為13天，從嚴重嗜中性白血球減少症(<500/mm³)恢復之平均時間為8天。1%(7/503)病人發生3級或以上之血小板減少症。有19%以HALAVEN[®]治療之病人使用G-CSF(granulocyte colony-stimulating factor)或GM-CSF(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)。

周邊神經病變: Study 1中，基線時17%納入之病人有1級周邊神經病變且3%病人有2級周邊神經病變。3%(14/503)以HALAVEN[®]治療之病人因周邊神經病變而須降低劑量。4%(20/503)病人發生任何等級之周邊運動神經病變，且2%(8/503)病人發生3級周邊運動神經病變。

肝功能檢驗異常: 基線ALT 0級或1級的病人，其中18%以HALAVEN[®]治療後發生2級或以上之ALT上升。一位以HALAVEN[®]治療且未有肝臟轉移之病人，併發2級之膽紅素及ALT上升；這些異常已恢復，且再次使用HALAVEN[®]後未再發生。

少見之不良反應: 下列其他不良反應報告比率於HALAVEN[®]治療組為≥5%至<10%:

- 眼睛視力方面異常: 流淚增加
- 胃腸消化系統異常: 消化不良、腹痛、口腔炎、口乾
- 全身性的障礙和投藥部位狀況: 周邊水腫
- 感染和寄生蟲感染: 上呼吸道感染
- 代謝及營養方面異常: 低血鉀症
- 骨骼肌肉及結締組織異常: 肌肉痙攣、肌肉無力
- 神經系統異常: 味覺異常、頭暈
- 精神方面異常: 失眠、憂鬱

- 皮膚及皮下組織異常: 皮疹

脂肪肉瘤

HALAVEN的安全性於Study 2中進行評估，該試驗為一項開放性、隨機分配、多中心、活性對照試驗，病人隨機分配 (1:1) 至HALAVEN[®]治療組 (於第1天和第8天給予1.4 mg/m²，每21天為一週期)，或分配至每3週接受dacarbazine劑量分別為850 mg/m² (20%)、1000 mg/m² (64%)或1,200 mg/m² (16%)。共223位病人接受HALAVEN[®]治療，221位病人接受dacarbazine治療。病人先前必須接受過至少兩次的全身性化學治療療程。此試驗排除患有3級以上周邊神經病變、已知有中樞神經系統轉移、血清膽紅素升高或顯著慢性肝病、6個月內有心肌梗塞病史、紐約心臟協會第II或IV級心臟衰竭病史或心律不整需要治療的病人。Study 2中之安全性評估族群的年齡中位數為56歲 (範圍：24至83歲)；67%為女性；73%為白人、3%為黑人或非裔美國人、8%為亞洲人/太平洋島民及15%族群未知；99%先前曾接受過含有anthracycline之治療；並且99%先前接受過2次以上的治療療程。病人以HALAVEN[®]治療之中位時間為2.3個月 (範圍：21天至26個月) [參閱12.2節]。

病人使用HALAVEN[®]最常見之不良反應(≥25%)通報為疲勞、噁心、脫髮、便秘、周邊神經病變、腹痛及發熱。病人使用HALAVEN[®]最常見(≥5%)的第3-4級檢驗數值異常通報為嗜中性白血球減少、低血鉀及低血鈣。病人使用HALAVEN[®]最常見之嚴重不良反應通報為嗜中性白血球減少症 (4.9%) 及發熱 (4.5%)。8%病人因不良反應而永久停止HALAVEN[®]治療。最常導致停止HALAVEN[®]治療之不良反應為疲勞及血小板減少症 (各有0.9%)。26%病人須降低至少1個劑量。最常導致降低劑量之不良反應為嗜中性白血球減少症(18%)及周邊神經病變(4.0%)。

表三列出Study 2中HALAVEN[®]治療組的病人發生率至少10%之不良反應。

表三 HALAVEN[®]治療組的病人發生率10%以上(所有等級)且發生率高於Dacarbazine治療組之不良反應^a (所有等級於兩組差異≥5%或3級和4級差異≥2%) (Study 2)^b

