

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Eribulin EVER Pharma 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mililiter vsebuje 0,44 mg eribulina v obliki eribulinijevega mesilata.

Ena 2-ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,88 mg eribulina.

Ena 3-ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 1,32 mg eribulina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1 mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 39,5 mg etanola.

Ena viala z 2 ml raztopine za injiciranje vsebuje 79 mg etanola.

Ena viala s 3 ml raztopine za injiciranje vsebuje 118,5 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna vodna raztopina, praktično brez vidnih delcev.

pH = 6,0–9,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Eribulin EVER Pharma je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke, ki je napredoval po vsaj enem režimu kemoterapije za napredujočo bolezen (glejte poglavje 5.1). Predhodna zdravljenja morajo vključevati antraciklinski antibiotik in taksan, bodisi kot adjuvantno zdravljenje ali za zdravljenje metastatske bolezni, razen če bolniki niso bili primerni za takšna zdravljenja.

Zdravilo Eribulin EVER Pharma je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim liposarkomom, ki so predhodno prejeli zdravljenje, ki je vsebovalo antraciklinski antibiotik (razen če ni bilo primerno), za napredujočo ali metastatsko bolezen (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Eribulin EVER Pharma sme predpisati samo usposobljen zdravnik z izkušnjami v uporabi terapij za zdravljenje raka. Dajati ga sme samo ustrezno usposobljen zdravstveni delavec.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek eribulina v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, je 1,23 mg/m², ki se mora dati intravensko tekom 2- do 5-minut, 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla.

Opomba:

Priporočeni odmerek v EU velja za osnovno obliko učinkovine (eribulin). Izračun posamičnega odmerka, ki bo dan bolniku, mora temeljiti na jakosti raztopine, pripravljene za uporabo, ki vsebuje 0,44 mg/ml eribulina, in priporočenem odmerku 1,23 mg/m². Spodaj navedena priporočila za zmanjšanje odmerka so prikazana tudi kot odmerek eribulina, ki se uporabi na podlagi jakosti raztopine, pripravljene za uporabo.

V ključnih preskušanjih, pripadajoči publikaciji in v nekaterih drugih regijah, npr. v Združenih državah Amerike in Švici, temelji priporočeni odmerek na učinkovini v obliki soli (eribulinijev mesilat).

Bolnikom je lahko slabo ali bruhamo. Treba je razmisliti o antiemetični profilaksi, vključno s kortikosteroidi.

Preložitev odmerka med zdravljenjem

Dajanje zdravila Eribulin EVER Pharma na 1. ali 8. dan je treba preložiti, če se pojavi kaj od naslednjega:

- absolutno število nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Count) < 1 x 10⁹/l,
- trombociti < 75 x 10⁹/l,
- nehematološke toksičnosti 3. ali 4. stopnje.

Zmanjšanje odmerka med zdravljenjem

Priporočila za zmanjšanje odmerka za ponovno zdravljenje so predstavljena v naslednji preglednici.

Priporočila za zmanjšanje odmerka

Neželeni učinki po predhodnem dajanju zdravila Eribulin EVER Pharma	Priporočeni odmerek eribulina
Hematološki:	
ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l, ki traja več kot 7 dni	0,97 mg/m ²
ANC < 1 x 10 ⁹ /l, nevtropenija z zapletom zaradi povišane telesne temperature ali okužbe	
trombociti < 25 x 10 ⁹ /l, trombocitopenija	
trombociti < 50 x 10 ⁹ /l, trombocitopenija z zapletom zaradi krvavitve ali potrebe po transfuziji krvi ali trombocitov	
Nehematološki:	
katerikoli 3. ali 4. stopnje v predhodnem ciklu	
Ponovni pojav katerih koli hematoloških ali nehematoloških neželenih učinkov, kot je opredeljeno zgoraj	
kljub zmanjšanju na 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
kljub zmanjšanju na 0,62 mg/m ²	razmislite o ukinitvi zdravljenja

Odmerka eribulina ne smete ponovno zvečati, ko je bil enkrat zmanjšan.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Okvarjeno delovanje jeter zaradi zasevkov

Priporočeni odmerek eribulina pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter (stopnje A po Child-Pughu) je 0,97 mg/m², ki se ga da intravensko tekom 2- do 5-minut, 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla. Priporočeni odmerek eribulina pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja

jeter (stopnje B po Child-Pughu) je 0,62 mg/m², ki se ga da intravensko tekom 2- do 5-minut 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla.

