

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Eribulin EVER Pharma 0,44 mg/ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje množstvo eribulínium-mezylátu zodpovedajúce 0,44 mg eribulínu.

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje množstvo eribulínium-mezylátu zodpovedajúce 0,88 mg eribulínu.

Každá 3 ml injekčná liekovka obsahuje množstvo eribulínium-mezylátu zodpovedajúce 1,32 mg eribulínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 39,5 mg etanolu.

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 79 mg etanolu.

Každá 3 ml injekčná liekovka obsahuje 118,5 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný vodný roztok v podstate bez viditeľných častíc.

pH=6,0-9,0

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Eribulin EVER Pharma je indikovaný na liečbu dospelých pacientok s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s progresiou po predchádzajúcej liečbe v najmenej jednom chemoterapeutickom režime indikovanom na pokročilé ochorenie (pozri časť 5.1). Predchádzajúca liečba musí zahŕňať antracyklín a taxán, buď ako adjuvantnú liečbu, alebo ako liečbu metastatického ochorenia, s výnimkou pacientov, u ktorých tieto terapie neboli vhodné.

Eribulin EVER Pharma je indikovaný na liečbu neresekovateľného liposarkómu u dospelých pacientov, ktorí podstúpili liečbu obsahujúcu antracyklín (pokiaľ nebola nevhodná) na pokročilé alebo metastatické ochorenie (pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Eribulin EVER Pharma sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného lekára so skúsenosťami s vhodným používaním liekov proti rakovine. Môže ho podávať iba príslušne kvalifikovaný zdravotnícky pracovník.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka eribulínu vo forme roztoku pripraveného na použitie je 1,23 mg/m<sup>2</sup>, ktorá sa má

podávať intravenózne počas 2 až 5 minút na 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu.

### **Poznámka:**

V EÚ sa odporúčaná dávka vzťahuje na bázu liečiva (eribulín). Výpočet individuálnej dávky, ktorá sa podáva pacientovi, musí byť založený na sile roztoku pripraveného na použitie, ktorý obsahuje 0,44 mg/ml eribulínu a na odporúčaní dávky 1,23 mg/m<sup>2</sup>. Odporúčania na zníženie dávky uvedené nižšie sú tiež zobrazené ako dávky eribulínu podávané na základe sily roztoku pripraveného na použitie.

V pivotných klinických štúdiách zodpovedajúcich publikáciách a v niektorých iných regiónoch, napr. v Spojených štátoch amerických a vo Švajčiarsku, sa odporúčaná dávka zakladá na forme soli (eribulínium-mezylát).

U pacientov sa môžu vyskytnúť nauzea alebo vracanie. Má sa zvažiť antiemetická profylaxia vrátane kortikoidov.

### Odloženie podania dávky počas liečby

Podanie eribulínu na 1. alebo 8. deň sa má odložiť, ak nastane ktorýkoľvek z nasledujúcich prípadov:

- absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) < 1 x 10<sup>9</sup>/l
- krvné doštičky < 75 x 10<sup>9</sup>/l
- nehematologické toxicity 3. alebo 4. stupňa.

### Zníženie dávky počas liečby

Odporúčania na zníženie dávky pri opakovanej liečbe sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

### **Odporúčania na zníženie dávky**

<b>Nežiaduca reakcia po predchádzajúcom podaní eribulínu</b>	<b>Odporúčaná dávka eribulínu</b>
<b>Hematologická:</b>	
ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l pretrvávajúci viac ako 7 dní	0,97 mg/m <sup>2</sup>
ANC < 1 x 10 <sup>9</sup> /l – neutropénia komplikovaná horúčkou alebo infekciou	
Krvné doštičky < 25 x 10 <sup>9</sup> /l – trombocytopenia	
Krvné doštičky < 50 x 10 <sup>9</sup> /l – trombocytopenia komplikovaná hemorágiou alebo vyžadujúca transfúziu krvi alebo krvných doštičiek	
<b>Nehematologická:</b>	
Akýkoľvek výskyt 3. alebo 4. stupňa v predchádzajúcom cykle	
<b>Opakovaný výskyt akýchkoľvek hematologických alebo nehematologických nežiaducich reakcií, ako to je uvedené vyššie</b>	
Napriek zníženiu na 0,97 mg/m <sup>2</sup>	0,62 mg/m <sup>2</sup>
Napriek zníženiu na 0,62 mg/m <sup>2</sup>	Zvážte ukončenie

Dávka eribulínu nemá byť opätovne zvýšená po tom, ako bola znížená.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

#### *Porucha funkcie pečene z dôvodu metastáz*

Odporúčaná dávka eribulínu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A Childovho-Pughovho skóre) je 0,97 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne počas 2 až 5 minút na 1. a 8. deň 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka eribulínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B Childovho-Pughovho skóre) je 0,62 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne počas 2 až 5 minút na 1. a 8. deň

21-dňového cyklu.

Závažná porucha funkcie pečene (trieda C Childovho-Pughovho skóre) sa neskúmala, očakáva sa však, že je potrebné výraznejšie zníženie dávky, ak sa eribulín použije u týchto pacientov.

#### *Porucha funkcie pečene z dôvodu cirhózy*

Táto skupina pacientov sa neskúmala. Dávky uvedené vyššie sa môžu používať pri miernej a stredne závažnej poruche funkcie, odporúča sa však dôkladné sledovanie, pretože môže byť potrebná opätovná úprava dávok.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Niektorí pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) môžu mať zvýšenú expozíciu eribulínu a môžu vyžadovať zníženie dávky. U všetkých pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť a dôkladné sledovanie bezpečnosti (pozri časť 5.2).

#### Starší pacienti

Na základe veku pacienta sa neodporúčajú žiadne špecifické úpravy dávky (pozri časť 4.8).

#### Pediatrická populácia

Použitie eribulínu sa netýka detí a dospelých v indikácii karcinómu prsníka. Použitie eribulínu u pediatrickej populácie nie je relevantné pri indikácii sarkómu mäkkých tkanív (pozri časť 5.1).

#### Spôsob podávania

Eribulin EVER Pharma je určený na intravenózne použitie. Dávka sa môže zriediť až v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nemá sa riediť v 5 % infúznom roztoku glukózy. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Pred podaním sa má zabezpečiť dobrý periférny venózný prístup alebo priechodný centrálny prístup. Neexistuje dôkaz o tom, že eribulínium-mezylát spôsobuje pľuzgiere alebo podráždenie. V prípade extravazácie má byť liečba symptomatická. Informácie týkajúce sa zaobchádzania s cytotoxickými liekmi, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hematológia

Myelosupresia závisí od dávky a prejavuje sa predovšetkým ako neutropénia (časť 4.8). U všetkých pacientov sa má pred každou dávkou eribulínu sledovať kompletný krvný obraz. Liečba eribulínom sa má začať len u pacientov s hodnotami ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  a počtom krvných doštičiek  $> 100 \times 10^9/l$ .

U < 5 % pacientov liečených eribulínom sa vyskytla febrilná neutropénia. Pacienti, u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia, závažná neutropénia alebo trombocytopenia, sa majú liečiť podľa odporúčaní v časti 4.2.

