

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Eribulin ADVZ 0,44 mg/ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje eribulínium-mezylát, čo zodpovedá 0,44 mg eribulínu.

Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje eribulínium-mezylát, čo zodpovedá 0,88 mg eribulínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry bezfarebný roztok bez viditeľných častíc, pH 7,0 – 9,2, osmolalita 780 až 970 mOsm/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Eribulin ADVZ je indikovaný na liečbu dospelým pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým 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 liečby vhodné.

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Eribulin ADVZ má byť predpísaný iba špecializovaným lekárom 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 – 5 minút na 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu.

##### **Poznámka:**

V EÚ sa odporúčaná dávka vzťahuje na základnú formu 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 odporúčanej dávke 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 skúšaníach, zodpovedajúcich publikáciách a v niektorých iných regiónoch napr. v Spojených štátoch amerických a Švajčiarsku, je odporúčaná dávka založená na liečive vo forme soli (eribulínium-mezylát).

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

#### Odloženie podania dávky počas liečby

Podanie Eribulinu ADVZ 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
- počet krvných doštičiek < 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                                                                     |                                   |
| Počet krvných doštičiek <25 x 10 <sup>9</sup> /l trombocytopénia                                                                                  |                                   |
| Počet krvných doštičiek <50 x 10 <sup>9</sup> /l trombocytopénia komplikovaná hemorágiou alebo vyžadujúca transfúziu krvi alebo krvných doštičiek |                                   |
| <b>Nehematologická:</b>                                                                                                                           |                                   |
| Akýkoľvek výskyt 3. alebo 4. stupňa v predchádzajúcom cykle liečby                                                                                |                                   |
| <b>Opakovaný výskyt akýchkoľvek hematologických alebo nehematologických nežiaducich reakcií, ako 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 pečene, 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).

#### Staršie osoby

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

#### Pediatrická populácia

Použitie Eribulinu ADVZ sa netýka detí a dospievajúcich v indikácii karcinómu prsníka.

Použitie Eribulinu ADVZ u pediatrickej populácie nie je relevantné pri indikácii sarkómu mäkkých tkanív (pozri časť 5.1).

#### Spôsob podávania

Eribulin ADVZ je určený na intravenózne použitie. Dávka sa môže zriediť až v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nesmie 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 venózný prístup. K dispozícii nie sú dôkazy o tom, že eribulínium-mezylát je vezikant alebo iritant. 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-násobok hornej hranice referenčného intervalu (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 dôkladne sledovať kvôli prejavom periférnej motorickej a senzorickej neuropatie. Rozvoj závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje odloženie alebo zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Pacienti s už skôr prítomnou neuropatiou vyššieho ako 2. stupňa neboli zaradení do klinických skúšaní. U pacientov s už skôr prítomnou neuropatiou 1. alebo 2. stupňa nebola pravdepodobnosť výskytu nových alebo zhoršenia prítomných príznakov väčšia, ako u pacientov, ktorí do skúšania vstúpili bez neuropatie.

#### Predĺženie intervalu QT

V nekontrolovanej otvorenej štúdii, 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 ADVZ sa má hypokaliémia, hypokalcémia alebo hypomagneziémia korigovať a tieto elektrolyty sa majú počas liečby sledovať. Eribulín sa nemá podávať pacientom s vrodeným syndrómom predĺženia QT intervalu.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje malé množstvo etanolu (alkoholu), menej ako 100 mg na dávku.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Eribulín sa eliminuje predovšetkým (do 70 %) biliárnou exkréciou. Transportný proteín zapojený do tohto procesu je neznámy. Eribulín nie je substrátom pre proteín rezistencie proti rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*; BCRP), transportéry organických aniónov (*organic anion transporting proteins*; OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), proteín mnohopočetnej liekovej rezistencie (*multi-drug resistance-associated protein*; MRP2, MRP4) a transportéry exportnej pumpy solí žľových 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 liekov

Údaje *in vitro* naznačujú, že eribulín je mierny inhibítor dôležitého enzýmu metabolizujúceho liečivá 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 sprostredkovaným enzýmom CYP3A4 (napr. alfentanil, cyklosporín, ergotamín, fentanyl, pimoqid, chinidín, sirolimus, takrolimus).

Eribulín v relevantných klinických koncentráciách neinhibuje CYP enzýmy: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 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 ADVZ sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, ak sa použije, tak len po dôkladnom zvážení prínosu pre matku a rizika pre plod.