Študij za hudo okvaro delovanja jeter (stopnje C po Child-Pughu) niso izvedli, toda pričakuje se, da je treba tem bolnikom, če se eribulin pri njih uporabi, dati še manjši odmerek.

Okvarjeno delovanje jeter zaradi ciroze

Te skupine bolnikov niso preučili. Zgoraj navedene odmerke se lahko uporabi za blago do zmerno okvaro, vendar se svetuje skrbno spremljanje, odmerke pa bo morda treba ponovno prilagoditi.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Nekateri bolniki z zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) utegnejo imeti zvečano izpostavljenost eribulinu in bodo morda potrebovali manjši odmerek. Pri vseh bolnikih z okvaro ledvic se svetuje previdnost in skrbno spremljanje varnosti (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Specifičnih priporočil za prilagoditev odmerka zaradi starosti bolnika ni (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Zdravilo Eribulin EVER Pharma ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih za indikacijo rak dojke.

Zdravilo Eribulin EVER Pharma ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo sarkom mehkih tkiv (liposarkom) (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Eribulin EVER Pharma je namenjeno za intravensko uporabo. Odmerek se lahko razredči z do 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Ne sme se ga redčiti v 5 % raztopini glukoze za infundiranje. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Pred dajanjem se prepričajte, da obstaja dober periferni venski dostop ali prehodna centralna linija. Ni znakov, da bi eribulinijev mesilat povzročal mehurje ali dražil. V primeru ekstrapilacije mora biti zdravljenje simptomatsko. Za informacije glede ravnanja s citotoksičnimi zdravili glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematologija

Mielosupresija je odvisna od odmerka in se primarno kaže kot nevtropenija (poglavje 4.8). Pri vseh bolnikih je treba pred vsakim odmerkom eribulina opraviti pregled celotne krvne slike. Zdravljenje z eribulinom se lahko uvede le pri bolnikih z vrednostmi ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in s trombociti $> 100 \times 10^9/l$.

Febrilna nevtropenija se je pojavila pri < 5 % bolnikov, zdravljenih z eribulinom. Bolnike, pri katerih se pojavijo febrilna nevtropenija, huda nevtropenija ali trombocitopenija, je treba zdraviti v skladu s priporočili v poglavju 4.2.

Pri bolnikih z vrednostjo alanin aminotransferaze (ALT) ali aspartat aminotransferaze (AST) $> 3 \times$ zgornje meje normalne vrednosti (ULN - Upper Limit Of Normal) je bila incidenca

nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije večja. Čeprav je podatkov malo, je tudi pri bolnikih z vrednostjo bilirubina $> 1,5 \times$ zgornje meje normalne vrednosti incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije večja.

Poročali so o smrtnih primerih zaradi febrilne nevtropenije, nevtropenične sepse, sepse in septičnega šoka.

Hudo nevtropenijo lahko zdravnik zdravi z uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja (G-CSF – Granulocyte Colony-Stimulating Factor) ali enakovrednim zdravilom po presoji zdravnika v skladu z ustreznimi smernicami (glejte poglavje 5.1).

Periferna nevropatija

Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava znakov periferne motorične in senzorične nevropatije. Pri razvoju hude periferne nevrotoksičnosti je treba dajanje odmerka preložiti ali odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

V kliničnih preskušanjih so bili bolniki s predhodno obstoječo nevropatijo več kot 2. stopnje izključeni. Pri bolnikih s predhodno obstoječo nevropatijo 1. ali 2. stopnje pa verjetnost, da se bodo ti simptomi razvili prej ali se poslabšali, ni bila večja kot pri tistih bolnikih, ki ob vstopu v preskušanje niso imeli tega stanja.

