

<抗癌藥物>

賀樂維[®] 0.5 毫克/毫升
注射液

(eribulin 製劑)

<Anticancer drug>

Halaven[®] 0.5 mg/mL
Solution for Injection

衛部藥輸字第 026140 號

1. 適應症

HALAVEN[®]用於治療轉移性乳癌患者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。

2. 用法用量

本藥限由醫師使用。

2.1 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。

對於輕度肝功能不全患者(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“特殊族群使用(8.5)”)。

對於中度肝功能不全患者(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“特殊族群使用(8.5)”)。

對於中度腎功能不全患者(肌酸酐清除率 30-50 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“特殊族群使用(8.6)”)。

2.2 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:	
ANC < 500/mm ³ 超過 7 天	1.1 mg/m ²
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。

2.3 製備及給藥說明

自單次使用之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(USP)。

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，於冷藏最長可放置 24 小時。未使用完之小瓶須丟棄。

3. 劑型及劑量

HALAVEN[®] (eribulin mesylate)注射劑，1 mg/2 mL (0.5 mg/mL)。

4. 禁忌

無相關禁忌。

5. 警語及注意事項

5.1 嗜中性白血球減少症

於 Study 1 中，12%(62/503)患者發生持續超過一週的嚴重嗜中性白血球減少症(ANC < 500/mm³，< 1%之患者因此停藥(參閱“不良反應(6)”)。丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase)或天門冬胺酸轉胺酶(aspartate aminotransferase) > 3 × ULN (upper limit of normal)之患者發生 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(febrile neutropenia)之比率較轉胺酶數值正常者高。膽紅素 > 1.5 × ULN 之患者發生 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。

每次給藥前須監測其全血球計數；發生 3 級或 4 級血球減少症患者應增加監測頻率。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 天之患者，須延後 HALAVEN® 給藥並降低後續劑量(參閱“用法用量(2.2)”)。HALAVEN® 之臨床試驗中未納入基線嗜中性白血球計數 1,500/mm³ 以下之患者。

5.2 周邊神經病變

於 Study 1 中，有 8% 患者(40/503)發生 3 級周邊神經病變，0.4% 患者(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% 患者；24/503)。有 5% 患者(26/503)發生神經病變持續超過 1 年。22% 患者(109/503)發展出新的或惡化的神經病變，且於追蹤期間(中位數 269 天，範圍 25-662 天)未恢復。應密切監視患者是否出現周邊運動和感覺神經病變之徵象。3 或 4 級周邊神經病變之患者須停用 HALAVEN® 直到恢復至 2 級或以下(參閱“用法用量(2.2)”)。

5.3 胚胎毒性

關於 HALAVEN® 使用於懷孕婦女，尚無充分且有良好對照之研究。HALAVEN® 是微管抑制劑(microtubule inhibitor)；因此，預期投與懷孕婦女會對胎兒造成傷害。對大鼠投與 eribulin mesylate 約人體建議劑量(以體表面積計算)之一半時，可觀察到胚胎毒性及致畸性。若於懷孕期間使用本品或是患者使用本品期間懷孕，應告知其對胎兒之潛在風險(參閱“特殊族群使用(8.1)”)。

5.4 QT 波延長

以 26 名患者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)及電解質異常之患者，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 波延長症狀之患者應避免使用 HALAVEN®。

6. 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)”)
- 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)”)

患者使用 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。患者使用 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%)。

因臨床試驗是在廣泛多變之情況下執行，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，且不能代表臨床實務中觀察所得之發生率。

於臨床試驗中，以 HALAVEN[®] 治療 1,222 位多類型腫瘤之患者，其中 240 位患者以 HALAVEN[®] 治療 6 個月或以上。1,222 位患者中主要為女性(82%)，其年齡中位數為 58 歲(範圍:26 至 91 歲)。種族及人種分布為高加索人(83%)、黑人(5%)、亞洲人(2%)及其他(5%)。

表二顯示之不良反應是由 Study 1 中治療 750 位患者所得(參閱“臨床研究(13)”)。Study 1 中，將患者隨機分配(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 位患者接受 HALAVEN[®] 治療，247 位患者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%)。患者以 HALAVEN[®] 治療之中位時間為 118 天，患者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% 於任一組之患者發生。