不良反應	HALAVEN [®] n=223		Dacarbazine n=221	
	所有等級	3 - 4級	所有等級	3 - 4級
神經系統異常				
周邊神經病變 ^c	29%	3.1%	8%	0.5%
頭痛	18%	0%	10%	0%
全身性的障礙				
發熱	28%	0.9%	14%	0.5%
胃腸消化系統異常				

便秘	32%	0.9%	26%	0.5%
腹痛 ^d	29%	1.8%	23%	4.1%
口腔炎	14%	0.9%	5%	0.5%
皮膚及皮下組織異常				
脫髮	35%	NA ^e	2.7%	NA ^e
感染				
尿道感染	11%	2.2%	5%	0.5%
a 不良反應分類是依據National Cancer Institute (NCI)準則之不良事件4.03版(NCI CTCAE v4.03)。 b 安全性資料排除一處收納6位病人之試驗地點。 c 包括周邊神經病變、周邊感覺運動神經病變、周邊運動神經病變、多發性神經病變、周邊感覺神經病變及感覺異常。 d 包括腹痛、上腹痛、下腹痛及腹部不適。 e 不適用；(分類系統未定義2級以上之脫髮)。				

HALAVEN[®]治療組的病人發生率 $\geq 10\%$ 之其他臨床上重要的不良反應:

- 胃腸消化系統異常: 噁心(41%) ; 嘔吐(19%) ; 腹瀉(17%)
- 全身性的障礙: 乏力/疲勞(62%) ; 周邊水腫(12%)
- 代謝及營養方面異常: 食慾降低(19%)
- 骨骼肌肉及結締組織異常: 關節痛/肌痛(16%) ; 背痛(16%)
- 呼吸道異常: 咳嗽(18%)

少見之不良反應: 下列其他臨床上重要的不良反應報告於HALAVEN[®]治療組為 $\geq 5\%$ 至 $< 10\%$:

- 血液及淋巴系統異常: 血小板減少症
- 眼睛異常: 流淚增加
- 胃腸消化系統異常: 消化不良
- 代謝及營養方面異常: 高血糖症
- 骨骼肌肉及結締組織異常: 肌肉痙攣、肌肉骨骼疼痛
- 神經系統異常: 頭暈、味覺異常
- 精神方面異常: 失眠、焦慮
- 呼吸道、胸部及橫膈異常: 口咽痛
- 血管異常: 低血壓

表四 HALAVEN[®]治療組的病人發生率10%以上(所有等級)且發生率高於Dacarbazine治療組之檢驗數值異常(所有等級於兩組差異 $\geq 5\%$ 或3級和4級差異 $\geq 2\%$)^a (Study 2)^b

檢驗數值異常	HALAVEN [®]		Dacarbazine	
	所有等級	3 - 4級	所有等級	3 - 4級
血液學				
貧血	70%	4.1%	52%	6%
嗜中性白血球減少症	63%	32%	30%	8.9%
化學性				
丙氨酸轉胺酶(ALT)上升	43%	2.3%	28%	2.3%
天門冬氨酸轉胺酶(AST)上升	36%	0.9%	16%	0.5%
低血鉀	30%	5.4%	14%	2.8%
低血鈣	28%	5%	18%	1.4%
低磷酸鹽血症	20%	3.2%	11%	1.4%
a 病人於試驗前及試驗中皆會檢驗，試驗中至少檢驗一次。每項檢驗結果發生率是依據較基準值至少增加1級之病人人數。HALAVEN[®]組(範圍221-222)和dacarbazine組(範圍214-215)。 b 檢驗結果分類是依據NCI CTCAE v4.03。				

8.3 上市後經驗

下列不良反應於HALAVEN[®]上市後已被發現。因為這些不良反應是由未知的群體人數中自願性通報，無法確切評估其發生率或與藥物的因果關係。

- 血液及淋巴系統異常: 淋巴球細胞減少
- 胃腸消化系統異常: 胰臟炎
- 肝膽系統異常: 肝毒性
- 免疫系統異常: 藥物過敏
- 感染和寄生蟲感染: 肺炎、敗血症/嗜中性白血球低下敗血症
- 代謝及營養方面異常: 低血鎂症、脫水
- 呼吸道、胸部及橫膈異常: 間質性肺病
- 皮膚及皮下組織異常: 搔癢、史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、毒性表皮溶解症