Podaljšanje Q-T intervala

V nekontrolirani, odprti študiji EKG-ja pri 26 bolnikih, so 8. dan opazili podaljšanje Q-T intervala, neodvisno od odmerka eribulina, pri čemer 1. dan niso opazili podaljšanja Q-T intervala. Če začnemo zdravljenje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, z bradiaritmijami ali s sočasnim zdravljenjem z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval Q-T, vključno z antiaritmiki skupine IA in III, in z elektrolitskimi motnjami, je priporočljivo spremljanje EKG. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Eribulin EVER Pharma je treba odpraviti hipokaliemijo, hipokalcemijo ali hipomagneziemijo, vrednosti teh elektrolitov pa je treba med zdravljenjem spremljati v rednih časovnih intervalih. Dajanju eribulina se je treba izogibati pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala Q-T.

Informacije o pomožnih snoveh z znanim učinkom:

Zdravilo Eribulin EVER Pharma vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

To zdravilo vsebuje 39,5 mg etanola na ml.

Viala 2 ml

To zdravilo vsebuje 79 mg alkohola (etanola) v eni viali. Količina v 2 ml zdravila ustreza manj kot 2 ml piva oziroma 1 ml vina.

Viala 3 ml

To zdravilo vsebuje 118,5 mg alkohola (etanola) v eni viali. Količina v 3 ml zdravila ustreza manj kot 3 ml piva oziroma 1 ml vina.

Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Eribulin se izloča pretežno (do 70 %) prek žolča. Beljakovina za prenos, ki sodeluje v tem procesu, ni znana. Eribulin ni substrat beljakovine, ki posreduje odpornost na zdravila za zdravljenje raka dojke (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein), beljakovin, ki so prenašalke organskih anionov (OAT - Organic Anion Transporter) (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3) in so povezane z razvojem odpornosti na več zdravil (MRP – Multi-drug Resistance-associated Protein) (MRP2, MRP4), in prenašalcev eksportne črpalke žolčnih soli

(BSEP - Bile Salt Export Pump).

Medsebojno delovanje zdravil se z zaviralci in induktorji CYP3A4 ne pričakuje. Ketokonazol, zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina (P-GP), in rifampicin, induktor CYP3A4, nista vplivala na izpostavljenost eribulinu (AUC in $c_{\max}$).

Učinki eribulina na farmakokinetiko drugih zdravil

Podatki *in vitro* kažejo, da je eribulin blag inhibitor pomembnega encima CYP3A4, ki presnavlja zdravila. Podatki *in vivo* niso na voljo. Priporočljiva je previdnost in spremljanje glede pojava neželenih učinkov, kadar sočasno uporabljamo učinkovine, ki imajo ozko terapevtsko okno in se izločajo iz telesa predvsem s presnovo preko CYP3A4 (npr. alfentanil, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Eribulin ne zavira CYP encimov CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 2E1 v klinično pomembnih koncentracijah.

Eribulin v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral aktivnosti, ki jo posredujejo prenašalci BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 in OATP1B3.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi eribulina pri nosečnicah ni. Eribulin je pri podganah embriotoksičen, fetotoksičen in teratogen. Zdravilo Eribulin EVER Pharma ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen kadar je to nujno potrebno in po skrbnem pretehtanju koristi za mater in tveganj za zarodek.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo v času, ko same ali njihov moški partner dobivajo zdravilo Eribulin EVER Pharma, in da morajo uporabljati učinkovit način kontracepcije med zdravljenjem in še do 3 mesece po njem.