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby neotehotneli v čase, keď ony alebo ich partneri užívajú Eribulin ADVZ, a že musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po liečbe.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa eribulín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka alebo mlieka zvierat. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť, preto sa Eribulin ADVZ nesmie používať v období 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 kryokonzervácii spermií z dôvodu možnej ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby Eribulinom ADVZ.

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

Eribulin ADVZ môže vyvolať nežiaduce reakcie, ako únava a závraty, ktoré môžu mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť 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**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spojené s Eribulinom ADVZ sú supresia kostnej drene prejavujúca sa ako neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopénia s pridruženými infekciami. Boli tiež hlásené nové prepuknutie alebo zhoršenie už existujúcej periférnej neuropatie. 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 frekvenciu výskytu nežiaducich reakcií pozorovaných u pacientov s karcinómom prsníka a u pacientov so sarkómom mäkkých tkanív, ktorým sa podávala odporúčaná dávka v štúdiách 2. a 3. fázy.

Kategórie frekvencií 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 uvedené ako G3/4).

| Trieda<br>orgánových<br>systémov                               | Nežiaduce reakcie – všetky stupne                                                                                |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                             |                                                             |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                | Veľmi časté<br>(Frekvencia %)                                                                                    | Časté<br>(Frekvencia %)                                                                                                                                                                                         | Menej časté<br>(Frekvencia %)                                                                                                                               | Zriedkavé alebo<br>frekvencia<br>neznáma                    |
| <b>Infekcie a nákazy</b>                                       |                                                                                                                  | Infekcia močových<br>ciest (8,5 %) (G3/4: 0,7 %)<br>Pneumónia (1,6 %) (G3/4: 1,0 %)<br>Orálna kandidóza<br>Orálny herpes<br>Infekcia horných<br>dýchacích ciest<br>Nazofaryngitída<br>Rinitída<br>Herpes zoster | Sepsa (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>a</sup><br>Neutropenická<br>sepsa (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup><br>Septický šok<br>(0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup> |                                                             |
| <b>Poruchy krvi a<br/>lymfatického<br/>systému</b>             | Neutropénia<br>(53,6 %) (G3/4: 46,0 %)<br>Leukopénia<br>(27,9 %) (G3/4: 17,0 %)<br>Anémia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %) | Lymfopénia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %)<br>Febrilná neutropénia<br>(4,5 %) (G3/4: 4,4 %) <sup>a</sup><br>Trombocytopénia<br>(4,2 %) (G3/4: 0,7 %)                                                                      |                                                                                                                                                             | *Diseminovaná<br>intravaskulárna<br>koagulácia <sup>b</sup> |
| <b>Poruchy<br/>metabolizmu a<br/>výživy</b>                    | Znížená chuť do<br>jedla (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>                                                     | Hypokaliémia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %)<br>Hypomagneziémia<br>(2,8 %) (G3/4: 0,3 %)<br>Dehydratácia (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup><br>Hyperglykémia<br>Hypofosfatémia<br>Hypokalcémia                            |                                                                                                                                                             |                                                             |
| <b>Psychické poruchy</b>                                       |                                                                                                                  | Insomnia<br>Depresia                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                             |                                                             |
| <b>Poruchy<br/>nervového<br/>systému</b>                       | Periférna<br>neuropatia <sup>c</sup><br>(35,9 %) (G3/4: 7,3 %)<br>Bolesť hlavy<br>(17,5 %) (G3/4: 0,7 %)         | Dysgeúzia<br>Závrat (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup><br>Hypestézia<br>Letargia<br>Neurotoxická                                                                                                                |                                                                                                                                                             |                                                             |
| <b>Poruchy oka</b>                                             |                                                                                                                  | Zvýšená lakrimácia<br>(5,8 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup><br>Konjunktivitída                                                                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                                             |
| <b>Poruchy ucha a<br/>labyrintu</b>                            |                                                                                                                  | Vertigo<br>Tinitus                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                             |                                                             |
| <b>Poruchy srdca<br/>a srdcovej činnosti</b>                   |                                                                                                                  | Tachykardia                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                                             |
| <b>Poruchy ciev</b>                                            |                                                                                                                  | Návaly horúčavy<br>Pľúcna embólia (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) <sup>a</sup>                                                                                                                                            | Trombóza<br>hlbokých žíl                                                                                                                                    |                                                             |
| <b>Poruchy dýchacej<br/>sústavy, hrudníka<br/>a mediastína</b> | Dyspnoe<br>(15,2 %) <sup>a</sup> (G3/4: 3,5 %) <sup>a</sup>                                                      | Orofaryngálna bolesť<br>Epistaxa<br>Rinorea                                                                                                                                                                     | Intersticiálna<br>choroba pľúc<br>(0,2 %) (G3/4: 0,1 %)                                                                                                     |                                                             |

