SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eribulin Accord 0,44 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje množstvo eribulínium-mezylátu zodpovedajúce 0,44 mg eribulínu.
Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje množstvo eribulínium-mezylátu zodpovedajúce 0,88 mg eribulínu.

Pomocná látka so známym účinkom
1 ml injekčného roztoku obsahuje 39,45 mg etanolu.
Každá injekčná liekovka s objemom 2 ml injekčného roztoku obsahuje 78,9 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).
Číry, bezfarebný vodný roztok, prakticky bez častíc.
pH je medzi 6,0 až 9,0 a osmolalita je medzi 760 až 1140 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eribulin Accord je indikovaný na liečbu dospelým pacientom s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s progresiou po minimálne jednom chemoterapeutickom režime pre pokročilé ochorenie (pozri časť 5.1). Predchádzajúca liečba mala zahŕňať antracyklín a taxán buď ako adjuvantnú liečbu alebo ako liečbu metastatického ochorenia, s výnimkou pacientov, u ktorých neboli tieto terapie vhodné.

Eribulin Accord je indikovaný na liečbu neresekovateľného liposarkómu dospelým pacientom, ktorí podstúpili liečbu obsahujúcu antracyklín (pokiaľ nebola nevhodná) na pokročilé alebo metastatické ochorenie (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Eribulin Accord má predpisovať len kvalifikovaný lekár s odpovedajúcimi skúsenosťami v liečbe rakoviny. Môže ho podávať iba príslušne kvalifikovaný zdravotnícky pracovník.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka eribulínu vo forme roztoku pripraveného na použitie je 1,23 mg/m^2, ktorá sa má podávať intravenózne počas 2 – 5 minút 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^2. 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 zvážiť antiemetická profylaxia vrátane kortikoidov.

Odloženie podania dávky počas liečby

Podanie lieku Eribulin Accord 1. alebo 8. deň sa má odložiť, ak nastane ktorýkoľvek z nasledujúcich prípadov:
- absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*, ANC) < 1 x 10^9/l
- krvné doštičky < 75 x 10^9/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

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

Dávka eribulínu sa nemá opätovne zvýšiť 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^2 podávaná intravenózne počas 2 až 5 minút 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^2 podávaná intravenózne počas 2 až 5 minút 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 lieku Eribulin Accord sa netýka detí a dospievajúcich v indikácii karcinómu prsníka.

Použitie lieku Eribulin Accord u pediatrickej populácie nie je relevantné pri indikácii sarkómu mäkkých tkanív (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Eribulin Accord 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 venózny 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

- Precitlivenosť 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 trombocytopénia, sa majú liečiť podľa odporúčaní v časti 4.2.

U pacientov s hodnotou alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) > 3 x 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 x 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 štúdii, ktorá hodnotila EKG u 26 pacientov, sa 8. deň pozorovalo predĺženie intervalu QT, ktoré nezáviselo od koncentrácie eribulínu a ktoré sa nepozorovalo 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 liekom Eribulin Accord 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.

Pomocné látky

Etanol:
Tento liek obsahuje 39,45 mg alkoholu (etanolu) v každom ml. Množstvo alkoholu v každom ml tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína.
Malé množstvo alkoholu obsiahnuté v tomto lieku nebude mať žiadne pozorovateľné účinky.

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

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 žlčových 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_{max}).

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 úzke terapeutické okno a ktoré sú eliminované predovšetkým metabolizmom prostredníctvom enzýmu CYP3A4 (napr. alfentanil, cyklosporín, ergotamín, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus, tacrolimus).

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

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití eribulínu u gravidných žien. Eribulín je u potkanov embryotoxický, fetotoxický a teratogénny. Eribulin Accord 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.

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby sa vyhli otehotneniu v čase, keď užívajú Eribulin Accord, a že musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Eribulin Accord a 7 mesiacov po liečbe.