9 過量

曾有HALAVEN[®]用藥過量(約建議劑量4倍)之報告，導致3級嗜中性白血球減少症持續7天及3級過敏反應持續1天。

HALAVEN[®]過量無已知解毒劑。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Eribulin抑制微管之生長期而不影響其縮短期，且阻擋微管蛋白(tubulin)成為非生產性聚集物。Eribulin之療效是透過tubulin-based antimitotic機制，導致G₂/M細胞週期阻斷並破壞有絲分裂紡錘體(mitotic spindles)，於延長有絲分裂阻斷期後，最終造成凋亡性細胞死亡。

此外，在體外試驗中，經eribulin治療之人類乳癌細胞會產生細胞型態與基因表現的改變，並且降低轉移(migration)及侵襲(invasiveness)的能力。以人類乳癌細胞進行異種移植(xenograft models)之老鼠，經eribulin治療會增加腫瘤核心之血管灌注及通透性，進而減少腫瘤細胞的缺氧狀態，且改變腫瘤樣本與基因表現型(phenotype)相關之基因表現。

10.2 藥效藥理特性

心電生理學

於一項開放性、無對照組、多中心之單臂QT試驗中評估HALAVEN[®]對QTc波間隔之影響。共26名固態腫瘤病人於第1天和第8天給予HALAVEN[®] 1.4 mg/m²，每21天為一週期。於第8天觀察到延遲性QTc波延長，而在第1天未觀察到其延長。QTcF與基線之最大差異平均值(95%上信賴區間)為11.4 (19.5) ms。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力異常

Eribulin mesylate未進行致癌性研究。Eribulin mesylate於體外細菌回復突變試驗(Ames試驗)中無致突變性。Eribulin mesylate於小鼠淋巴瘤細胞突變試驗中呈陽性反應，且在大鼠體內之骨髓微核試驗(micronucleus assay)中會造成染色體損傷變異。

Eribulin mesylate於人體或動物皆未進行生育力研究。然而，以狗及大鼠為對象進行重複劑量之非臨床毒理學研究發現，以eribulin mesylate治療可能會損害男性生育能力。當以大鼠為對象給予eribulin mesylate劑量相當於人體建議劑量(依據體表面積)之0.43倍或以上，每週一次且持續三週後；或是給予相當於人體建議劑量(依據體表面積)之0.21倍或以上，每週一次、五週內給藥三週且重複6個週期後，可觀察到睪丸毒性(生精上皮(seminiferous epithelium)細胞減少合併精液不足/無精液症)。當以狗為對象給予相當於人體建議劑量(依據體表面積)之0.64倍，每週一次、五週內給藥三週且重複6個週期後，亦觀察到睪丸毒性。

11 藥物動力學特性

Eribulin之藥動學為線性且平均排除半衰期約40小時，平均分佈體積為43 L/m²至114 L/m²，且於劑量範圍0.25 mg/m²至4.0 mg/m²時平均清除率為1.16 L/hr/m²至2.42 L/hr/m²。

Eribulin於濃度100 ng/mL至1,000 ng/mL時，人類血漿蛋白結合率為49%至65%。Eribulin多劑量給藥後之暴露量與單一劑量給藥後相似。每週給藥並未觀察到eribulin蓄積。

排除

代謝

給予病人¹⁴C-eribulin後，原型eribulin為血漿循環之主要型態。代謝物濃度為原型化合物的<0.6%，顯示eribulin無主要人體代謝物。於體外試驗顯示eribulin幾乎不經Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)代謝。

排泄

Eribulin主要以原型於糞便排除。給予病人¹⁴C-eribulin後，約有82%之劑量於糞便排除及9%於尿液排除。原型eribulin約佔糞便及尿液中eribulin總量的88%及91%。

特殊族群

年齡、性別及種族：族群藥動學分析中，性別、種族及年齡方面，未觀察到eribulin之藥動學有臨床意義的差異。

肝功能不全

在一項研究中評估肝功能不全對eribulin藥動學之影響。與肝功能正常之病人(n=6)比較，eribulin於輕度(Child-Pugh A；n=7)和中度(Child-Pugh B；n=5)肝功能不全病人之暴露量分別增加1.8倍和2.5倍。對輕度肝功能不全病人給予HALAVEN[®] 1.1 mg/m²及中度肝功能不全病人給予0.7 mg/m²，其eribulin暴露量與肝功能正常病人給予劑量1.4 mg/m²時相似(參閱3.3節, 6.6節)。