| Trieda<br>orgánových<br>systémov                                              | Nežiaduce reakcie – všetky stupne                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                |                                              |                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | Veľmi časté<br>(Frekvencia %)                                                                                                         | Časté<br>(Frekvencia %)                                                                                                                                                                                                                        | Menej časté<br>(Frekvencia %)                | Zriedkavé alebo<br>frekvencia<br>neznáma                                 |
|                                                                               | Kašeľ (15,0 %) (G3/4: 0,5 %)d                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                |                                              |                                                                          |
| <b>Poruchy<br/>gastrointestinálne<br/>ho traktu</b>                           | Nauzea (35,7 %) (G3/4: 1,1 %)d<br>Zápcha (22,3 %) (G3/4: 0,7 %)d<br>Hnačka (18,7 %) (G3/4: 0,8 %)d<br>Vracanie (18,1 %) (G3/4: 1,0 %) | Bolesť brucha<br>Stomatitída (11,1 %) (G3/4: 1,0 %)d<br>Sucho v ústach<br>Dyspepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %)d<br>Gastroezofágálna refluxná choroba<br>Distenzia brucha                                                                            | Vredy v ústach<br>Pankreatitída              |                                                                          |
| <b>Poruchy pečene a<br/>žlčových ciest</b>                                    |                                                                                                                                       | Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (7,7 %) (G3/4: 1,4 %)d<br>Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)d<br>Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)d<br>Hyperbilirubinémia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %) | Hepatotoxicita (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)         |                                                                          |
| <b>Poruchy kože a<br/>podkožného<br/>tkaniva</b>                              | Alopécia                                                                                                                              | Vyrážka (4,9 %) (G3/4: 0,1 %)d<br>Pruritus (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)d<br>Choroby nechtov<br>Nočné potenie<br>Suchá koža<br>Erytém<br>Hyperhidróza<br>Palmárno plantárna erytrodysestézia (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)d                                    | Angioedém                                    | **Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza <sup>b</sup> |
| <b>Poruchy kostrovej<br/>a svalovej sústavy<br/>a spojivového<br/>tkaniva</b> | Artralgia a myalgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %)<br>Bolesť chrbta (12,8 %) (G3/4: 1,5 %)<br>Bolesť v končatinách (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)d    | Bolesť kostí (6,7 %) (G3/4: 1,2 %)<br>Svalové spazmy (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)d<br>Bolesť svalov a kostí<br>Bolesť svalov a kostí hrudníka<br>Svalová slabosť                                                                                      |                                              |                                                                          |
| <b>Poruchy obličiek a<br/>močových ciest</b>                                  |                                                                                                                                       | Dyzúria                                                                                                                                                                                                                                        | Hematúria<br>Proteinúria<br>Renálne zlyhanie |                                                                          |
| <b>Celkové poruchy a<br/>reakcie v mieste<br/>podania</b>                     | Vyčerpanosť/Asténia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %)                                                                                            | Zápal sliznice (6,4 %) (G3/4: 0,9 %)d<br>Periférny edém<br>Bolesť                                                                                                                                                                              |                                              |                                                                          |