Muži s partnerkou vo fertilnom veku majú byť poučení, aby počas liečby liekom Eribulin Accord zamedzili splodeniu dieťaťa a aby povinne používali účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Eribulin Accord a 4 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 Eribulin Accord nesmie používať počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Testikulárna toxicita sa pozorovala u potkanov a psov (pozri časť 5.3). Mužskí pacienti sa majú pred liečbou poradiť o konzervácii spermií z dôvodu možnej ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby liekom Eribulin Accord.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eribulín 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 neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ sa cítia unavení alebo pociťujú závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spojené s liekom Eribulin Accord sú 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, alopéciu, 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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 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 frekvencia neznáma**
Infekcie a nákazy		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 %)[a] Neutropenická sepsa (0,2 %) (G3/4: 0,2 %)[a] Septický šok (0,2%) (G3/4: 0,2 %)[a]	
Poruchy krvi a lymfatického systému	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 %)[a] Trombocytopénia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		[*]Diseminovaná intravaskulárna koagulácia[b]
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla (22,5 %) (G3/4: 0,7 %)[d]	Hypokaliémia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hypomagneziémia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydratácia (2,8 %) (G3/4: 0,5 %)[d] Hyperglykémia Hypofosfatémia Hypokalciémia		
Psychiatrické poruchy		Insomnia Depresia		
Poruchy nervového systému	Periférna neuropatia[c] (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Bolesť hlavy (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeúzia Závrat (9,0 %) (G3/4: 0,4 %)[d] Hypestézia Letargia Neurotoxicita		
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (5,8 %) (G3/4: 0,1 %)[d] Konjunktivitída		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo Tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia		
Poruchy ciev		Návaly horúčavy Pľúcna embólia (1,3 %) (G3/4: 1,1 %)[a]	Trombóza hlbokých žíl	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	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 %)	

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduce reakcie – všetky stupne**			
	Veľmi časté (Frekvencia %)	**Časté (Frekvencia %)**	**Menej časté (Frekvencia %)**	**Zriedkavé alebo frekvencia neznáma**
Poruchy gastrointestinálneho traktu	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	
Poruchy pečene a žlčových ciest		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 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	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[b]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	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		
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria	Hematúria Proteinúria Renálne zlyhanie	

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduce reakcie – všetky stupne**			
	Veľmi časté (Frekvencia %)	**Časté (Frekvencia %)**	**Menej časté (Frekvencia %)**	**Zriedkavé alebo frekvencia neznáma**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Vyčerpanosť/Asténia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pyrexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Zápal sliznice (6,4 %) (G3/4: 0,9 %)[d] Periférny edém Bolesť Zimnica Bolesť na hrudníku Ochorenie podobné chrípke		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hmotnosti (11,4 %) (G3/4: 0,4 %)[d]			