U pacientov s hodnotou alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST)  $> 3 \times$  hornej hranice referenčného rozpätia (*upper limit of normal*, ULN) bol vyšší výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie. Hoci sú údaje obmedzené, u pacientov s hodnotou bilirubínu  $> 1,5 \times$  ULN je výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie tiež vyšší.

Boli hlásené smrteľné prípady febrilnej neutropénie, neutropenickej sepsy, sepsy a septického šoku.

Závažnú neutropéniu je možné liečiť použitím faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) alebo jeho ekvivalentu podľa uváženia lekára v súlade s príslušnými pokynmi (pozri časť 5.1).

### Periférna neuropatia

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať kvôli prejavom periférnej motorickej a senzorickej neuropatie. Rozvoj závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje odloženie alebo zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Pacienti s preexistujúcou neuropatiou vyššieho ako 2. stupňa neboli zaradení do klinických štúdií. U pacientov s preexistujúcou neuropatiou 1. alebo 2. stupňa nebola pravdepodobnosť výskytu nových alebo zhoršenia prítomných príznakov väčšia, ako u pacientov, ktorí do štúdie vstúpili bez neuropatie.

### Predĺženie intervalu QT

V nekontrolovanej otvorenej štúdií, ktorá hodnotila EKG u 26 pacientov, sa na 8. deň pozorovalo predĺženie intervalu QT, ktoré nezáviselo od koncentrácie eribulínu a ktoré sa nepozorovalo na 1. deň. Odporúča sa sledovať EKG, pokiaľ sa liečba začína u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, bradyarytmiami alebo pri súčasnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT, vrátane antiarytmík Ia. a III. triedy, a s abnormalitami v koncentráciách elektrolytov. Pred začatím liečby eribulínom sa má hypokaliémia, hypokalciémia alebo hypomagneziémia korigovať a tieto elektrolyty sa majú počas liečby sledovať. Eribulín sa nemá podávať pacientom s vrodeným syndrómom predĺženia QT intervalu.

### Informácie o pomocných látkach so známym účinkom:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 39,5 mg etanolu (alkohol) v ml.

Injekčná liekovka 2 ml

Tento liek obsahuje 79 mg alkoholu (etanol) v každej injekčnej liekovke. Objem 2 ml tohto lieku zodpovedá menej ako 2 ml piva alebo 1 ml vína.

Injekčná liekovka 3 ml

Tento liek obsahuje 118,5 mg alkoholu (etanol) v každej injekčnej liekovke. Objem 3 ml tohto lieku zodpovedá menej ako 3 ml piva alebo 1 ml vína.

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Eribulín sa eliminuje predovšetkým (do 70 %) biliárnou exkréciou. Transportný proteín zapojený do tohto procesu nie je známy. Eribulín nie je substrátom prenášačov proteínu rezistencie karcinómu prsníka (*breast cancer resistance protein*; BCRP), organických aniónov (*organic anion transporting proteins*; OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), proteínu spojeného s mnohopočetnou rezistenciou (*multi-drug resistance-associated protein*; MRP2, MRP4) a exportnej pumpy solí žľčových kyselín (*bile salt export pump transporters*; BSEP).

Neočakávajú sa žiadne medziliekové interakcie s inhibítormi a induktormi CYP3A4. Ketokonazol, inhibítor CYP3A4 a P glykoproteínu (Pgp), a rifampicín, induktor CYP3A4, neovplyvňujú expozíciu eribulínu (AUC a C<sub>max</sub>).

### Účinky eribulínu na farmakokinetiku iných liečiv

Údaje *in vitro* ukazujú, že eribulín je mierny inhibítor dôležitého, lieky metabolizujúceho enzýmu CYP3A4. Údaje *in vivo* nie sú k dispozícii. Odporúča sa opatrnosť a sledovanie nežiaducich udalostí pri súčasnom užívaní látok, ktoré majú úzku terapeutickú šírku a ktoré sú eliminované predovšetkým metabolizmom prostredníctvom enzýmu CYP3A4 (napr. alfentanil, cyklosporín, ergotamín, fentanyl, pimozyd, chinidín, sirolimus, takrolimus).

Eribulín v relevantných klinických koncentráciách neinhibuje enzýmy CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 2E1.

V relevantných klinických koncentráciách eribulín neinhiboval aktivitu sprostredkovanú transportérmi BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 a OATP1B3.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 7 mesiacov po liečbe. Muži musia byť poučení, aby počas liečby nespodili dieťa a musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 4 mesiace po liečbe.

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití eribulínu u gravidných žien. Eribulín je u potkanov embryotoxický, fetotoxický a teratogénny. Eribulín EVER Pharma sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, ak sa použije, tak len po dôkladnom zvážení potrieb matky a rizika pre plod.

Ženám v plodnom veku je potrebné odporučiť, aby sa vyhli otehotneniu počas toho ako ony alebo ich partner užívajú Eribulin EVER Pharma a majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až 3 mesiace po liečbe.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa eribulín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka alebo mlieka u zvierat. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť, preto sa eribulín nesmie používať počas dojčenia (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

Testikulárna toxicita sa pozorovala u potkanov a psov (pozri časť 5.3). Pacienti mužského pohlavia sa majú pred liečbou poradiť o konzervácii spermií z dôvodu možnej ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby Eribulinom EVER Pharma.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Eribulin EVER Pharma môže vyvolať nežiaduce reakcie ako únava a závraty, ktoré môžu viesť k malému alebo miernemu ovplyvneniu schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacientov treba poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ sa cítia unavení alebo pociťujú závrat.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spojené s Eribulinom EVER Pharma je útlm kostnej drene prejavujúci sa ako neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopénia s pridruženými infekciami. Nové prepuknutie alebo zhoršenie už existujúcej periférnej neuropatie boli tiež hlásené.

Gastrointestinálne toxicity prejavujúce sa ako anorexia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha a stomatitída sú medzi hlásenými nežiaducimi účinkami. Iné nežiaduce účinky zahŕňali únavu, alopeciu, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, sepsu a syndróm bolesti svalov a kostí.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Pokiaľ nie je uvedené inak, tabuľka uvádza miery výskytu nežiaducich reakcií pozorovaných u pacientov s karcinómom prsníka a u pacientov so sarkómom mäkkých tkanív, ktorým sa podávala odporúčaná dávka v štúdiách fázy 2 a fázy 3.