| Trieda<br>orgánových<br>systémov       | Nežiaduce reakcie – všetky stupne                                        |                                                               |                               |                                          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|
|                                        | Veľmi časté<br>(Frekvencia %)                                            | Časté<br>(Frekvencia %)                                       | Menej časté<br>(Frekvencia %) | Zriedkavé alebo<br>frekvencia<br>neznáma |
|                                        | Pyrexia (21,8 %)<br>(G3/4: 0,7 %)                                        | Zimnica<br>Bolesť na hrudníku<br>Ochorenie podobné<br>chrípke |                               |                                          |
| Laboratórne a<br>funkčné<br>vyšetrenia | Zníženie telesnej<br>hmotnosti<br>(11,4 %) (G3/4:<br>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.<sup>d</sup> 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 najnižšieho počtu neutrofilov bol 13 dní a priemerný čas do ústupu 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 štúdií 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 vyskytla 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 3. fázy s karcinómom prsníka (Štúdie 305 a 301, v uvedenom poradí). V štúdiu 3. fázy 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 liečby). 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 skúšaníach sa u pacientov s už skôr prítomnou 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 už skôr prítomnou periférnou neuropatiou 1. alebo 2. stupňa bola frekvencia periférnej neuropatie 3. stupňa zapríčinennej 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 1-2 cykle liečby u väčšiny pacientov a zatiaľ čo sa považovalo za pravdepodobné, že ide o fenomén adaptácie pečene pri liečbe eribulínom a nie prejav významnej toxicity pečene, hepatotoxicita bola tiež hlásená.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Staršie osoby

Z 1559 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. Bezpečnostný profil 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  $> 3$ -násobok ULN bol vyšší výskyt neutropénie 4. stupňa a febrilnej neutropénie. Hoci sú údaje obmedzené, u pacientov s hladinou bilirubínu  $> 1,5$ -násobok 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, okrem nádorov centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť monoterapie eribulínom bola hodnotená u 43 pediatrických pacientov, ktorí dostávali až do  $1,58 \text{ mg/m}^2$  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  $1,23 \text{ mg/m}^2$  eribulínu v 1. a 8. deň a 20 alebo  $40 \text{ mg/m}^2$  irinotekánu v 1. až 5. deň 21-dňového cyklu, alebo 100 alebo  $125 \text{ mg/m}^2$  irinotekánu v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu (štúdia 213).

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

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

V štúdiu 223 (2. fáza) 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 dospeléj 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**

#### Symptómy

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 3. deň a neutropénia (3. stupňa) na 7. deň. Obe nežiaduce reakcie ustúpili pri použití podpornej zdravotnej starostlivosti.

#### Liečba

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

#### Mechanizmus účinku

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 sekvstruje tubulín do neproduktívnych agregátov. Eribulín účinkuje prostredníctvom antimitotického mechanizmu zasahujúceho tubulín, ktorý vedie k blokade G<sub>2</sub>/M-cyklu bunky, narušeniu mitotických deliácií vretienok a nakoniec k apoptickému odumretiu bunky po dlhotrvajúcej ireverzibilnej mitotickej blokade.

#### Klinická účinnosť

##### Karcinóm prsníka

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

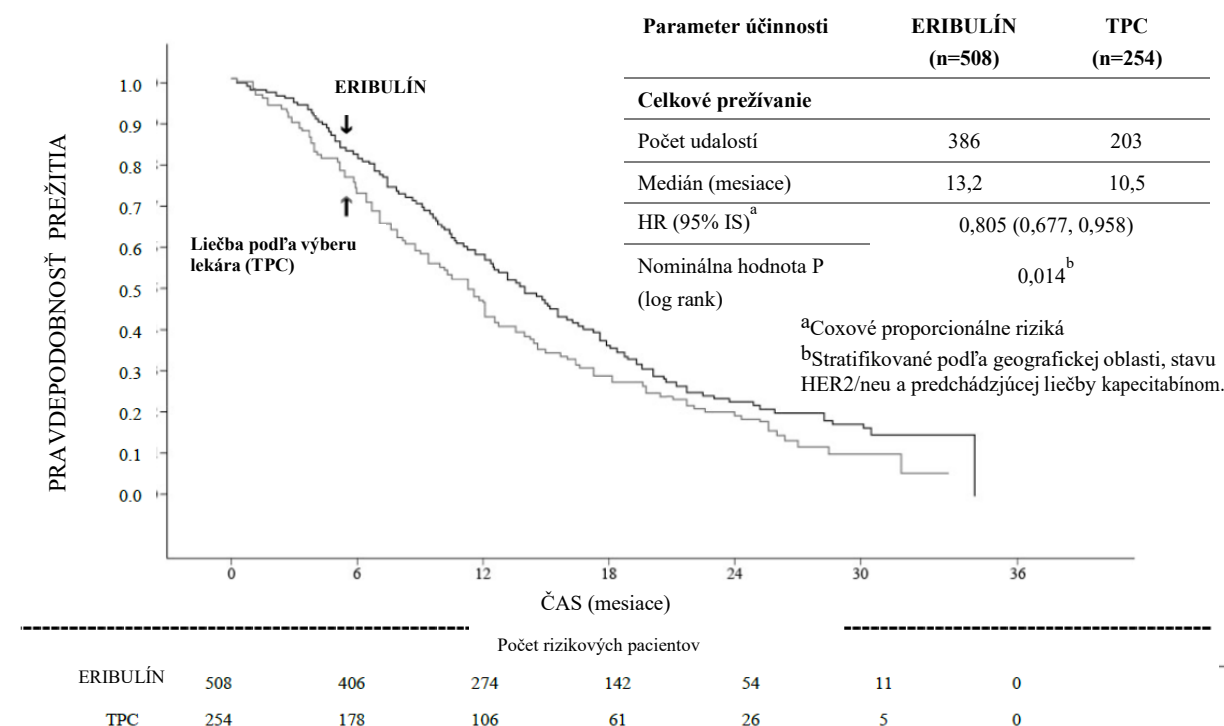
V pivotnej štúdii (štúdia 305) 3. fázy, EMBRACE, malo 762 pacientov lokálne rekurentný alebo metastatický karcinóm prsníka a predtým absolvovali minimálne dva a maximálne päť chemoterapeutických režimov vrátane antracyklínu a taxánu (pokiaľ neboli kontraindikované).