腎功能不全

在一項研究中評估腎功能不全對eribulin藥動學之影響。與腎功能正常之病人(CLcr ≥ 80 mL/min；n=6)比較，eribulin於中度(CLcr 30 - 49 mL/min；n=7)和重度(CLcr 15 - 29 mL/min；n=6)腎功能不全病人經劑量校正的暴露量增加1.5倍。輕度腎功能不全病人(CLcr 50-79 mL/min；n=27)無臨床上有意義的改變(參閱3.3節, 6.7節)。

藥物交互作用試驗

CYP3A4強效抑制劑或誘導劑對eribulin之影響：以12位晚期固態腫瘤病人為對象進行之交叉試驗中，研究CYP3A4強效抑制劑及P-gp抑制劑ketoconazole對eribulin藥動學之影響。當HALAVEN[®]併用或未併用ketoconazole時，未觀察到臨床上顯著之藥動學交互作用(AUC幾何平均率: 0.97；90% CI: 0.83, 1.12)。

以14位晚期固態腫瘤病人為對象進行之交叉試驗中，研究CYP3A4誘導劑rifampin對eribulin藥動學之影響。當HALAVEN[®]併用或未併用rifampin時，未觀察到臨床上顯著之藥動學交互作用(AUC幾何平均率: 1.10; 90% CI: 0.91, 1.34)。

Eribulin對CYP受質之影響：Eribulin於人類初代肝臟細胞顯示對CYP1A、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19及CYP3A無潛在誘導性。Eribulin於人類肝臟微粒體中抑制CYP3A4活性，但eribulin不太可能實質增加CYP3A4受體之血漿濃度。Eribulin於人類組合肝臟微粒體之濃度達5 μM時，未觀察到顯著抑制CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP 2D6或CYP 2E1。體外藥物交互作用研究顯示eribulin不會抑制這些酵素受質之藥物，且不太可能影響CYP酵素受質之藥物的血漿濃度。

運輸蛋白對eribulin之影響：體外試驗數據顯示eribulin於臨床使用濃度時為P-gp受質，但不是乳癌抗藥性蛋白(BCRP)、多藥物抗藥性蛋白(MRP2、MRP4)、膽鹽輸出幫浦(BSEP)、有機陰離

子運輸多肽(OATP1B1、OATP1B3)、有機陰離子運輸蛋白(OAT1、OAT3)、有機陽離子運輸蛋白(OCT1、OCT2)或多藥物及毒素排除子1(MATE1)之受質。

*Eribulin*對運輸蛋白之影響: 體外試驗數據顯示*eribulin*於臨床使用濃度時可能抑制P-gp，但不會抑制BCRP、OATP1B1、OCT1、OAT1、OAT3或MATE1。

12 臨床試驗資料

12.1 轉移性乳癌

Study 1 (試驗305，EMBRACE Study) 為一項開放性、隨機且多中心試驗，762位病人具有轉移性乳癌，並且曾經接受至少2次化學療程以治療轉移性乳癌，且前次化學治療6個月內疾病惡化。病人先前接受以anthracycline-和taxane-為基礎之輔助性或針對轉移性乳癌之化學治療。以2:1的比例將病人隨機分配至HALAVEN[®]治療組(n=508)或至隨機分組前已選擇之單一療法(對照組，n=254)。隨機分配是按地理區域、HER2/*neu*狀態和以前是否接受過capecitabine治療分層。於第1天和第8天給予HALAVEN[®] 1.4 mg/m²，每21天為一週期。病人接受HALAVEN[®]治療時間中位數5個週期(範圍: 1至23個週期)。對照組包括97%化學治療(26% vinorelbine，18% gemcitabine，18% capecitabine，16% taxane，9% anthracycline，10%其他化學治療)和3%荷爾蒙治療。主要療效結果為整體存活期。