表二 Study 1 中患者發生率至少 10% 之不良反應

MedDRA 10 版	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^a				
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 ^b	35%	8%	16%	2%
頭痛	19%	<1%	12%	<1%
全身性的障礙和投藥部位狀況				
乏力/疲勞	54%	10%	40%	11%
黏膜發炎	9%	1%	10%	2%
發熱	21%	<1%	13%	<1%
胃腸消化系統異常				
便秘	25%	1%	21%	1%
腹瀉	18%	0	18%	0
噁心	35%	1%	28%	3%
嘔吐	18%	1%	18%	1%
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%
臨床檢查				
體重下降	21%	1%	14%	<1%
代謝及營養方面異常				
缺乏食慾	20%	1%	13%	1%
呼吸道、胸部及橫膈異常				
咳嗽	14%	0	9%	0

呼吸困難	16%	4%	13%	4%
皮膚及皮下組織異常				
禿髮	45%	NA ^c	10%	NA ^c
感染和寄生蟲感染				
尿道感染	10%	1%	5%	0

^a 依據檢驗數值。

^b 包括周邊神經病變、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。

^c 不適用；(分類系統未定義 2 級以上之禿髮)。

血球減少症: Study 1 中，28%(143/503)患者以 HALAVEN[®] 治療發生 3 級嗜中性白血球減少症，29%(144/503)患者發生 4 級嗜中性白血球減少症。5%(23/503)患者發生嗜中性白血球減少症合併發燒；二位患者(0.4%)因嗜中性白血球減少症合併發燒之併發症死亡。12%患者(62/503)因嗜中性白血球減少症而須降低劑量，<1%患者因而須停藥。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)患者發生 3 級或以上之血小板減少症。有 19% 以 HALAVEN[®] 治療之患者使用 G-CSF(granulocyte colony-stimulating factor)或 GM-SCF(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)。

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

肝功能檢驗異常: 基線 ALT 0 級或 1 級的患者，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患者，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

7. 藥物交互作用

7.1 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，於晚期固態腫瘤患者未觀察到臨床上有意義之暴露量 (AUC)差異(參閱“臨床藥理學(11.2)”)。

7.2 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“臨床藥理學(11.2)”)。

8. 特殊族群使用

8.1 懷孕分級 D (參閱“警語及注意事項(5.3)”)

關於 HALAVEN[®] 使用於懷孕婦女，尚無充分且有良好對照之研究。HALAVEN[®] 是微管抑制劑 (microtubule inhibitor)；因此，預期投與懷孕婦女會對胎兒造成傷害。對大鼠投與 eribulin mesylate 約人體建議劑量(以體表面積計算)之一半時，可觀察到胚胎毒性及致畸性。若於懷孕期間使用本品或是患者使用本品期間懷孕，應告知其對胎兒之潛在風險。

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(mg/m²)計算之 0.04、0.13、0.43 和 0.64 倍。當劑量為人體建議劑量以體表面積(mg/m²)計算之 0.64 倍時，觀察到流產機率增加且後代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。當劑量為人體建議劑量(mg/m²)之 0.43 倍或以上時，eribulin mesylate 對大鼠之母體毒性報告包括脾臟增大、母體體重增加量減少且食物消耗量減少。

8.2 授乳母親

HALAVEN[®] 是否會分泌於人類乳汁中尚未知悉。無偵測 HALAVEN[®] 是否分泌在人類或動物乳汁中之相關研究。因許多藥物會分泌於人類乳汁中且 HALAVEN[®] 可能經由乳汁哺餵嬰兒而有嚴重不良反應，需評估藥物對母親之重要性後決定停止授乳或停止 HALAVEN[®] 治療。

8.3 小兒使用

18 歲以下之小兒患者使用 HALAVEN[®] 之安全性及療效尚未確立。

8.4 老年人使用

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 位受試者接受 HALAVEN[®] 建議劑量及療程，其中 15%(121/827) 患者為 65 歲及以上，2%(17/827) 患者為 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。