Kategórie frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Ak sa vyskytli reakcie 3. alebo 4. stupňa, uvedená je skutočná celková frekvencia reakcií a frekvencia reakcií 3. alebo 4. stupňa (v tabuľke ako G3/4).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie – všetky stupne			
	Veľmi časté (Frekvencia %)	Časté (Frekvencia %)	Menej časté (Frekvencia %)	Zriedkavé alebo neznáme
<b>Infekcie a nákazy</b>		Infekcia močových ciest (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumónia (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Orálna kandidóza Orálny herpes Infekcia horných dýchacích ciest Nazofaryngitída Rinitída Herpes zoster	Sepsa (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>a</sup> Neutropenická sepsa (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup> Septický šok (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup>	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Neutropénia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopénia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anémia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Lymfopénia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Febrilná neutropénia (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) <sup>a</sup> Trombocytopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Diseminovaná intravaskulárna koagulácia <sup>b</sup>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Znížená chuť do jedla (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>	Hypokaliémia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hypomagneziémia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydratácia (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup> Hyperglykémia Hypofosfatémia Hypokalcémia		
<b>Psychické poruchy</b>		Insomnia Depresia		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Periférna neuropatia <sup>c</sup> (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Bolesť hlavy (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeúzia Závrat (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup> Hypestézia Letargia Neurotoxicita		

<b>Poruchy oka</b>		Zvýšená lakrimácia (5,8 %) (G3/4: 0,1 %)d Konjunktivitída		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo Tinnitus		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Tachykardia		
<b>Poruchy ciev</b>		Nával horúčavy Pľúcna embólia (1,3 %) (G3/4: 1,1 %)a	Trombóza hlbokých žíl	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Dyspnoe (15,2 %)a (G3/4: 3,5 %)a Kašeľ (15,0 %) (G3/4: 0,5 %)d	Orofaryngálna bolesť Epistaxa Rinorea	Intersticiálna choroba pľúc (0,2 %) (G3/4:0,1 %)	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Nauzea (35,7 %) (G3/4: 1,1 %)d Zápcha (22,3 %) (G3/4: 0,7 %)d Hnačka (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Vracanie (18,1%) (G3/4: 1,0 %)	Bolesť brucha Stomatitída (11,1 %) (G3/4: 1,0 %)d Sucho v ústach Dyspepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %)d Gastroezofagálna refluxná choroba Distenzia brucha	Vredy v ústach Pankreatitída	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (7,7 %) (G3/4: 1,4 %)d Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)d Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)d Hyperbilirubinémia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicita (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Alopécia	Vyrážka (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)d Porucha nechtov Nočné potenie Suchá koža Erytém Hyperhidróza Palmárno-plantárna erytrodysestézia (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)d	Angioedém	**Stevensov-Johnsonov syndróm / toxická epidermálna nekrolýza <sup>b</sup>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Artralgia a myalgia (20,4 %) (G3/4:1,0 %) Bolesť chrbta (12,8 %) (G3/4:1,5 %) Bolesť v končatinách (10,0 %) (G3/4:0,7 %)d	Bolesť kostí (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Svalové spazmy (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)d Bolesť svalov a kostí Bolesť svalov a kostí hrudníka Svalová slabosť		

<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		Dyzúria	Hematúria Proteinúria Renálne zlyhanie	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Vyčerpanosť/Asténia (53,2 %) (G3/4:7,7 %) Pyrexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Zápál sliznice (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) <sup>d</sup> Periférny edém Bolesť Zimnica Bolesť na hrudníku Ochorenie podobné chrípke		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Zníženie telesnej hmotnosti (11,4 %) (G3/4:0,4 %) <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> Zahŕňa udalosti 5. stupňa.

<sup>b</sup> Zo spontánneho hlásenia

<sup>c</sup> Zahŕňa uprednostňované výrazy periférnej neuropatie, periférnej motorickej neuropatie, polyneuropatie, parestézie, periférnej senzorickej neuropatie, periférnej senzomotorickej neuropatie a demyelinizačnej polyneuropatie.

Žiadne udalosti 4. stupňa.

\* Zriedkavé

\*\* Frekvencia neznáma

Celkovo možno povedať, že bezpečnostný profil u pacientov s karcinómom prsníka a u pacientov so sarkómom mäkkých tkanív bol podobný.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### Neutropénia

Pozorovaná neutropénia bola reverzibilná a nebola kumulatívna; priemerný čas do dosiahnutia najnižšieho počtu neutrofilov bol 13 dní a priemerný čas do úpravy závažnej neutropénie ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) bol 8 dní.

Počty neutrofilov  $< 0,5 \times 10^9/l$ , ktoré pretrvávali dlhšie ako 7 dní, sa vyskytovali u 13 % pacientov s karcinómom prsníka liečených eribulínom v štúdiu EMBRACE.

Neutropénia bola hlásená ako nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (*treatment emergent adverse event*, TEAE) u 151/404 (37,4 % pre všetky stupne) v populácii so sarkómom, v porovnaní s 902/1 559 (57,9 % pre všetky stupne) v populácii s karcinómom prsníka. Zlúčené frekvencie zoskupených TEAE a laboratórnych abnormalít neutrofilov boli 307/404 (76,0 %) a 1 314/1 559 (84,3 %), v uvedenom poradí. Medián trvania liečby bol 12,0 týždňov u pacientov so sarkómom a 15,9 týždňov u pacientov s karcinómom prsníka.

Boli hlásené smrteľné prípady febrilnej neutropénie, neutropenickej sepsy, sepsy a septického šoku. Z 1 963 pacientov s karcinómom prsníka a sarkómom mäkkých tkanív, ktorí dostávali eribulín v klinických štúdiách v odporúčanej dávke, sa vyskytli jedna fatálna udalosť neutropenickej sepsy (0,1 %) a jedna fatálna udalosť febrilnej neutropénie (0,1 %). Okrem toho sa vyskytli 3 fatálne udalosti sepsy (0,2 %) a jedna fatálna udalosť septického šoku (0,1 %).

Závažnú neutropéniu je možné liečiť použitím G-CSF alebo jeho ekvivalentu podľa uváženia lekára v súlade príslušnými pokynmi. 18 % a 13 % pacientov, ktorí boli liečení eribulínom, dostávalo G-CSF v dvoch štúdiách fázy 3 s karcinómom prsníka (Štúdie 305 a 301, v uvedenom poradí). V štúdiu fázy 3 so sarkómom (štúdia 309), dostalo G-CSF 26 % pacientov liečených eribulínom.

Neutropénia mala za následok prerušenie liečby u  $< 1$  % pacientov liečených eribulínom.

##### Diseminovaná intravaskulárna koagulácia

Zaznamenali sa prípady diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, zvyčajne v súvislosti s neutropéniou a/alebo sepsou.



### Periférna neuropatia

U 1 559 pacientov s karcinómom prsníka bola najčastejšia nežiaduca reakcia, ktorá mala za následok prerušenie liečby eribulínom, periférna neuropatia (3,4 %). Medián času do periférnej neuropatie 2. stupňa bol 12,6 týždňov (po 4 cykloch). Zo 404 pacientov so sarkómom liečbu eribulínom prerušili 2 pacienti v dôsledku periférnej neuropatie. Medián času do vzniku 2. stupňa periférnej neuropatie bol 18,4 týždňa.

Rozvoj periférnej neuropatie 3. alebo 4. stupňa sa vyskytoval u 7,4 % pacientov s karcinómom prsníka a 3,5 % u pacientov so sarkómom. V klinických štúdiách sa u pacientov s preexistujúcou neuropatiou rozvinuli nové alebo zhoršujúce sa symptómy s rovnakou pravdepodobnosťou ako u pacientov, ktorí boli do štúdie zaradení bez ochorenia.

U pacientov s karcinómom prsníka s preexistujúcou periférnou neuropatiou 1. alebo 2. stupňa bola frekvencia periférnej neuropatie 3. stupňa zapríčinenéj liečbou 14 %.