[a] Zahŕňa udalosti 5. stupňa.
[b] Zo spontánneho hlásenia
[c] Zahŕňa uprednostňované výrazy periférnej neuropatie, periférnej motorickej neuropatie, polyneuropatie, parestézie, periférnej senzorickej neuropatie, periférnej senzorimotorickej neuropatie a demyelinizačnej polyneuropatie.
[d] 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.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia
Pozorovaná neutropénia bola reverzibilná a nebola kumulatívna; priemerný čas do dosiahnutia maxima neutropénie bol 13 dní a priemerný čas do úpravy závažnej neutropénie (< 0,5 x 10^9/l) bol 8 dní.
Počty neutrofilov < 0,5 x 10^9/l, ktoré pretrvávali dlhšie ako 7 dní, sa vyskytovali u 13 % pacientov s karcinómom prsníka liečených eribulínom v štúdii 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 902/1559 (57,9 % pre všetky stupne) v populácii s karcinómom prsníka. Zlúčené frekvencie zoskupených TEAE a laboratórnych abnormalít neutrofilov boli 307/404 (76,0 %) a 1314/1559 (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 1963 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. Osemnásť percent a trinásť percent pacientov, ktorí boli liečení eribulínom, dostávalo G-CSF v dvoch štúdiách fázy 3 s karcinómom prsníka (Štúdie 305 a 301, v uvedenom poradí). V štúdii 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 1559 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 doby 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 zapríčinenej 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 1559 pacientov s karcinómom prsníka liečených odporúčanou dávkou eribulínu bolo 283 pacientov (18,2 %) vo veku ≥ 65 rokov. V populácii 404 pacientov so sarkómom 90 pacientov (22,3 %) liečených eribulínom bolo vo veku ≥ 65 rokov. Profil bezpečnosti eribulínu u starších pacientov (vo veku ≥ 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 x ULN bol vyšší výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie. Hoci sú údaje obmedzené, u pacientov s hladinou bilirubínu > 1,5 x 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 solídnymi nádormi a lymfómami, vynímajúc nádory centrálneho nervového systému (CNS) (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť monoterapie eribulínom bola hodnotená u 43 pediatrických pacientov, ktorí dostávali až do 1,58 mg/m^2 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^2 eribulínu 1. a 8. deň a 20 alebo 40 mg/m^2 irinotekánu 1. až 5. deň 21-dňového cyklu alebo 100 alebo 125 mg/m^2 irinotekánu 1. a 8. deň 21-dňového cyklu (štúdia 213).

V štúdii 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 štúdii 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 štúdii 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 dospelej 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 3. deň vyvinula reakcia z precitlivenosti (3. stupňa) a 7. deň neutropénia (3. stupňa). Obidve 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 okadai*.

Eribulín inhibuje rastovú fázu mikrotubulov bez ovplyvnenia fázy skracovania a izoluje tubulín do neproduktívnych agregátov. Eribulín vykazuje svoje účinky prostredníctvom antimitotického mechanizmu zasahujúceho tubulín, ktorý vedie k blokáde G_2/M-cyklu bunky, narušeniu mitotických deliacich vretienok a nakoniec k apoptickému odumretiu bunky po dlhotrvajúcej ireverzibilnej mitotickej blokáde.