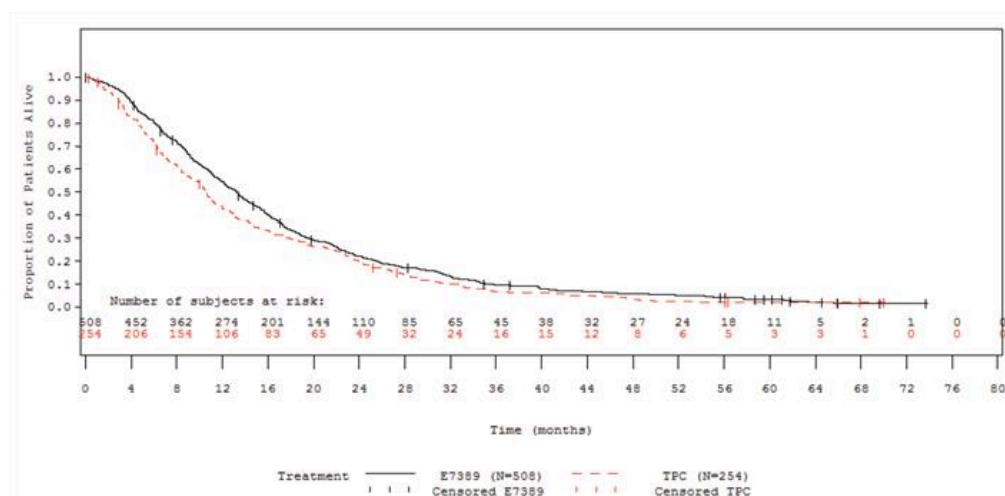
兩治療組之病人人口統計及基線特性相似。中位年齡為55歲(範圍: 27至85歲)且92%為白人。納入之病人64%為北美/西歐/澳洲，25%為東歐/俄羅斯，11%為拉丁美洲/南非。91%病人之ECOG表現狀態基線為0或1。HALAVEN[®]治療組與對照組之腫瘤預後特性亦相似，包括雌激素受體狀態(陽性: 67%，陰性: 28%)，黃體素受體狀態(陽性: 49%，陰性: 39%)，HER2/*neu*受體狀態(陽性: 16%，陰性: 74%)，三陰性狀態(ER⁻, PR⁻, HER2/*neu*⁻: 19%)，有內臟疾病(82%，包括60%肝臟及38%肺臟)及骨骼疾病(61%)，轉移部位數(大於兩處: 50%)。病人先前接受化學治療之中位數兩組皆為4次。

Study 1中，於95%數據之截斷日期時，HALAVEN[®]治療組之整體存活期較對照組有統計學上顯著改善(見表五及圖一)。

表五 HALAVEN[®]治療組與對照組之整體存活期比較表 – Study 1

整體存活期	HALAVEN® (n = 508)	對照組 (n = 254)
死亡數	485	242
中位數，天(95% CI))	403 (367, 438)	321 (281, 365)
危險比 (95%CI) ^a	0.815 (0.696, 0.955)	
P值 ^b	0.011	
CI = confidence interval		
^a 依據Cox比例風險狀態，按地理區域、HER2狀態和以前是否接受過capecitabine治療分層。		
^b 依據對數等級檢定，按地理區域、HER2狀態和以前是否接受過capecitabine治療分層。		

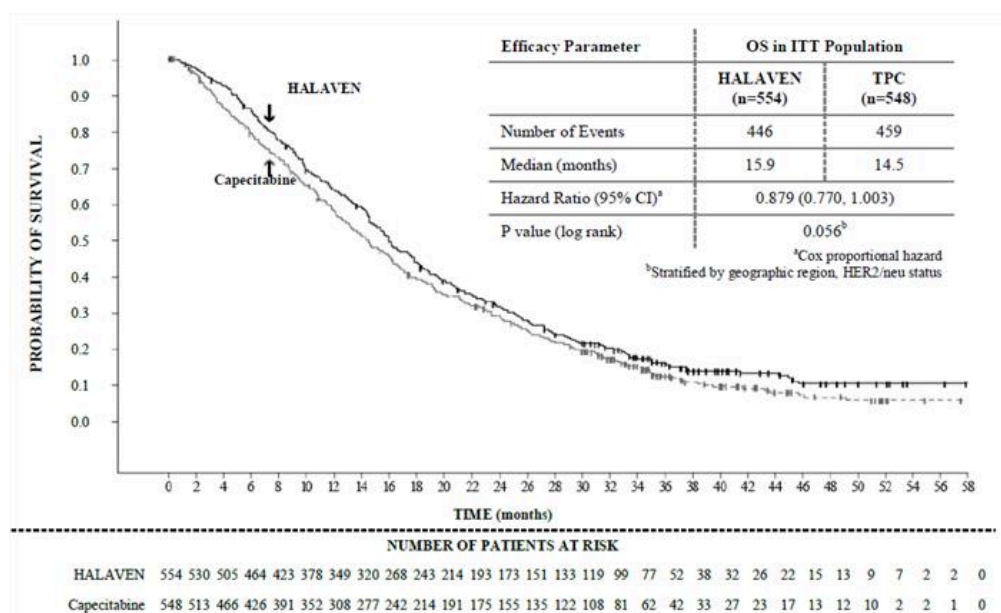
圖一: 整體存活期之Kaplan Meier Analysis分析 (ITT Population)