### Hepatotoxicita

U niektorých pacientov s normálnymi/abnormálnymi hladinami pečeňových enzýmov pred liečbou eribulínom, boli hlásené zvýšené hladiny pečeňových enzýmov pri začatí liečby eribulínom. Zdá sa, že takéto zvýšenie sa objavilo v skorom štádiu pri liečbe eribulínom v cykle 1 – 2 u väčšiny pacientov a zatiaľ čo sa považovalo za pravdepodobné, že ide o fenomén adaptácie pečene pri liečbe eribulínom a nie znak významnej toxicity pečene, hepatotoxicita bola tiež hlásená.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

Z 1 559 pacientov s karcinómom prsníka liečených odporúčanou dávkou eribulínu bolo 283 pacientov (18,2 %) vo veku  $\geq 65$  rokov. V populácii 404 pacientov so sarkómom 90 pacientov (22,3 %) liečených eribulínom bolo vo veku  $\geq 65$  rokov. Profil bezpečnosti eribulínu u starších pacientov (vo veku  $\geq 65$  rokov) bol podobný ako u pacientov vo veku  $< 65$  rokov okrem celkovej slabosti/únavy, ktoré preukázali rastúci trend s vekom. U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s ALT alebo AST  $> 3 \times$  ULN bol vyšší výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie. Hoci sú údaje obmedzené, u pacientov s hladinou bilirubínu  $> 1,5 \times$  ULN je výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie tiež vyšší (pozri tiež časti 4.2 a 5.2).

#### Pediatrická populácia

Uskutočnili sa tri otvorené štúdie, štúdia 113, 213 a 223, zahŕňajúce pediatrických pacientov s refraktérnymi alebo rekurentnými solídnyimi nádormi a lymfómami, vynímajúc nádory centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť monoterapie eribulínom bola hodnotená u 43 pediatrických pacientov, ktorí dostávali až do 1,58 mg/m<sup>2</sup> v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu (štúdie 113 a 223). Takisto bola hodnotená bezpečnosť eribulínu v kombinácii s irinotekánom, a to u 40 pediatrických pacientov, ktorí dostávali 1,23 mg/m<sup>2</sup> eribulínu v 1. a 8. deň a 20 alebo 40 mg/m<sup>2</sup> irinotekánu v 1. až 5. deň 21-dňového cyklu, alebo 100 alebo 125 mg/m<sup>2</sup> irinotekánu v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu (štúdia 213).

V štúdiu 113 (fáza 1) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v súvislosti s liekom znížený počet bielych krviniek, znížený počet lymfocytov, anémia a znížený počet neutrofilov.

V štúdiu 213 (fáza 1/2) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v súvislosti s liekom neutropénia (fáza 1) a hnačka a znížený počet neutrofilov (fáza 2).

V štúdiu 223 (fáza 2) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v súvislosti s liekom znížený počet neutrofilov, anémia a znížený počet bielych krviniek.

Bezpečnostný profil eribulínu ako monoterapie alebo v kombinácii s irinotekánium-chloridom u tejto pediatrickej populácie bol konzistentný so známym bezpečnostným profilom oboch hodnotených

liekov u dospeljej populácie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

#### **4.9 Predávkovanie**

V jednom prípade predávkovania sa pacientovi nedopatrením podalo 7,6 mg eribulínu (približne 4-násobok plánovanej dávky) a následne sa u neho vyvinula reakcia z precitlivenosti (3. stupňa) na 2. deň a neutropénia (3. stupňa) na 7. deň. Obe nežiaduce reakcie ustúpili pri použití podpornej starostlivosti.

Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní eribulínom. V prípade predávkovania je potrebné pacienta dôkladne sledovať. Liečba predávkovania má zahŕňať podporné medicínske intervencie na liečbu prítomných klinických prejavov.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, ATC kód: L01XX41

Eribulínium-mezylát je inhibítor dynamiky mikrotubulov, ktorý patrí do halichondrínovej skupiny cytostatík. Je štrukturálne zjednodušeným syntetickým analógom halichondrínu B, prírodného produktu izolovaného z morskej huby *Halichondria okadaei*.

Eribulín inhibuje rastovú fázu mikrotubulov bez ovplyvnenia fázy skracovania a sekvestruje tubulín do neproduktívnych agregátov. Eribulín vykazuje svoje účinky prostredníctvom antimitotického mechanizmu zasahujúceho tubulín, ktorý vedie k blokáde G<sub>2</sub>/M-cyklu bunky, narušeniu mitotických deliacich vretienok a nakoniec k apoptickému odumretiu bunky po dlhotrvajúcej ireverzibilnej mitotickej blokáde.

#### Klinická účinnosť

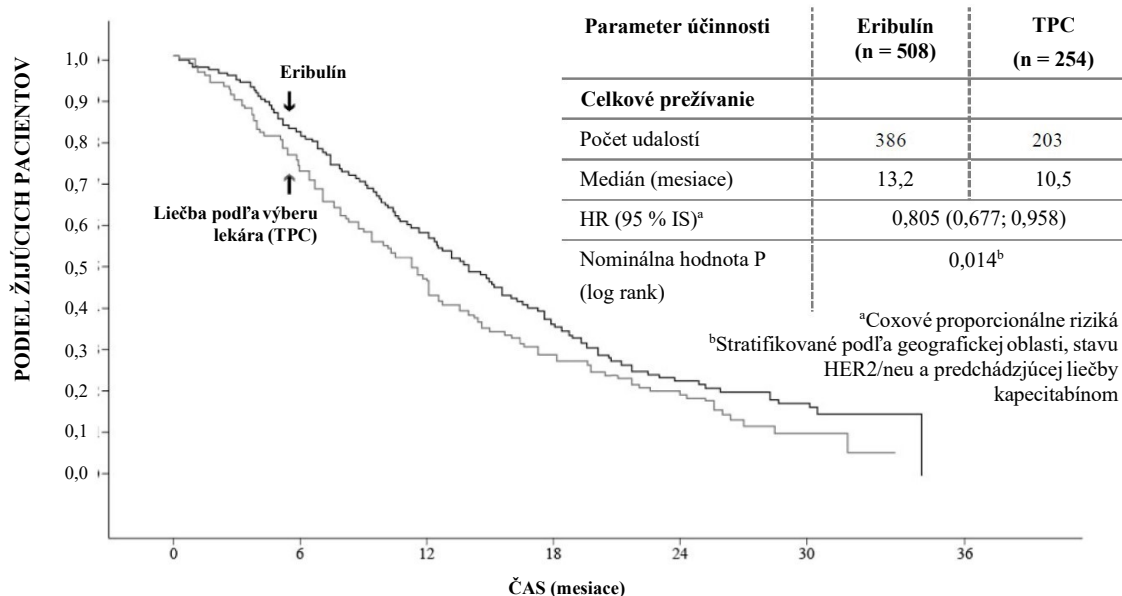
##### Karcinóm prsníka

Účinnosť eribulínu pri karcinóme prsníka je primárne podporená dvomi randomizovanými porovnávacimi štúdiami fázy 3.