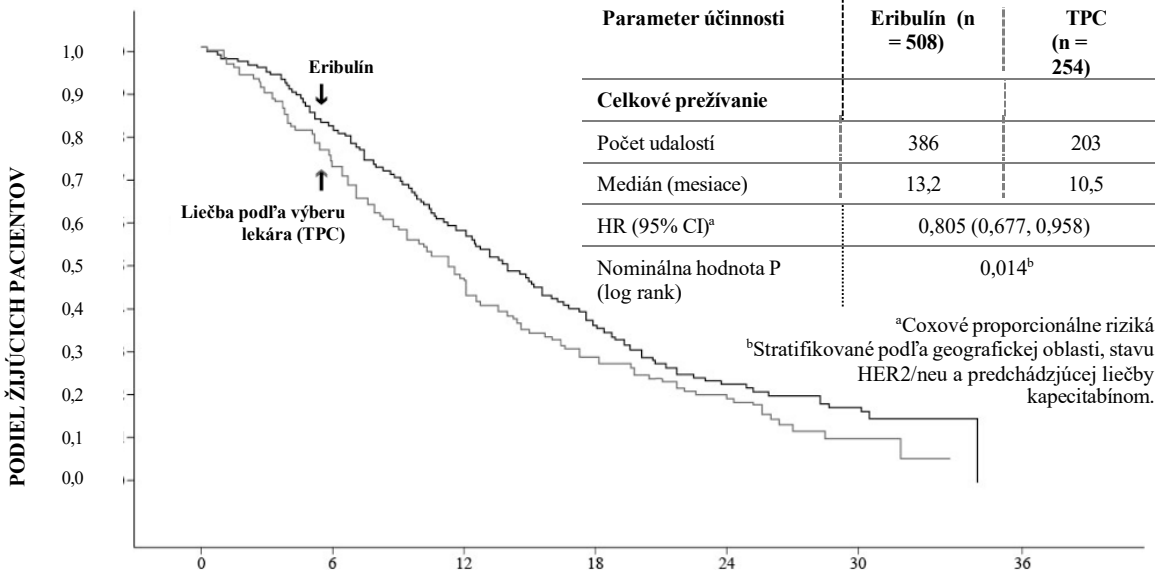
Klinická účinnosť

Karcinóm prsníka
Účinnosť lieku Eribulin Accord pri karcinóme prsníka je primárne podporená dvomi randomizovanými porovnávacími štúdiami fázy 3.

V pivotnej štúdii (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)



Parameter účinnosti	Eribulín (n = 508)	TPC (n = 254)
Celkové prežívanie		
Počet udalostí	386	203
Medián (mesiace)	13,2	10,5
HR (95% CI)[a]	0,805 (0,677, 0,958)	
Nominálna hodnota P (log rank)	0,014[b]	

[a]Coxové proporcionálne riziká
[b]Stratifikované podľa geografickej oblasti, stavu HER2/neu a predchádzajúcej liečby kapecitabínom.

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

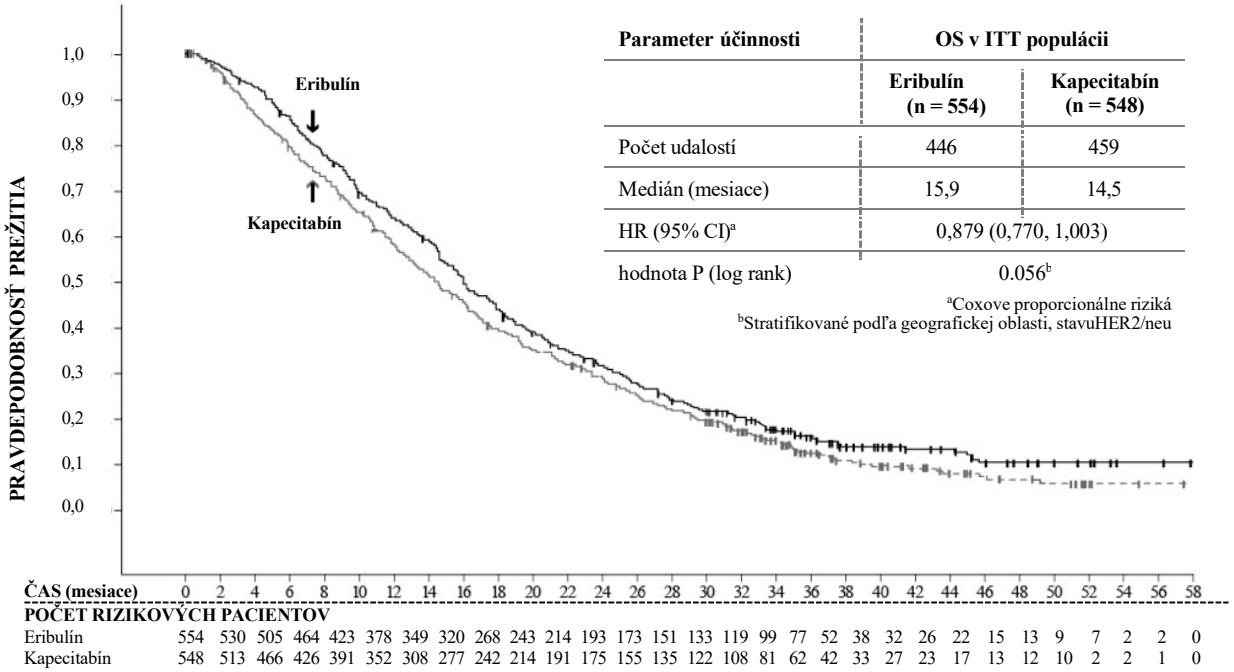
Podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bol medián prežívania bez progresie (*progression free survival*, PFS) 3,7 mesiacov pre eribulín v porovnaní s 2,2 mesiacmi v skupine s TPC (HR 0,865, 95 % CI: 0,714, 1,048, p = 0,137). U pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou bola miera objektívnej odpovede podľa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