試驗301為較前線轉移性乳癌所作的第2個第3期試驗，該試驗以局部晚期或轉移性乳癌病人(n=1,102)為對象進行一項開放性隨機分組試驗，以OS及PFS為共同主要療效指標研究HALAVEN[®]單一治療相較於capecitabine單一治療之療效。病人先前曾接受過最多3種化學療程，其中包括anthracycline和taxane，晚期疾病則最多用過2種化學治療，先前接受過0、1或2種轉移性乳癌之化學治療的百分比分別是20.0%、52.0%及27.2%。病人的HER2狀態為：15.3%陽性、68.5%陰性、16.2%未知；而25.8%的病人為三陰性。

療效參數	ITT 群體中的整體存活期	
	HALAVEN [®] (n=554)	Capecitabine (n=548)
事件數	446	459
中位數(月)	15.9	14.5
風險比HR (95% CI) ^a	0.879 (0.770, 1.003)	
P值 (對數等級)	0.056 ^b	
^aCox比例風險 ^b按地理區域・HER2/neu狀態分層		

圖二: 試驗301 – 整體存活期(ITT Population)



獨立審查評估之無惡化存活期於eribulin組和capecitabine組相似，中位數分別為4.1個月和4.2個月 (HR 1.08 ; [95% CI : 0.932, 1.250])。獨立審查評估之客觀反應率於eribulin組和capecitabine組亦相似，eribulin組為11.0% (95% CI : 8.5, 13.9)，capecitabine組為11.5% (95% CI : 8.9, 14.5)。

於試驗305與試驗301中，eribulin組和對照組之HER2陰性病人和HER2陽性病人的整體存活期如下列表六所示：

療效參數	試驗305之整體存活期ITT群體			
	HER2陰性		HER2陽性	
	HALAVEN® (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN® (n = 83)	TPC (n = 40)
事件數	285	151	66	37
中位月數	13.4	10.5	11.8	8.9
風 險 比 (95%CI)	0.849 (0.695, 1.036)		0.594 (0.389, 0.907)	
p 值 (對數等級)	0.106		0.015	

療效參數	試驗301之整體存活期ITT群體			
	HER2陰性		HER2陽性	
	HALAVEN® (n = 375)	Capecitabine (n = 380)	HALAVEN® (n = 86)	capecitabine (n = 83)
事件數	296	316	73	73

中位月數	15.9	13.5	14.3	17.1
風 險 比 (95%CI)	0.838 (0.715, 0.983)		0.965 (0.688, 1.355)	
p 值 (對 數 等 級)	0.030		0.837	
注意：併用抗HER2治療未包含於試驗305與試驗301中。				