V pivotnej štúdií (štúdia 305) fázy 3, EMBRACE, malo 762 pacientov lokálne rekurentný alebo metastázujúci karcinóm prsníka a predtým absolvovali minimálne dva a maximálne päť chemoterapeutických režimov, vrátane antracyklínu a taxánu (pokiaľ neboli kontraindikované). U pacientov musela nastať progresia v priebehu 6 mesiacov od svojho posledného chemoterapeutického režimu. HER 2 stav pacientov bol: 16,1 % pozitívnych, 74,2 % negatívnych a 9,7 % neznámych, zatiaľ čo 18,9 % pacientov bolo trojnásobne negatívnych. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a podával sa im buď eribulín alebo liečba podľa výberu lekára (treatment of physician's choice, TPC), ktorá pozostávala z 97 % chemoterapie (26 % vinorelbín, 18 % gemcitabín, 18 % kapecitabín, 16 % taxán, 9 % antracyklín, 10 % iná chemoterapia) alebo 3 % hormonálnej liečby.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľový ukazovateľ s výsledkom celkového prežívania (*overall survival*, OS), ktorý bol štatisticky významne lepší v skupine s eribulínom v porovnaní s TPC v prípade 55 % udalostí.

Tento výsledok bol potvrdený aktualizovanou analýzou celkového prežívania v prípade 77 % udalostí.

**Štúdia 305 - Aktualizované údaje celkového prežívania (ITT populácia)**

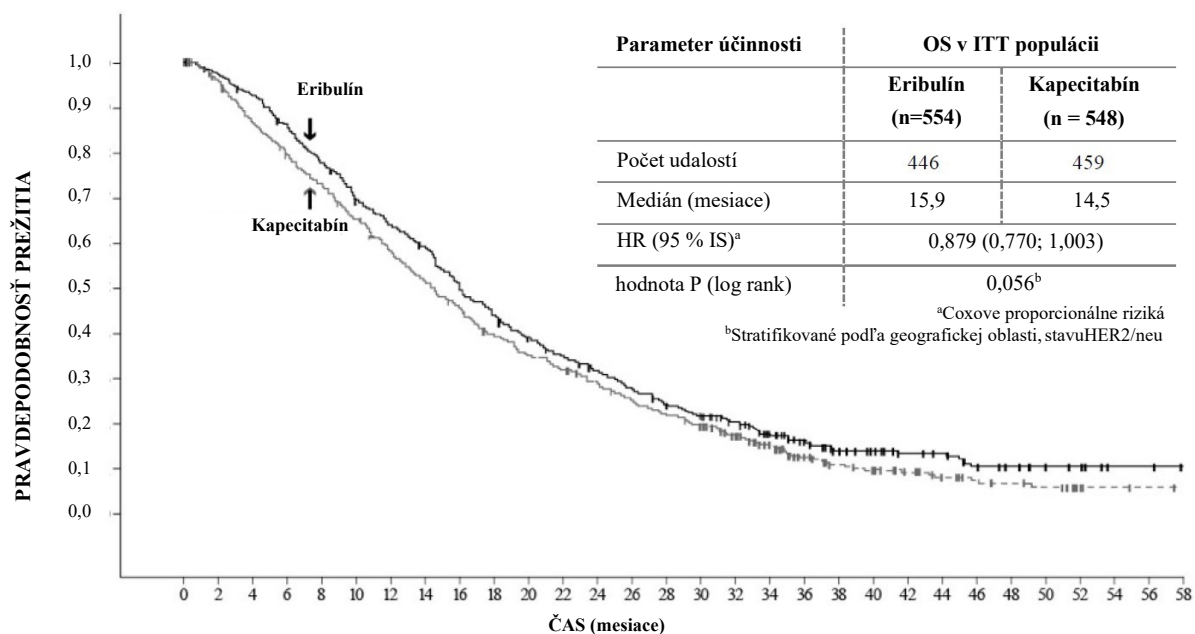
		POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV						
Eribulín	508	406	274	142	54	11	0	
TPC	254	178	106	61	26	5	0	

Podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bol medián prežívania bez progresie (progression free survival, PFS) 3,7 mesiacov pre eribulín v porovnaní s 2,2 mesiacmi v skupine s TPC (Hazard ratio, HR 0,865, 95 % IS: 0,714, 1,048,  $p = 0,137$ ). U pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou bola miera objektívnej odpovede podľa kritérií RECIST 12,2 % (95 % IS: 9,4 %, 15,5 %) podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa pre skupinu s eribulínom v porovnaní s 4,7 % (95 % IS: 2,3 %, 8,4 %) pre skupinu s TPC.

Pozitívny účinok na OS sa pozoroval u oboch skupín pacientov – skupine refraktérnej voči taxánu a nerefraktérnej skupine. Pri aktualizácii OS bol HR pre eribulín oproti TPC 0,90 (95 % IS: 0,71; 1,14) v prospech eribulínu u pacientov refraktérnych voči taxánu a 0,73 (95 % IS: 0,56; 0,96) u pacientov nerefraktérnych voči taxánu.

Pozitívny účinok na OS sa pozoroval u oboch skupín pacientov – skupine bez predchádzajúcej liečby kapecitabínom a skupine s predchádzajúcou liečbou kapecitabínom. Aktualizovaná analýza OS preukázala prínos v prežívaní pre skupinu s eribulínom v porovnaní s TPC aj u pacientov s predchádzajúcou liečbou kapecitabínom s HR 0,787 (95 % IS: 0,645; 0,961), aj u pacientov bez predchádzajúcej liečby kapecitabínom so zodpovedajúcim HR 0,865 (95 % IS: 0,606; 1,233).

Druhá štúdia fázy 3 v skoršej línii metastatického karcinómu prsníka, štúdia 301, bola otvorená, randomizovaná štúdia u pacientov ( $n = 1\,102$ ) s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka na preskúmanie účinnosti monoterapie eribulínom v porovnaní s monoterapiou kapecitabínom, pričom OS a PFS boli koprímnymi cieľovými ukazovateľmi. Pacienti predtým absolvovali až maximálne tri predchádzajúce chemoterapeutické režimy vrátane antracyklínu a taxánu, a maximálne dva na pokročilé ochorenie - s percentom zastúpenia: pacienti, ktorí neabsolvovali predošlý chemoterapeutický režim 20,0 %; pacienti, ktorí absolvovali 1 predošlý chemoterapeutický režim 52,0 % a pacienti, ktorí absolvovali 2 predošlé chemoterapeutické režimy 27,2 % liečby metastatického karcinómu prsníka. HER2 stav pacientov bol: 15,3 % pozitívnych, 68,5 % negatívnych a 16,2 % neznámych, zatiaľ čo 25,8 % bolo trojnásobne negatívnych.

**Štúdia 301 – Celkové prežívanie (ITT populácia)**-----  
**POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV**

Eribulín	554	530	505	464	423	378	349	320	268	243	214	193	173	151	133	119	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0
Kapecitabín	548	513	466	426	391	352	308	277	242	214	191	175	155	135	122	108	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0

Prežívanie bez progresie podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bolo podobné medzi eribulínom a kapecitabínom s mediánom 4,1 mesiacov vs. 4,2 mesiacov (HR 1,08; [95 % IS: 0,932, 1,250]). Miera objektívnej odpovede podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bola tiež podobná medzi eribulínom a kapecitabínom; 11,0 % (95 % IS: 8,5, 13,9) v skupine s eribulínom a 11,5 % (95 % IS: 8,9, 14,5) v skupine s kapecitabínom.