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

Pozitívny účinok na OS sa pozoroval u obidvoch 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 % CI: 0,645; 0,961), aj u pacientov bez predchádzajúcej liečby kapecitabínom so zodpovedajúcim HR 0,865 (95 % CI: 0,606; 1,233).

Druhá štúdia fázy 3 v skoršej línii liečby metastatického karcinómu prsníka, štúdia 301, bola otvorená, randomizovaná štúdia u pacientov (n = 1102) s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka na preskúmanie účinnosti monoterapie eribulínom v porovnaní s monoterapiou kapecitabínom, pričom OS a PFS boli ko-primárnymi 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)



Parameter účinnosti	OS v ITT populácii	
	Eribulín (n = 554)	Kapecitabín (n = 548)
Počet udalostí	446	459
Medián (mesiace)	15,9	14,5
HR (95% CI)[a]	0,879 (0,770, 1,003)	
hodnota P (log rank)	0.056[b]	

[a]Coxove proporcionálne riziká
[b]Stratifikované podľa geografickej oblasti, stavuHER2/neu

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 % CI: 0,932, 1,250]). Miera objektívnej odpovede podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bola tiež podobná medzi erubilínom a kapecitabínom; 11,0 % (95 % CI: 8,5, 13,9) v skupine s erubilínom a 11,5 % (95 % CI: 8,9, 14,5) v skupine s kapecitabínom.

Celkové prežívanie u HER2 negatívnych pacientov a HER2 pozitívnych pacientov v skupine s erubilínom 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 % CI)	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 % CI)	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 štúdii 305 a štúdii 301.

Liposarkóm

Údaje o účinnosti eribulínu pri liposarkóme podporuje pivotná štúdia fázy 3 u pacientov so sarkómom (štúdia 309). Pacienti v tejto štúdii (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).

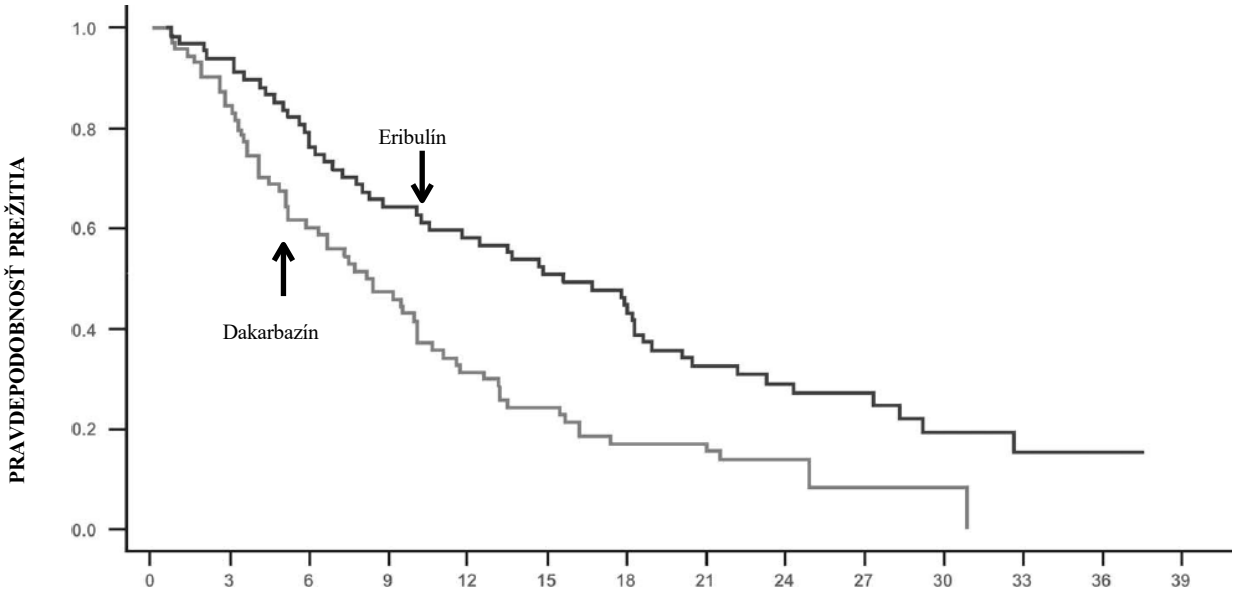
Pacienti museli mať progresiu ochorenia v období 6 mesiacov od posledného chemoterapeutického režimu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1,na liečbu buď eribulínom 1,23 mg/m^2 v dňoch 1 a 8 v 21 dennom cykle alebo dakarbazínom 850 mg/m^2, 1000 mg/m^2 alebo 1200 mg/m^2 (dávky stanovené skúšajúcim pred randomizáciou) každých 21 dní.