Dojenje

Ni znano, ali se eribulin/presnovki izločajo v materino mleko pri človeku ali živalih. Ker tveganja za novorojenčka/otroka ne moremo izključiti, se zdravilo Eribulin EVER Pharma med dojenjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Pri podganah in psih so opazili testikularno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Moški bolniki naj se pred zdravljenjem posvetujejo o shranjevanju sperme zaradi možnosti nepopravljive neplodnosti zaradi zdravljenja z zdravilom Eribulin EVER Pharma.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Eribulin EVER Pharma lahko povzroči neželene učinke, kot sta utrujenost in omotičnost, ki lahko povzročita blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo in upravljajo strojev, če so utrujeni ali omotični.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinek, o katerem najpogosteje poročajo v zvezi z uporabo eribulina, je supresija kostnega mozga, ki se kaže kot nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, s pridruženimi okužbami. Poročali so tudi o novem začetku ali poslabšanju že obstoječe periferne nevropatije. Med neželenimi učinki, o katerih poročajo, je toksičnost za prebavila, ki se kaže kot anoreksija, navzea, bruhanje, driska, zaprtost in stomatitis. Med drugimi neželenimi učinki so utrujenost, alopecija, zvečane koncentracije jetrnih encimov, sepsa in

mišično-skeletni bolečinski sindrom.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Če ni zabeleženo drugače, prikazuje preglednica stopnjo incidence neželenih učinkov, ki so jih opazili pri bolnikih z rakom dojke in sarkomom mehkih tkiv, ki so prejeli priporočeni odmerki v študijah faze II in študijah faze III.

Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\,000$).

V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti. Kjer so se pojavili učinki 3. ali 4. stopnje, je navedena dejanska skupna pogostnost in pogostnost neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje.

Organski sistem	Neželeni učinki vseh stopenj			
	Zelo pogosti (pogostnost %)	Pogosti (pogostnost %)	Občasni (pogostnost %)	Redki ali neznani
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba sečil (8,5 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) pljučnica (1,6 %) (3./4. stopnje: 1,0 %) ustna kandidiaza ustni herpes okužba zgornjih dihal nazofaringitis rinitis herpes zoster	sepsa (0,5 %) (3./4. stopnje: 0,5 %) ^a nevtropenična sepsa (0,2 %) (3./4. stopnje: 0,2 %) ^a septični šok (0,2 %) (3./4. stopnje: 0,2 %) ^a	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (53,6 %) (3./4. stopnje: 46,0 %) levkopenija (27,9 %) (3./4. stopnje: 17,0 %) anemija (21,8 %) (3./4. stopnje: 3,0 %)	limfopenija (5,7 %) (3./4. stopnje: 2,1 %) febrilna nevtropenija (4,5 %) (3./4. stopnje: 4,4 %) ^a trombocitopenija (4,2 %) (3./4. stopnje: 0,7 %)		diseminirana intravaskularna koagulacija ^b
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit (22,5 %) (3./4. stopnje: 0,7 %) ^d	hipokaliemija (6,8 %) (3./4. stopnje: 2,0 %) hipomagneziemija (2,8 %) (3./4. stopnje: 0,3 %) dehidracija (2,8 %) (3./4. stopnje: 0,5 %) ^d		
Psihiatrične motnje		nespečnost depresija		
Bolezni živčevja	periferna nevropatija ^c (35,9 %) (3./4. stopnje: 7,3 %) glavobol (17,5 %) (3./4. stopnje: 0,7 %)	disgevzija omotičnost (9,0 %) (3./4. stopnje: 0,4 %) ^d hipoestezijska letargija nevrotoksičnost		
Očesne bolezni		obilnejše solzenje (5,8 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) ^d konjunktivitis		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavlavica tinitus		
Srčne bolezni		tahikardija		