U pacientov musela nastať progresia v priebehu 6 mesiacov od posledného chemoterapeutického režimu. HER2 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)



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.

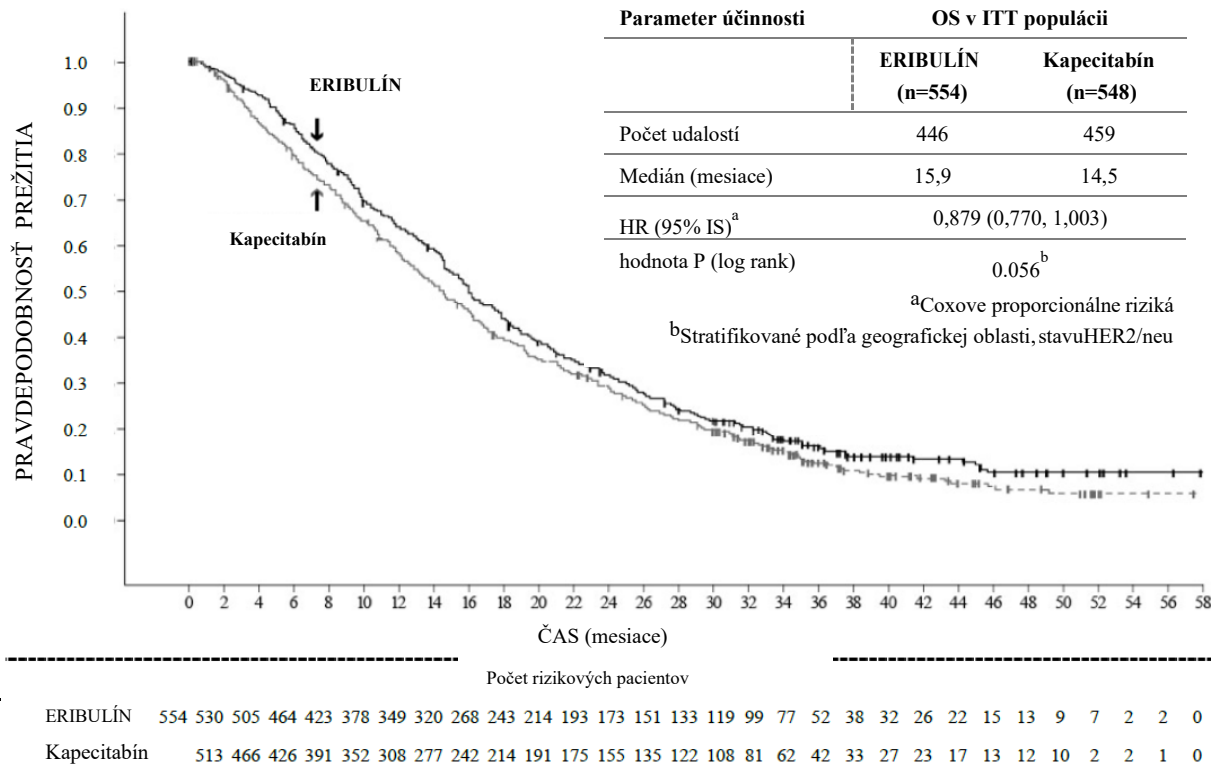
Pozitívny účinok na OS sa pozoroval u oboch skupín pacientov, skupine refraktérnej voči taxánu a nerefraktérnej skupine. Pri aktualizácii OS bol HR pre eribulín oproti TPC 0,90 (95 % IS: 0,71; 1,14) v prospech eribulínu u pacientov refraktérnych voči taxánu a 0,73 (95 % IS: 0,56; 0,96) u pacientov nerefraktérnych 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 3. fázy v skoršej línii 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 maximálne tri predchádzajúce chemoterapeutické režimy vrátane antracyklínu a taxánu, a maximálne