Celkové prežívanie u HER2 negatívnych pacientov a HER2 pozitívnych pacientov v skupine s eribulínom a v kontrolnej skupine štúdie 305 a štúdie 301 je uvedené nižšie:

Parameter účinnosti	Štúdia 305 Aktualizované údaje celkového prežívania ITT populácie			
	HER2 negatívni		HER2 pozitívni	
	Eribulín (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulín (n = 83)	TPC (n = 40)
Počet udalostí	285	151	66	37
Medián (mesiace)	13,4	10,5	11,8	8,9
HR (95 % IS)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
hodnota p (log rank)	0,106		0,015	

Parameter účinnosti	Štúdia 301 Údaje celkového prežívania ITT populácie			
	HER2 negatívni		HER2 pozitívni	
	Eribulín (n = 375)	Kapecitabín (n = 380)	Eribulín (n = 86)	Kapecitabín (n = 83)
Počet udalostí	296	316	73	73
Medián (mesiace)	15,9	13,5	14,3	17,1
HR (95 % IS)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
hodnota p (log rank)	0,030		0,837	

Poznámka: Súbežná anti-HER2 liečba nebola zahrnutá v štúdiu 305 a štúdiu 301.

Liposarkóm

Údaje o účinnosti eribulínu pri liposarkóme podporuje pivotná štúdia fázy 3 u pacientov so sarkómom (štúdia 309). Pacienti v tejto štúdií (n = 452) mali lokálne recidivujúci, neoperovateľný a/alebo metastatický sarkóm mäkkých tkanív a to jeden z dvoch podtypov - leiomyosarkóm alebo liposarkóm. Pacienti predtým dostávali najmenej dva chemoterapeutické režimy, z ktorých jeden musel byť antracyklínový (pokiaľ nebol kontraindikovaný).

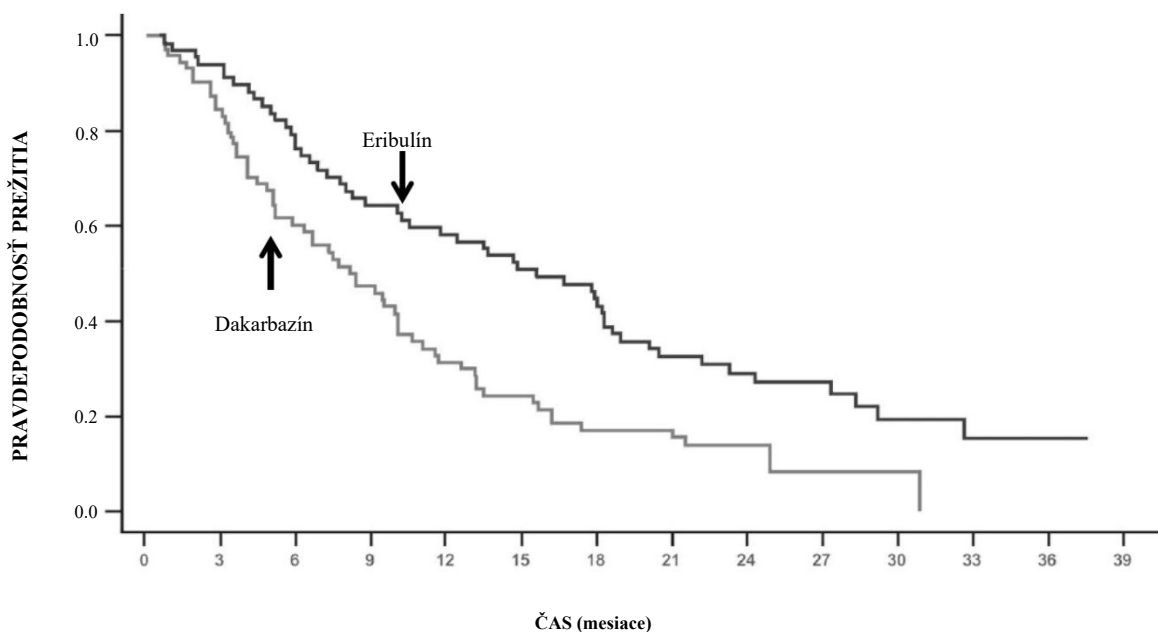
Pacienti museli mať progresiu ochorenia v období 6 mesiacov od posledného chemoterapeutického režimu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1, na liečbu buď eribulínom 1,23 mg/m<sup>2</sup> v dňoch 1 a 8 v 21 dennom cykle alebo dakarbazínom 850 mg/m<sup>2</sup>, 1 000 mg/m<sup>2</sup> alebo 1200 mg/m<sup>2</sup> (dávky stanovené skúšajúcim pred randomizáciou) každých 21 dní.

V štúdií 309 sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie v OS (overall survival, celkové prežívanie) u pacientov randomizovaných do skupiny eribulínu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Toto sa prejavilo v mediáne OS ako zlepšenie o dva mesiace (13,5 mesiacov u pacientov liečených eribulínom oproti 11,5 mesiacom u pacientov liečených dakarbazínom). V prežívaní bez progresie ochorenia alebo celkovej miere odpovede medzi liečebnými skupinami nebol v celkovej populácii žiadny významný rozdiel.

Liečebné účinky eribulínu boli obmedzené na pacientov s liposarkómom (45 % dediferencovaných, 37 % myxoidných / s okrúhlymi bunkami a 18 % pleomorfných v štúdií 309) na základe vopred plánovanej analýzy podskupín OS a PFS. Nezistil sa žiadny rozdiel v účinnosti medzi eribulínom a dakarbazínom u pacientov s pokročilým alebo metastatickým leiomyosarkómom.