V štúdii 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 štúdii 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.

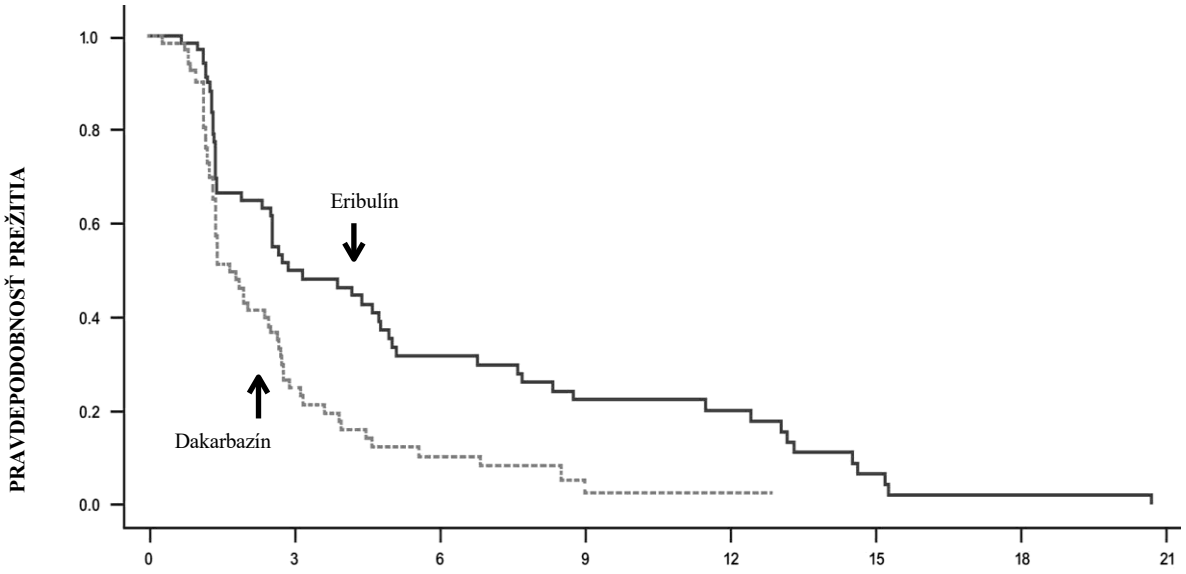
	Štúdia 309 Podskupina liposarkómu		**Štúdia 309 Podskupina leiomyosarkómu**		**Štúdia 309 Populácia ITT**	
	Eribulín (n = 71)	**Dakarbazín (n = 72)**	**Eribulín (n = 157)**	**Dakarbazín (n = 152)**	**Eribulín (n = 228)**	**Dakarbazín (n = 224)**
Celkové prežívanie						
Počet udalostí	52	63	124	118	176	181
Medián (mesiace)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
HR (95 % CI)	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	
Prežívanie bez progresie						
Počet udalostí	57	59	140	129	197	188
Medián (mesiace)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
HR (95% CI)	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