dva chemoterapeutické režimy na pokročilé ochorenie s percentuálnym zastúpením 20 % pacientov, ktorí neabsolvovali predošlý chemoterapeutický režim, 52 % pacientov, ktorí absolvovali 1 predošlý chemoterapeutický režim a 27,2 % pacientov, ktorí absolvovali 2 predošlé chemoterapeutické režimy 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)



Prežívanie bez progresie podľa hodnotenia nezávislého posudzovateľa bolo podobné medzi eribulínom a kapecitabínom s mediánom 4,1 mesiacov oproti 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<br>(n = 373)                                             | TPC<br>(n = 192) | Eribulín<br>(n = 83) | TPC<br>(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 |

|                      | <b>Eribulín<br/>(n = 375)</b> | <b>Kapecitabín<br/>(n = 380)</b> | <b>Eribulín<br/>(n = 86)</b> | <b>Kapecitabín<br/>(n = 83)</b> |
|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 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 štúdií 305 a štúdií 301.

### Liposarkóm

Údaje o účinnosti eribulínu pri liposarkóme podporuje pivotná štúdia 3. fázy 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).

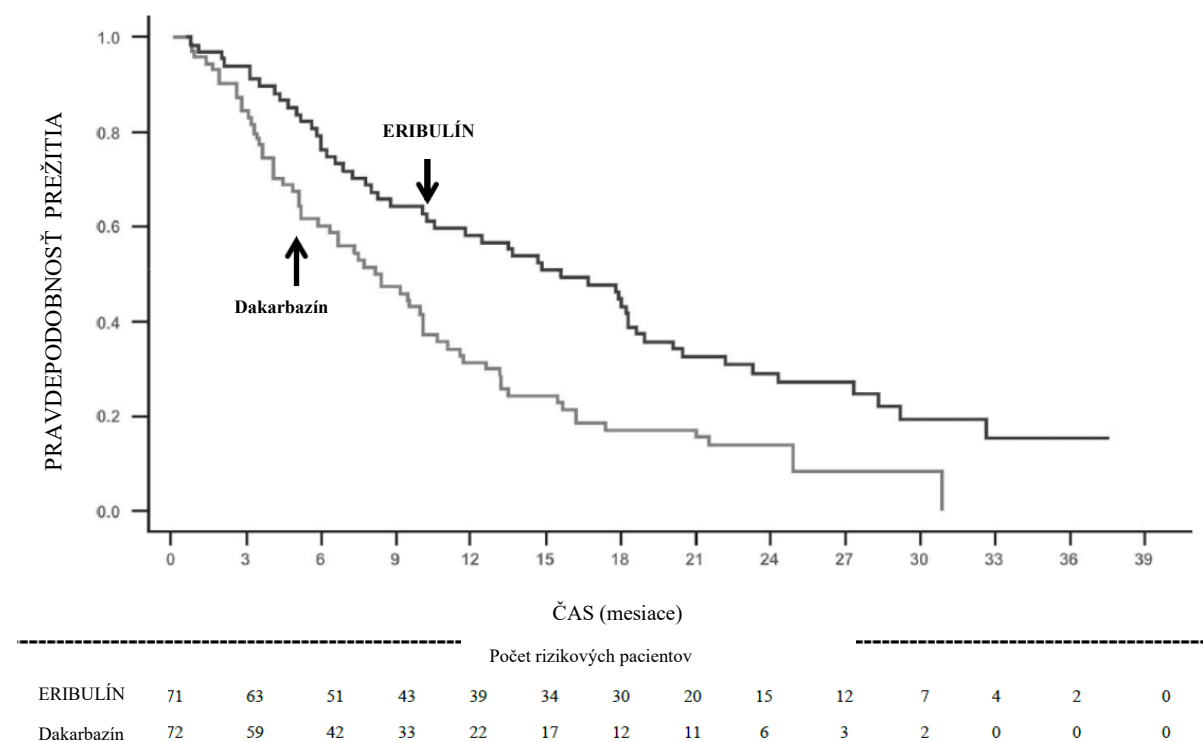
Pacienti museli mať progresiu ochorenia v období 6 mesiacov od posledného chemoterapeutického režimu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1, na liečbu buď eribulínom 1,23 mg/m<sup>2</sup> v 1. a 8. deň v 21-dennom cykle, alebo dakarbazínom 850 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup> alebo 1200 mg/m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