Žilne bolezni		vročinski valovi pljučna embolija (1,3 %) (3./4. stopnje: 1,1 %)a	globoka venska tromboza	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (15,2 %)a (3./4. stopnje: 3,5 %)a kašelj (15,0 %) (3./4. stopnje: 0,5 %)d	orofaringealna bolečina epistaksa rinoreja	intersticijska pljučna bolezen (0,2 %) (3./4. stopnje: 0,1 %)	
Bolezni prebavil	navzea (35,7 %) (3./4. stopnje: 1,1 %)d zaprtost (22,3 %) (3./4. stopnje: 0,7 %)d driska (18,7 %) (3./4. stopnje: 0,8 %) bruhanje (18,1 %) (3./4. stopnje: 1,0 %)	bolečina v trebuhu stomatitis (11,1 %) (3./4. stopnje: 1,0 %)d suha usta dispepsija (6,5 %) (3./4. stopnje: 0,3 %)d gastroezofagealna refluksna bolezen distenzija trebuha	razjede v ustih pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje ravni aspartat aminotransferaze (7,7 %) (3./4. stopnje: 1,4 %)d zvišanje ravni alanin aminotransferaze (7,6 %) (3./4. stopnje: 1,9 %)d zvišanje ravni gama- glutamilttransferaze (1,7 %) (3./4. stopnje: 0,9 %)d hiperbilirubinemija (1,4 %) (3./4. stopnje: 0,4 %)	hepatotoksičnost (0,8 %) (3./4. stopnje: 0,6%)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija	izpuščaj (4,9 %) (3./4. stopnje: 0,1 %) pruritus (3,9 %) (3./4. stopnje: 0,1 %)d bolezni nohtov nočno potenje suha koža eritem hiperhidroza palmoplantarna eritrodisestezija (1,0 %) (3./4. stopnje: 0,1 %)d	angioedem	**Stevens- Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza ^b
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija in mialgija (20,4 %) (3./4. stopnje: 1,0 %) bolečina v hrbtu (12,8 %) (3./4. stopnje: 1,5 %) bolečina v udih (10,0 %) (3./4. stopnje: 0,7 %)d	bolečina v kosteh (6,7 %) (3./4. stopnje: 1,2 %) mišični spazmi (5,3 %) (3./4. stopnje: 0,1 %)d mišično-skeletna bolečina mišično-skeletna bolečina v prsnem košu mišična oslabeledost		
Bolezni sečil		disurija	hematurija proteinurija odpoved ledvic	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost/astenija (53,2 %) (3./4. stopnje: 7,7 %) pireksija (21,8 %) (3./4. stopnje: 0,7 %)	vnetje sluznice (6,4 %) (3./4. stopnje: 0,9 %)d periferni edem bolečina mrzlica		

		bolečina v prsnem košu gripi podobna bolezen		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase (11,4 %) (3./4. stopnje: 0,4 %)d			

- a vključno z dogodki 5. stopnje
b iz spontanega poročanja
c Vključuje dogovorjene izraze za periferno nevropatijo, periferno motorično nevropatijo, polinevropatijo, parestezijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno senzorično-motorično nevropatijo in demielinizacijsko polinevropatijo.
d brez dogodkov 4. stopnje
* redki
** pogostnost ni znana

V celoti gledano sta bila varnostna profila v populacijah bolnikov z rakom dojke in sarkomom mehkih tkiv podobna.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija

Nevtropenija, ki so jo opazili, je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; povprečni čas do najnižje točke je bil 13 dni, povprečni čas do okrevanja od hude nevtropenije ($< 0,5 \times 10^9/l$) pa je bil 8 dni. Število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ s trajanjem več kot 7 dni se je pojavilo pri 13 % bolnikov z rakom dojke, zdravljenih z eribulinom v študiji EMBRACE.

O nevtropeniji so poročali kot o neželenem učinku, ki se je pojavil med zdravljenjem (TEAE – Treatment Emergent Adverse Event) pri 151/404 (37,4 % za vse stopnje) v populaciji s sarkomom, v primerjavi z 902/1559 (57,9 % za vse stopnje) v populaciji z rakom dojke. Pogostnosti po skupinah združenega TEAE in laboratorijskih nenormalnosti nevtrofilcev sta bili 307/404 (76,0 %) oziroma 1314/1559 (84,3 %). Mediana trajanja zdravljenja je bila 12,0 tedna za bolnike s sarkomom in 15,9 tedna za bolnike z rakom dojke.