12.2 脂肪肉瘤

HALAVEN[®]的療效及安全性於Study 2中進行評估，該試驗為一項開放性、隨機分配(1:1)、多中心、活性對照試驗。符合資格的病人必須有無法手術切除、局部晚期或轉移性脂肪肉瘤或平滑肌肉瘤，且先前接受過至少兩次全身性化學治療(其中一次治療必須含有anthracycline)，且前次化學治療6個月內疾病惡化。病人隨機分配至HALAVEN[®]治療組，每21天為一週期，於第1天和第8天以靜脈注射給予HALAVEN[®] 1.4 mg/m²，或每21天以靜脈注射給予dacarbazine劑量為850 mg/m²、1000 mg/m²或1,200 mg/m² (dacarbazine劑量係由試驗主持人在隨機分配之前選定)。治療持續進行直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。隨機分配則依照組織學(脂肪肉瘤或平滑肌肉瘤)、先前治療次數(2次 vs. >2次)及地理區域(美國及加拿大 vs. 西歐、澳洲及以色列 vs. 東歐、拉丁美洲及亞洲)分層。主要療效結果指標為整體存活率(OS)。其他療效結果指標為疾病無惡化存活期(PFS)及經確認的客觀反應率(ORR) (由試驗主持人依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST第1.1版)評估而得)。Dacarbazine治療組之病人於疾病惡化時未給予HALAVEN[®]。

總計有446位病人接受隨機分配，其中225位分配至HALAVEN[®]治療組，而221位分配至dacarbazine治療組。年齡中位數為56歲(範圍：24至83歲)；33%為男性；73%為白人；44%其ECOG表現狀態(PS)為0及53%其ECOG PS為1；68%有平滑肌肉瘤，而32%有脂肪肉瘤；39%於美國及加拿大(區域1)參加試驗，46%於西歐、澳洲及以色列(區域2)參加試驗；47%先前接受過超過2次的全身性化學治療。先前接受過最常見(>40%)全身性化學治療為doxorubicin (90%)、ifosfamide (62%)、gemcitabine (59%)、trabectedin (50%)及docetaxel (48%)。

143位脂肪肉瘤之病人中，其年齡中位數為55歲(範圍：32至83歲)；62%為男性，72%為白人；41%其ECOG PS為0，而53%其ECOG PS為1；35%於區域1參加試驗，51%於區域2參加試驗；而44%先前接受過超過2次的全身性化學治療。根據當地組織學評估脂肪肉瘤亞型的分佈，45%為去分化型(dedifferentiated)、37%為黏液狀/圓細胞型(myxoid/round cell)及18%為多型態型(pleomorphic)。

Study 2中，隨機分配至HALAVEN[®]治療組之病人其整體存活期較dacarbazine組有統計學上顯著改善(見表七)。整個群體的疾病無惡化存活期無顯著差別。依據事先計畫進一步對OS及PFS進行的次族群探究分析，HALAVEN[®]的治療效果僅限於脂肪肉瘤病人(見表七、表八及圖三)。Study 2中，無證據顯示HALAVEN[®]用於晚期或轉移性平滑肌肉瘤之病人具有療效(見表八)。