V štúdií 309 sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie v OS u pacientov randomizovaných do skupiny s eribulínom 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 mesiacov u pacientov liečených dakarbazínom). V prežívaní bez progresie ochorenia alebo celkovej miery odpovede medzi liečebnými skupinami nebol v celkovej populácii žiadny významný rozdiel.

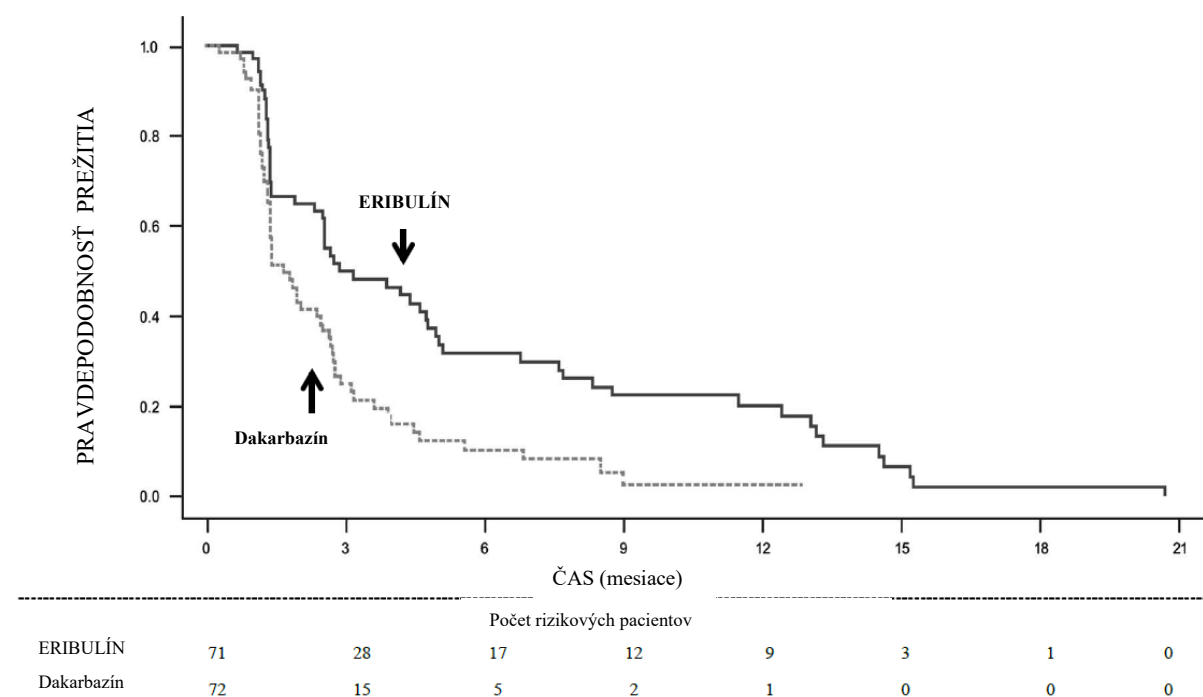
Liečebné účinky eribulínu boli obmedzené u pacientov s liposarkómom (45 % dediferencovaných, 37 % myxoidných/s okrúhlymi bunkami a 18 % pleomorfných v štúdií 309) na základe vopred plánovanej analýzy podskupín OS a PFS. Nezistil sa žiadny rozdiel v účinnosti medzi eribulínom a dakarbazínom u pacientov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