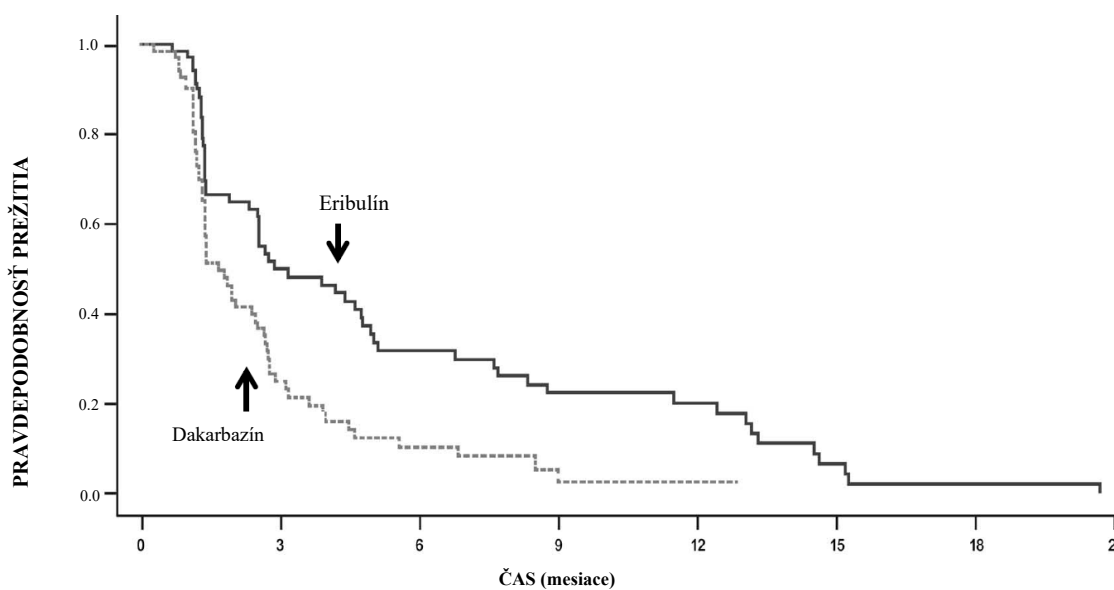
	Štúdia 309 Podskupina liposarkómu		Štúdia 309 Podskupina leiomyosarkómu		Štúdia 309 Populácia ITT	
	Eribulín (n = 71)	Dakarbazín (n = 72)	Eribulín (n = 157)	Dakarbazín (n = 152)	Eribulín (n = 228)	Dakarbazín (n = 224)
<b>Celkové prežívanie</b>						
Počet udalostí	52	63	124	118	176	181
Medián (mesiace)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
HR (95 % IS)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominálna p-hodnota	0,0006		0,5730		0,0169	
<b>Prežívanie bez progresie</b>						
Počet udalostí	57	59	140	129	197	188
Medián (mesiace)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
HR (95 % IS)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominálna p-hodnota	0,0015		0,5848		0,2287	

### Štúdia 309 – Celkové prežívanie v podskupine s liposarkómom



		POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV:													
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Eribulín	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0	
Dakarbazín	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0	

### Štúdia 309 – Prežívanie bez progresie v podskupine s liposarkómom



		POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV:							
		0	3	6	9	12	15	18	21
Eribulín	71	28	17	12	9	3	1	0	
Dakarbazín	72	15	5	2	1	0	0	0	

### Pediatrická populácia

#### *Karcinóm prsníka*

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s eribulínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre indikáciu karcinómu prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

### *Sarkóm mäkkých tkanív*

Účinnosť eribulínu bola hodnotená, ale nebola stanovená v rámci troch otvorených štúdií:

Štúdia 113 bola otvorená, multicentrická štúdia fázy 1 na zistenie dávky, v ktorej sa hodnotil eribulín u pediatrických pacientov s refraktérnymi alebo rekurentnými solídnyimi nádormi a lymfómami, vynímajúc nádory CNS. Celkovo bolo zaradených a liečených 22 pediatrických pacientov (vekový rozsah: 3 až 17 rokov). Pacientom bol eribulín podávaný intravenózne v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu v troch úrovniach dávky (0,97; 1,23 a 1,58 mg/m<sup>2</sup>). Maximálna tolerovaná dávka (maximum tolerated dose, MTD)/odporúčaná dávka v rámci fázy 2 (*recommended Phase 2 dose*, RP2D) eribulínu bola stanovená ako 1,23 mg/m<sup>2</sup> v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu.

Otvorená, multicentrická 2. fáza štúdie 223, v ktorej sa hodnotili bezpečnosť a predbežná aktivita eribulínu u pediatrických pacientov s refraktérnym alebo rekurentným rhabdomyosarkómom (RMS), nerhabdomyosarkómovým nádorom mäkkých tkanív (*non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma*, NRSTS) alebo Ewingovým sarkómom (EWS). Zaradených bolo dvadsaťjeden pediatrických pacientov (vekový rozsah: 2 až 17 rokov), ktorí boli liečení eribulínom v dávke 1,23 mg/m<sup>2</sup> podaným intravenózne v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu (RP2D zo štúdie 113). Žiadny z pacientov nedosiahol potvrdenú čiastočnú odpoveď (partial response, PR) ani úplnú odpoveď (*complete response*, CR).

Otvorená, multicentrická 1. a 2. fáza štúdie 213 na posúdenie bezpečnosti a účinnosti eribulínu v kombinácii s irinotekánium-chloridom u pediatrických pacientov s relapsujúcimi/refraktérnymi solídnyimi nádormi a lymfómami, vynímajúc nádory CNS (fáza 1), a na hodnotenie účinnosti kombinovanej liečby u pediatrických pacientov s relapsujúcim/refraktérnym RMS, NRSTS a EWS (fáza 2). V rámci tejto štúdie bolo zaradených a liečených celkovo 40 pediatrických pacientov. V rámci fázy 1 bolo zaradených a liečených 13 pediatrických pacientov (vekový rozsah: 4 až 17 rokov), pričom dávka RP2D bola stanovená ako 1,23 mg/m<sup>2</sup> eribulínu v 1. a 8. deň so 40 mg/m<sup>2</sup> irinotekánium-chloridu v 1. až 5. deň 21-dňového cyklu. V rámci fázy 2 bolo zaradených 27 pediatrických pacientov (vekový rozsah: 4 až 17 rokov), ktorí boli liečení RP2D. U troch pacientov bola potvrdená PR (1 pacient v každej kohorte histológie RMS, NRSTS a EWS). Miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) bola 11,1 %.

V týchto troch štúdiách s pediatrickými pacientmi neboli pozorované žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti (pozri časť 4.8), avšak z dôvodu malej populácie pacientov nie je možné vyvodit' žiadne jednoznačné závery.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Distribúcia

Farmakokinetika eribulínu sa vyznačuje rýchlou distribučnou fázou, po ktorej nasleduje predĺžená eliminačná fáza s priemerným terminálnym polčasom približne 40 hodín. Má veľký distribučný objem (priemerná hodnota v rozmedzí 43 až 114 l/m<sup>2</sup>).

Eribulín sa slabo viaže na plazmatické proteíny. Väzba eribulínu na plazmatické proteíny (100 - 1 000 ng/ml) sa v ľudskej plazme pohybuje v rozmedzí od 49 % do 65 %.

### Biotransformácia

Po podaní <sup>14</sup>C-eribulínu pacientom bol hlavnou cirkulujúcou formou v plazme nezmenený eribulín. Koncentrácie metabolitu predstavovali < 0,6 % materskej zlúčeniny, čo potvrdzuje, že u ľudí neexistujú žiadne hlavné metabolity eribulínu.

### Eliminácia

Eribulín má nízky klírens (priemerná hodnota v rozmedzí 1,16 až 2,42 l/h/m<sup>2</sup>). Nepozorovala sa žiadna významná kumulácia eribulínu pri podávaní jedenkrát týždenne. Farmakokinetické vlastnosti nie sú v rozmedzí dávok eribulínu 0,22 až 3,53 mg/m<sup>2</sup> závislé od dávky ani od času.