8.5 肝功能不全

對輕度肝功能不全患者給予 HALAVEN[®] 1.1 mg/m² 及中度肝功能不全患者給予 0.7 mg/m²，其 eribulin 暴露量與肝功能正常患者給予劑量 1.4 mg/m² 時相似。因此，建議給輕度肝功能不全患者(Child-Pugh A)較低之起始劑量為 1.1 mg/m²，給中度肝功能不全患者(Child-Pugh B)為 0.7

mg/m²。未有重度肝功能不全(Child-Pugh C)患者使用 HALAVEN[®]之研究(參閱“用法用量(2.1), 臨床藥理學(11.2)”)。

8.6 腎功能不全

中度腎功能不全患者(CrCl 30-50 mL/min)之幾何平均劑量標準化(geometric mean dose-normalized)全身暴露量較腎功能正常之患者增加兩倍。建議給予中度腎功能不全患者較低之起始劑量 1.1 mg/m²。未有重度腎功能不全患者(CrCl < 30 mL/min)使用 HALAVEN[®]之安全性研究(參閱“用法用量(2.1), 臨床藥理學(11.2)”)。

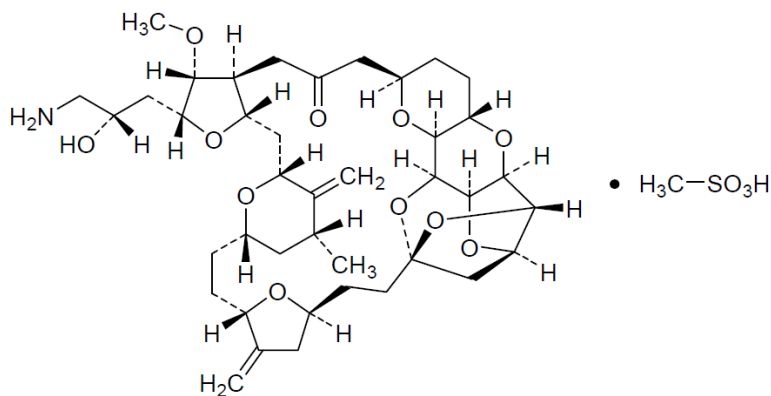
9. 過量

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. 描述

HALAVEN[®] (eribulin mesylate)注射液是一種 non-taxane 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 okadai* 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-9H,15H-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：



HALAVEN[®]為澄清、無色、無菌之注射液。每小瓶含 1 mg 的 eribulin mesylate，相當於 0.5 mg/mL 溶液於乙醇:水(5:95)。

賦形劑: Ethanol anhydrous, Water for injections, Hydrochloric acid, Sodium hydroxide。

11. 臨床藥理學

11.1 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。

11.2 藥動學

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。

代謝

給予患者 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。

排除

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

年齡、性別及種族之影響

收集 340 位患者資料所做之族群藥動學分析中，性別、種族及年齡對 eribulin 之藥動學無臨床上有意義之影響。

藥物交互作用

其他藥物對 HALAVEN[®] 之影響

以 12 位晚期固態腫瘤患者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 位晚期固態腫瘤患者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; 90CI%: 0.91, 1.34)。

HALAVEN[®] 對其他藥物之影響

Eribulin 於人類初代肝臟細胞顯示對 CYP1A、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。Eribulin 於體外為藥物排除運輸蛋白 P-gp 之受質及弱效抑制劑。

特殊族群

肝功能不全

在一項研究中評估輕度(Child-Pugh A; n=7)和中度(Child-Pugh B; n=5)肝功能不全患者的 eribulin 藥動學。與肝功能正常之患者(n=6)比較，eribulin 於輕度和中度肝功能不全患者之暴露

量分別增加 1.8 倍和 2.5 倍。對輕度肝功能不全患者給予 HALAVEN[®] 1.1 mg/m² 及中度肝功能不全患者給予 0.7 mg/m²，其 eribulin 暴露量與肝功能正常患者給予劑量 1.4 mg/m² 時相似(參閱“用法用量(2.1), 特殊族群使用(8.5)”)。

腎功能不全

無腎功能不全患者使用 HALAVEN[®] 之正式藥動學試驗。現有資料顯示輕度腎功能不全患者(CrCl 50-80 mL/min)之幾何平均劑量標準化全身暴露量與腎功能正常之患者相似。然而，中度腎功能不全患者(CrCl 30-50 mL/min)之幾何平均劑量標準化全身暴露量較腎功能正常之患者增加兩倍(參閱“用法用量(2.1), 特殊族群使用(8.6)”)。