|                          | Štúdia 309<br>Podskupina s<br>liposarkómom |                        | Štúdia 309<br>Podskupina s<br>leiomyosarkómom |                         | Štúdia 309 Populácia<br>ITT |                         |
|--------------------------|--------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                          | Eribulín<br>(n = 71)                       | Dakarbazín<br>(n = 72) | Eribulín<br>(n = 157)                         | Dakarbazín<br>(n = 152) | Eribulín<br>(n = 228)       | Dakarbazín<br>(n = 224) |
| Celkové prežívanie       |                                            |                        |                                               |                         |                             |                         |
| Počet udalostí           | 52                                         | 63                     | 124                                           | 118                     | 176                         | 181                     |
| Medián<br>(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-<br>hodnota  | 0,0006                                     |                        | 0,5730                                        |                         | 0,0169                      |                         |
| Prežívanie bez progresie |                                            |                        |                                               |                         |                             |                         |
| Počet udalostí           | 57                                         | 59                     | 140                                           | 129                     | 197                         | 188                     |
| Medián<br>(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-<br>hodnota  | 0,0015                                     |                        | 0,5848                                        |                         | 0,2287                      |                         |

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



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



## 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 1. fázy na zistenie dávky, v ktorej sa hodnotil eribulín u pediatrických pacientov s refraktérnymi alebo rekurentnými solídnyimi nádormi a lymfómami, okrem nádorov 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 eribulínu v rámci 2. fázy (*recommended Phase 2 dose*, RP2D) 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 hodnotila 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 na liečbu (*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, okrem nádorov CNS (1. fáza), a na hodnotenie účinnosti kombinovanej liečby u pediatrických pacientov s relapsujúcim/refraktérnym RMS, NRSTS a EWS (2. fáza). V rámci tejto štúdie bolo zaradených a liečených celkovo 40 pediatrických pacientov. V rámci 1. fázy 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 2. fázy 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<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  $^{14}\text{C}$ -eribulínu pacientom bol hlavnou cirkulujúcou formou v plazme nezmenený eribulín. Koncentrácie metabolitu predstavovali  $< 0,6 \%$  pôvodnej 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 je v súčasnosti neznámy. 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  $c_{\max}$ ). *In vitro* štúdie tiež naznačujú, že eribulín nie je substrátom pre organický transportér kationov 1 (*organic cation transporter 1*, OCT1).

Po podaní  $^{14}\text{C}$ -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 štúdii 1. fázy u pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu:  $\geq 80$  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

Údaje o plazmatických koncentráciách 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 myšiacich lymfómoch a bol klastogénny v mikronukleárnom 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 hypospermioou/aspermioou) 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. Brezivým potkanom bol podávaný eribulínium-mezylát, čo zodpovedá 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

Nevykonalí sa žiadne 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  
2 roky.

Čas použiteľnosti otvorenej injekčnej liekovky

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní zodpovedá používateľ a zvyčajne by to nemalo byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Chemická a fyzikálna stabilita nezriedeného roztoku Eribulinu ADVZ v injekčnej striekačke bola v čase použitia preukázaná počas 48 hodín pri teplote 25 °C a na svetle, alebo 72 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku Eribulinu ADVZ (0,018 mg/ml až 0,18 mg/ml eribulínu v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)) bola v čase použitia preukázaná počas 48 hodín pri teplote 25 °C a na svetle, alebo 72 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

5 ml sklenená injekčná liekovka so sivou chlórbutylovou gumovou zátkou potiahnutou teflónom a svetlomodrým vyklápacím hliníkovým tesnením, obsahujúca 2 ml roztoku.

Veľkosť balenia je škatuľa s 1 injekčnou liekovkou.

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

Eribulin ADVZ je cytotoxický liek proti rakovine a rovnako ako pri iných toxických zlúčeninách, aj tu platí, že pri zaobchádzaní s ním je potrebná opatnosť. 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 ADVZ má pripravovať a podávať len personál primerane vyškolený na zaobchádzanie s cytotoxickými látkami. Gravidné ženy nesmú manipulovať s Eribulinom ADVZ.

Použitím aseptickkej techniky sa môže Eribulin ADVZ 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 zabezpečilo podanie celej 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 zdravotníckej pomôcky. Injekčné liekovky Eribulinu ADVZ majú 13 mm zátku. Vybraná 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 REGISTRÁCII**

ADVANZ PHARMA LIMITED  
Unit 17, Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9, D09 V504  
Írsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0190/23-S

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

Dátum prvej registrácie: 08. septembra 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2025