Eribulín sa eliminuje predovšetkým biliárnou exkréciou. Transportný proteín zapojený do vylučovania nie je v súčasnosti známy. Predklinické štúdie *in vitro* naznačujú, že sa eribulín transportuje prostredníctvom Pgp. Ukázalo sa však, že v klinicky relevantných koncentráciách nie je eribulín inhibítorom Pgp *in vitro*. Navyše, *in vivo*, súbežné podávanie ketokonazolu, inhibítora Pgp, nemá žiadny vplyv na expozíciu eribulínu (AUC a C<sub>max</sub>). *In vitro* štúdie tiež naznačujú, že eribulín nie je substrátom pre organický transportér kationov 1 (organic cation transporter 1, OCT1).

Po podaní <sup>14</sup>C-eribulínu pacientom sa približne 82 % dávky eliminuje stolicou a 9 % močom, čo naznačuje, že renálny klírens nie je významnou cestou eliminácie eribulínu. Nezmenený eribulín predstavuje väčšinu celkovej rádioaktivity v stolici a v moči.

#### Porucha funkcie pečene

Štúdia hodnotila farmakokinetiku eribulínu u pacientov s miernou (trieda A Childovho-Pughovho skóre; n = 7) a stredne závažnou (trieda B Childovho-Pughovho skóre; n = 4) poruchou funkcie pečene z dôvodu pečeňových metastáz. V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (n = 6) sa expozícia eribulínu zvýšila 1,8-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a 3-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Podávanie eribulínu v dávke 0,97 mg/m<sup>2</sup> pacientom s miernou poruchou funkcie pečene a v dávke 0,62 mg/m<sup>2</sup> pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene malo za následok o niečo vyššiu expozíciu eribulínu ako pri dávke 1,23 mg/m<sup>2</sup> podanej pacientom s normálnou funkciou pečene. Eribulín sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C Childovho-Pughovho skóre). U pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu cirhózy sa neuskutočnila žiadna štúdia. Odporúčané dávkovanie, pozri časť 4.2.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovala zvýšená expozícia eribulínu s vysokou inter-individuálnou variabilitou. Farmakokinetika eribulínu sa hodnotila v klinickej štúdií fázy 1 u pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu: ≥ 80 ml/min; n = 6), so stredne závažnou (30 - 50 ml/min; n = 7) alebo závažnou (15 - < 30 ml/min; n = 6) poruchou funkcie obličiek. Klírens kreatinínu sa odhadoval podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovala 1,5 krát (90 % IS: 0,9 - 2,5) vyššia AUC<sub>(0-inf)</sub> normalizovaná k dávke. Odporúčané dávkovanie, pozri časť 4.2.

#### Pediatrická populácia

Plazmatické koncentrácie eribulínu boli zhromaždené od 83 pediatrických pacientov (vekový rozsah: 2 až 17 rokov) s refraktérnymi/relapsujúcimi a rekurentnými solídnymi nádormi a lymfómami, ktorí dostávali eribulín v štúdiách 113, 213 a 223. Farmakokinetika eribulínu u pediatrických pacientov bola porovnateľná s farmakokinetikou u dospelých pacientov so sarkómom mäkkého tkaniva a u pacientov s inými typmi nádoru. Expozícia eribulínu u pediatrických pacientov bola podobná expozícii u dospelých pacientov. Súbežné podávanie irinotekánu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku eribulínu u pediatrických pacientov s refraktérnymi/relapsujúcimi a rekurentnými solídnymi nádormi.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Eribulín nebol mutagénny v bakteriálnom teste reverzných mutácií *in vitro* (Amesov test). Eribulín bol pozitívny v teste mutagenézy na myšiacich lymfómoch a bol klastogénny v mikronukleovom teste *in vivo* u potkanov.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s eribulínom.

Štúdia fertility s eribulínom sa neuskutočnila, avšak na základe predklinických zistení v štúdiách s opakovanou dávkou, kde sa zistila testikulárna toxicita u potkanov (hypocelularita seminiformného epitelu s hypospermiou/aspermiou) aj u psov, sa dá usudzovať, že fertilita u mužov sa môže liečbou eribulínom narušiť. Štúdia embryofetálneho vývoja u potkanov potvrdila vývojovú toxicitu a



teratogénny potenciál eribulínu. Gravidné potkany boli liečené eribulínium-mezylátom zodpovedajúcim 0,009; 0,027; 0,088 a 0,133 mg/kg eribulínu v 8., 10. a 12. dni gestácie. Pri dávkach  $\geq 0,088$  mg/kg sa pozorovalo zvýšenie počtu resorpcií závislých od dávky a zníženie hmotnosti plodu, a pri dávke 0,133 mg/kg sa zaznamenal zvýšený výskyt malformácií (chýbajúca dolná čeľusť, jazyk, žalúdok a slezina).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodý etanol  
voda na injekcie  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
hydroxid sodný (na úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

#### Neotvorené injekčné liekovky

3 roky

#### Čas použiteľnosti otvorenej injekčnej liekovky

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní nezriedeného roztoku v injekčnej striekačke bola preukázaná po dobu 8 hodín pri teplote 15-25 °C a pri priestorovom osvetlení 32 hodín pri 2 až 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného roztoku (0,012 mg/ml až 0,18 mg/ml eribulínu v 9mg/ml roztoku chloridu sodného (0,9 %)) bola preukázaná po dobu 8 hodín pri 15-25 °C a pri priestorovom osvetlení 48 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ sa zriedenie neuskutoční za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ, pričom za bežných okolností sa nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa zriedenie neuskutoční za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení alebo riedení lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 ml roztoku v 5 ml sklenenej injekčnej liekovke z bezfarebného skla typu I uzatvorenej gumenou brómbutylovou zátkou potiahnutou fluoropolymérom a hliníkovým viečkom s jamkou s plastovým odklápacím diskom v škatuľke.

3 ml roztoku v 5 ml sklenenej injekčnej liekovke z bezfarebného skla typu I uzatvorenej gumenou brómbutylovou zátkou potiahnutou fluoropolymérom a hliníkovým viečkom s jamkou s plastovým odklápacím diskom v škatuľke.

Veľkosti balenia sú škatule s 1 alebo 6 injekčnými liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Eribulin EVER Pharma je cytotoxický liek proti rakovine a rovnako ako pri iných toxických zlúčeninách, aj tu platí, že pri zaobchádzaní s ním je potrebná opatrnosť. Odporúča sa používať rukavice, okuliare a ochranný odev. Ak dôjde ku kontaktu kože s roztokom, má sa okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak dôjde ku kontaktu so sliznicami, sliznice sa majú dôkladne vypláchnuť vodou. Eribulin EVER Pharma má pripravovať a podávať len personál primerane vyškolený na zaobchádzanie s cytotoxickými látkami. Gravidné ženy nemajú manipulovať s Eribulinom EVER Pharma.

Použitím aseptickkej techniky sa môže Eribulin EVER Pharma riediť až v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Po podaní sa odporúča prepláchnutie intravenózneho hadičky injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zaručilo podanie kompletnej dávky. Nesmie sa miešať s inými liekmi a nemá sa riediť 5 % infúznym roztokom glukózy.

Ak pri podávaní lieku používate hrot, riadte sa pokynmi výrobcu zdravotníckej pomôcky. Injekčné liekovky Eribulin EVER Pharma majú 13 mm zátku. Zvolená zdravotnícka pomôcka musí byť kompatibilná s malými zátkami injekčných liekoviek.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0267/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024