Poročali so o smrtnih primerih febrilne nevtropenije, nevtropenične sepse, sepse in septičnega šoka. Od 1963 bolnikov z rakom dojke in sarkomi mehkih tkiv, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli eribulin v priporočenem odmerku, je bil po en smrtni dogodek zaradi nevtropenične sepse (0,1 %) in febrilne nevtropenije (0,1 %). Poleg tega so bili 3 smrtni primeri sepse (0,2 %) in en smrtni primer septičnega šoka (0,1 %).

Hudo nevtropenijo lahko zdravnik zdravi z uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja (G-CSF) ali enakovrednim zdravilom po presoji zdravnika v skladu z ustreznimi smernicami. 18 % oziroma 13 % bolnikov, zdravljenih z eribulinom, je prejelo G-CSF v dveh študijah raka dojke faze III (študiji 305 oziroma 301). V študiji sarkoma faze III (študija 309) je 26 % bolnikov, zdravljenih z eribulinom, prejelo G-CSF.

Pri < 1 % bolnikov, ki so dobivali eribulin, je zaradi nevtropenije prišlo do prekinitve zdravljenja.

Diseminirana intravaskularna koagulacija

Poročali so o primerih diseminirane intravaskularne koagulacije, običajno v povezavi z nevtropenijo in/ali sepsom.

Periferna nevropatija

Pri 1559 bolnikih z rakom dojke je bil najpogostejši neželeni učinek, ki je imel za posledico prekinitev zdravljenja z eribulinom, periferna nevropatija (3,4 %). Mediani čas do periferne nevropatije 2. stopnje je bil 12,6 tedna (po 4 ciklih). Od 404 bolnikov s sarkomom je pri dveh bolnikih prišlo do prekinitve zdravljenja z eribulinom zaradi periferne nevropatije. Mediani čas do periferne nevropatije 2. stopnje je bil 18,4 tedna.

Razvoj periferne nevropatije 3. ali 4. stopnje se je pojavil pri 7,4 % bolnikov z rakom dojke in pri 3,5 % bolnikov s sarkomom. V kliničnih preskušanjih je pri bolnikih s predhodno obstoječo nevropatijo obstajala enaka verjetnost, da se bodo novi simptomi razvili prej ali poslabšali, kot pri tistih bolnikih, ki ob vstopu v preskušanje niso imeli tega stanja.

Pri bolnikih z rakom dojke s predhodno obstoječo periferno nevropatijo 1. ali 2. stopnje je bila

pogostnost periferne nevropatije 3. stopnje, ki je bila posledica zdravljenja, 14 %.

Hepatotoksičnost

Pri nekaterih bolnikih z normalnimi/nenormalnimi ravnmi jetrnih encimov pred zdravljenjem z eribulinom so ob uvedbi zdravljenja z eribulinom poročali o zvišanju ravni jetrnih encimov. Pri večini teh bolnikov se je takšno zvišanje pojavilo zgodaj med zdravljenjem z eribulinom, v 1. ali 2. ciklu zdravljenja, in čeprav gre verjetno za fenomen prilagajanja jeter na zdravljenje z eribulinom, ne pa znak pomembne toksičnosti za jetra, so poročali tudi o hepatotoksičnosti.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Od 1559 bolnikov z rakom dojke, zdravljenih s priporočenim odmerkom eribulina, je bilo 283 bolnikov (18,2 %) starih ≥ 65 let. V populaciji 404 bolnikov s sarkomom je bilo 90 bolnikov (22,3 %), zdravljenih z eribulinom, starih ≥ 65 let. Varnostni profil eribulina za starejše bolnike (≥ 65 let starosti) je bil podoben kot pri bolnikih, starih < 65 let, razen astenije/utrujenosti, ki sta z naraščajočo starostjo kazali trend naraščanja. Prilagajanje odmerkov za starejše bolnike se ne priporoča.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri bolnikih z vrednostmi ALT ali AST > 3 x zgornje meje normalne vrednosti je bila incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije večja. Čeprav je podatkov malo, je tudi pri bolnikih z vrednostmi bilirubina $> 1,5$ x zgornje meje normalne vrednosti incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije večja (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2).