ČAS (mesiace)														
POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV:														
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



ČAS (mesiace)								
POČET RIZIKOVÝCH PACIENTOV:								
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 referenčným liekom obsahujúcim eribulín 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 solídnymi 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 1. a 8. deň 21-dňového cyklu v troch úrovniach dávky (0,97; 1,23 a 1,58 mg/m^2). 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^2 1. a 8. deň 21-dňového cyklu.

Štúdia 223 bola otvorená, multicentrická štúdia fázy 2, v ktorej sa hodnotili bezpečnosť a predbežná aktivita eribulínu u pediatrických pacientov s refraktérnym alebo rekurentným rabdomyosarkómom (RMS), nerabdomyosarkómovým 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^2 podaným intravenózne 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).

Štúdia 213 bola otvorená, multicentrická štúdia fázy 1/2 na posúdenie bezpečnosti a účinnosti eribulínu v kombinácii s irinotekánium-chloridom u pediatrických pacientov s relapsujúcimi/refraktérnymi solídnymi 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^2 eribulínu 1. a 8. deň so 40 mg/m^2 irinotekánium-chloridu 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 vyvodiť 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^2).

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 ^{14}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^2). 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^2 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 súbežné podávanie ketokonazolu, inhibítoru Pgp, *in vivo* nemá žiadny vplyv na expozíciu eribulínu (AUC a C_{max}). Štúdie *in vitro* tiež naznačujú, že eribulín nie je substrátom pre organický transportér katiónov 1 (*organic cation transporter 1*, OCT1).

Po podaní ^{14}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^2 pacientom s miernou poruchou funkcie pečene a v dávke 0,62 mg/m^2 pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene malo za následok o niečo vyššiu expozíciu eribulínu ako pri dávke 1,23 mg/m^2 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 štúdii 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 % CI: 0,9-2,5) vyššia $AUC_{(0\text{-}inf)}$ 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 (pharmacokinetics, PK) eribulínu u pediatrických pacientov bola porovnateľná s farmakokinetikou u dospelých pacientov s STS 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 PK 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 myšacích 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 8., 10. a 12. dni gestácie. Pri dávkach ≥ 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

Nevykonali 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

4 roky.

Čas použiteľnosti otvorenej injekčnej liekovky

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 – 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní lieku Eribulin Accord vo forme nezriedeného roztoku v injekčnej striekačke bola preukázaná po dobu najviac 4 hodiny pri 15 °C – 25 °C a priestorovom osvetlení, alebo najviac 24 hodín pri 2 °C – 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní lieku Eribulin Accord vo forme zriedeného roztoku (0,018 mg/ml až 0,18 mg/ml eribulínu v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml [0,9 %]) bola preukázaná po dobu najviac 72 hodín pri 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Eribulin Accord sa dodáva v injekčnej liekovke z číreho skla s chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením s plastovým odklápacím viečkom.
- Veľkosť balenia: 1 alebo 6 injekčných liekoviek s objemom 2 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Eribulín 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. Eribulín má pripravovať a podávať len personál primerane vyškolený na zaobchádzanie s cytotoxickými látkami. Gravidné ženy nemajú manipulovať s liekom Eribulin Accord.

Použitím aseptickej techniky sa môže eribulín riediť až v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Po podaní sa odporúča prepláchnutie intravenóznej linky 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, riaďte sa pokynmi od výrobcu pomôcky. Injekčné liekovky s liekom Eribulin Accord majú 13 mm zátku. Zvolená 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 REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0382/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026