11.3 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 名固態腫瘤患者於第 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。

12. 非臨床毒理學

12.1 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。

HALAVEN[®] 對人類生育力之影響尚未知悉。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(mg/m²)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(mg/m²)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(mg/m²)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。

13. 臨床試驗

Study 1 為一項開放性、隨機且多中心試驗，762 位患者具有轉移性乳癌，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。患者先前接受以 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 的比例將患者隨機分配至 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。患者接受 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。

兩治療組之患者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。納入之患者 64% 為北美/西歐/澳洲, 25% 為東歐/俄羅斯, 11% 為拉丁美洲/南非。91% 患者之 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%)。患者先前接受化學治療之中位數兩組皆為 4 次。

Study 1 中, HALAVEN[®] 治療組之整體存活期較對照組有統計學上顯著改善(見表三)。於觀察到 77% 事件時進行一項更新且未計畫之存活期分析(見圖一), 與主要分析一致。隨機分配至 HALAVEN[®] 治療組之患者中, 依照 RECIST 標準之客觀反應率為 11% (95% CI: 8.6%, 14.3%), 中位反應期間為 4.2 個月(95% CI: 3.8, 5.0 個月)。

表三 HALAVEN[®] 治療組與對照組之整體存活期比較表 – Study 1

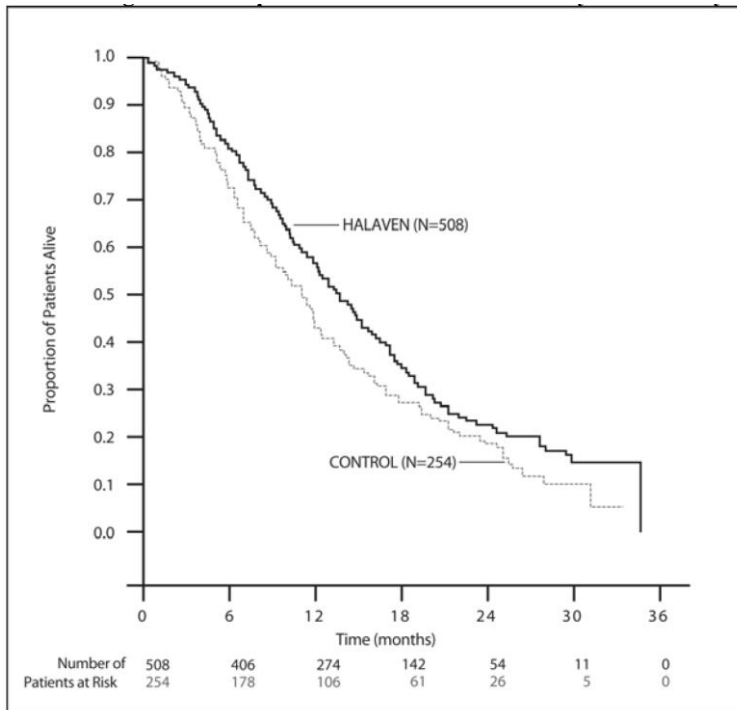
整體存活期	HALAVEN [®] (n = 508)	對照組 (n = 254)
主要存活期分析		
死亡數	274	148
中位數, 月(95% CI)	13.1 (11.8, 14.3)	10.6 (9.3, 12.5)
危險比 (95%CI) ^a	0.81 (0.66, 0.99)	
<i>P</i> 值 ^b	0.041	
更新之存活期分析		
死亡數	386	203
中位數, 月(95% CI)	13.2 (12.1, 14.4)	10.6 (9.2, 12.0)

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 Study 1 之更新整體存活期分析



14. 包裝與儲存方法

小瓶，100 支以下/盒裝。

25°C 以下儲存。

製造廠：NerPharMa S.r.l.

Viale Pasteur, 10, 20014 Nerviano (Milan), Italy

包裝廠：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

台北市長安東路一段 18 號 9 樓

製訂版本日期：June 18, 2013

依據 201202 US PI