Pediatrična populacija

Tri odprte študije, študija 113, 213 in 223, so bile izvedene pri pediatričnih bolnikih z refraktarnimi ali ponavljajočimi čvrstimi tumorji in limfomi, vendar brez tumorjev centralnega živčevja (CŽ) (glejte poglavje 5.1).

Varnost monoterapije z eribulinom je bila ocenjena pri 43 pediatričnih bolnikih, ki so prejeli do $1,58 \text{ mg/m}^2$ 1. in 8. dan v 21-dnevnom ciklu (študiji 113 in 223). Varnost eribulina uporabljenega skupaj z irinotekanom je bila prav tako ocenjena pri 40 pediatričnih bolnikih, ki so prejeli $1,23 \text{ mg/m}^2$ eribulina 1. in 8. dan ter 20 ali 40 mg/m^2 irinotekana od 1. do 5. dne v 21-dnevnom ciklu ali 100 ali 125 mg/m^2 irinotekana 1. in 8. dan v 21-dnevnom ciklu (študija 213).

Neželeni učinki zdravila, o katerih so v študiji 113 (faza I) poročali najpogosteje, so bili zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število limfocitov, anemija in zmanjšano število nevtrofilcev.

Neželeni učinki zdravila, o katerih so v študiji 213 (faza I/II) poročali najpogosteje, so bili nevtropenija (faza I) ter driska in zmanjšano število nevtrofilcev (faza II).

Neželeni učinki zdravila, o katerih so v študiji 223 (faza II) poročali najpogosteje, so bili zmanjšano število nevtrofilcev, anemija in zmanjšano število levkocitov.

Varnostni profil eribulina kot monoterapije ali uporabljenega skupaj z irinotekanijevim kloridom v tej pediatrični populaciji je bil skladen z znanim varnostnim profilom obeh v študijah preiskovanih zdravljenj pri odrasli populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V enem primeru prevelikega odmerjanja je bolnik nenamerno prejel 7,6 mg eribulina (približno 4-kratni načrtovani odmerek), posledično sta se razvili preobčutljivostna reakcija (3. stopnje) 3. dne in nevtropenija (3. stopnje) 7. dne. Oba neželena učinka sta s podpornim zdravljenjem izzvenela.

Za preveliko odmerjanje eribulina ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja morate bolnika natančno spremljati. Zdravljenje prevelikega odmerka mora vključevati podporno zdravljenje nastalih kliničnih manifestacij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX41

Eribulinijev mesilat je zaviralec mikrotubularne dinamike, ki sodi v halihondrinski razred zdravil z delovanjem na novotvorbe. Po zgradbi je poenostavljen sintetični analog halihondrina B, naravnega produkta, izoliranega iz morske spužve *Halichondria okadai*.

Eribulin zavira fazo rasti mikrotubulov, ne da bi vplival na fazo krajšanja in sekvstrira tubulin v neproduktivne agregate. Eribulin izraža svoje učinke prek antimitotskega mehanizma z vplivom na tubulin, kar povzroči blokado celičnega cikla G₂/M, prekinitev mitotskega vretena, in v končni fazi apoptotsko smrt celic po podaljšani in ireverzibilni mitotski blokadi.