表七: Study 2中，脂肪肉瘤分層及所有病人之療效結果^a

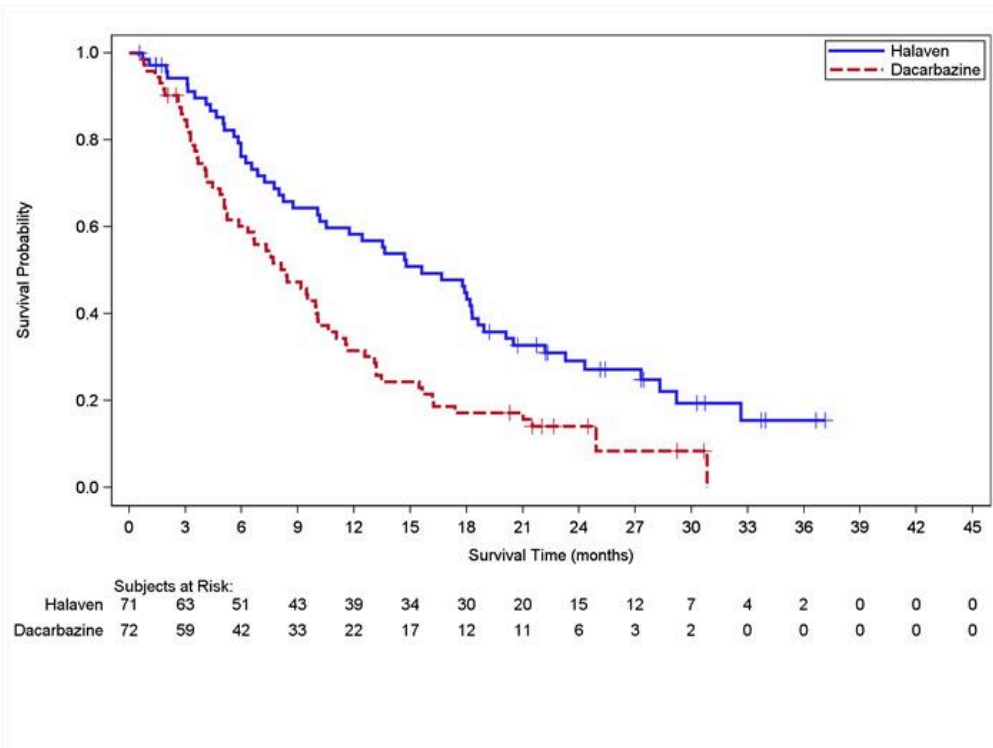
	脂肪肉瘤分層		所有病人*	
	HALAVEN [®] (n=71)	Dacarbazine (n=72)	HALAVEN [®] (n=225)	Dacarbazine (n=221)
整體存活期				
死亡數・n (%)	52 (73)	63 (88)	173 (77)	179 (81)
中位數・月 (95% CI))	15.6 (10.2, 18.6)	8.4 (5.2, 10.1)	13.5 (11.1, 16.5)	11.3 (9.5, 12.6)
危險比 (95%CI)	0.51 (0.35, 0.75)		0.75 (0.61, 0.94)	
分層的對數 p值	N/A [†]		0.011	
疾病無惡化存活期				
事件・n (%)	57 (80)	59 (82)	194 (86)	185 (84)
疾病惡化	53	52	180	170
死亡數	4	7	14	15
中位數・月 (95% CI))	2.9 (2.6, 4.8)	1.7 (1.4, 2.6)	2.6 (2.0, 2.8)	2.6 (1.7, 2.7)
危險比 (95%CI)	0.52 (0.35, 0.78)		0.86 (0.69, 1.06)	
客觀反應率				
客觀反應率 (%) (95%CI)	1.4 (0, 7.6)	0 (0, 4.2)	4.0 (1.8, 7.5)	5.0 (2.5, 8.7)

^a 療效數據排除一處收納6位病人之試驗地點。

* 所有病人 = liposarcoma及leiomyosarcoma。

[†] N/A = 不適用

圖三: Study 2中脂肪肉瘤分層之整體存活期Kaplan-Meier曲線



表八: Study 2中平滑肌肉瘤分層之療效結果^a

	平滑肌肉瘤分層	
	HALAVEN [®] (n=154)	Dacarbazine (n=149)
整體存活期		
死亡數・n (%)	121 (79)	116 (78)
中位數・月(95% CI))	12.8 (10.3, 14.8)	12.3 (11.0, 15.1)
危險比 (95%CI)	0.90 (0.69, 1.18)	
疾病無惡化存活期		
事件・n (%)	137 (89)	126 (85)
疾病惡化	127	118
死亡數	10	8
中位數・月(95% CI))	2.2 (1.5, 2.7)	2.6 (2.2, 2.9)
危險比 (95%CI)	1.05 (0.81, 1.35)	
客觀反應率 (%) (95%CI)	5.2 (2.3, 10)	7.4 (3.7, 12.8)

^a 療效數據排除一處收納6位病人之試驗地點。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

小瓶，100支以下/盒裝

13.2 效期

參見外盒包裝。

13.3 儲存條件

25°C以下儲存。

15 其他

使用與處理說明

Halaven[®]注射液為細胞毒性藥物，請遵循合適的使用與處理步驟。

版本: HAL-PI-U202209E2014-v01

1. 依據 09/2022 US PI

2. 臨床試驗中Study 301相關內容及Study 301與Study 305之 HER-2情形對整體存活期的試驗結果：依據 2014 SmPC。

製造廠

製造廠：BSP Pharmaceuticals
S.p.A.

Via Appia Km 65,561 (loc. Latina Scalo), 04013 Latina (LT),
Italy

包裝場：Eisai Manufacturing
Ltd.

European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield,
Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom

藥商

衛采製藥股份有限公司

台北市中山區松江路106號8樓