Klinična učinkovitost

Rak dojke

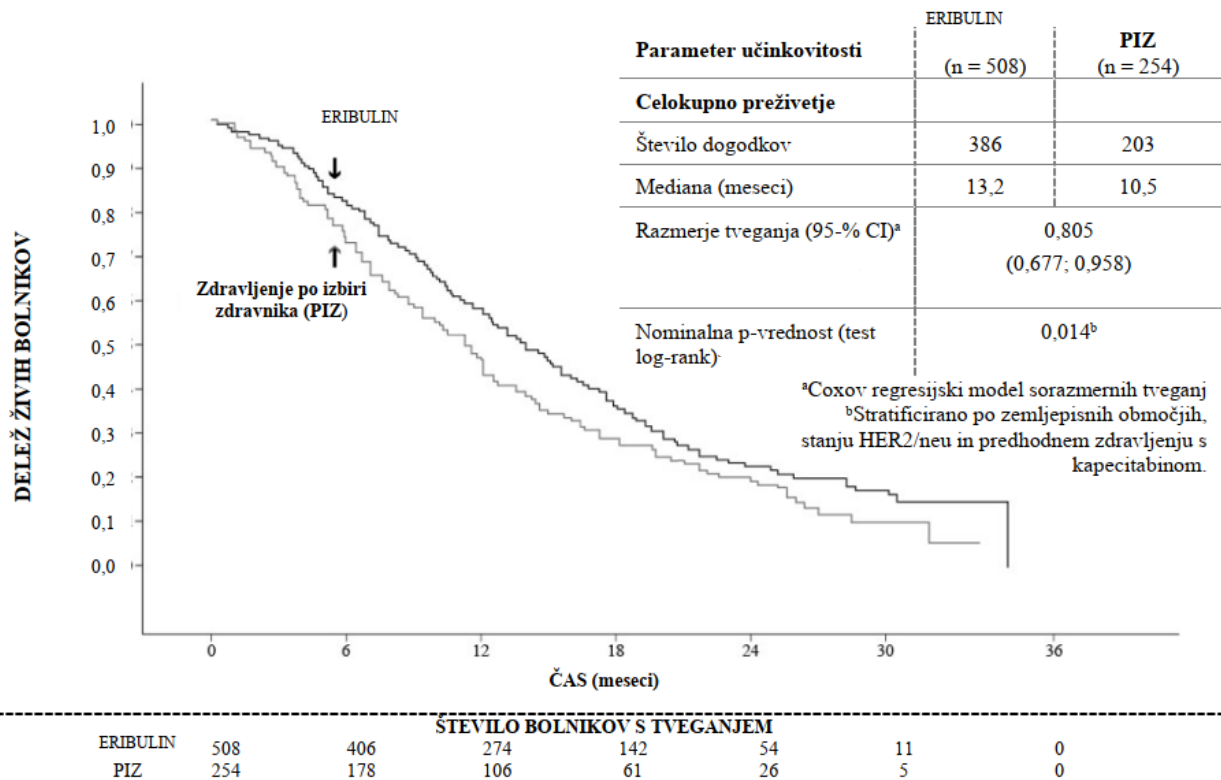
Učinkovitost eribulina pri raku dojke podpirata predvsem dve randomizirani primerjalni študiji faze III.

762 bolnikov v ključni študiji faze III EMBRACE (študija 305) je imelo lokalno ponavljajoč ali metastatski rak dojke in je pred tem prejelo vsaj dva in največ pet režimov kemoterapije, vključno z antraciklinskim antibiotikom in taksanom (razen, kadar sta bila kontraindicirana). V roku 6 mesecev od zadnjega režima kemoterapije je morala bolezen pri bolnikih napredovati. Status bolnikov glede na receptor 2 za epidermalni rastni faktor (HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor 2) je bil: 16,1 % pozitivnih, 74,2 % negativnih, za 9,7 % je bilo stanje neznano, 18,9 % bolnikov pa je bilo trojno negativnih. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela eribulin, ali v skupino, ki se je zdravila po izbiri zdravnika (PIZ; TPC - Treatment of Physician's Choice), ki jo je v 97 % predstavljala kemoterapija (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taksan, 9 % antraciklinski antibiotik, 10 % druga kemoterapija) v 3 % pa hormonsko zdravljenje.

Študija je primarni končni opazovani dogodek dosegla z rezultatom celokupnega preživetja (OS - Overall Survival), ki je bil statistično značilno boljši v skupini z eribulinom v primerjavi s skupino PIZ v 55 % dogodkov.

Ta rezultat je bil potrjen s posodobljeno analizo celokupnega preživetja, opravljeno pri 77 % dogodkov.

Študija 305 – posodobljeni podatki celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja)



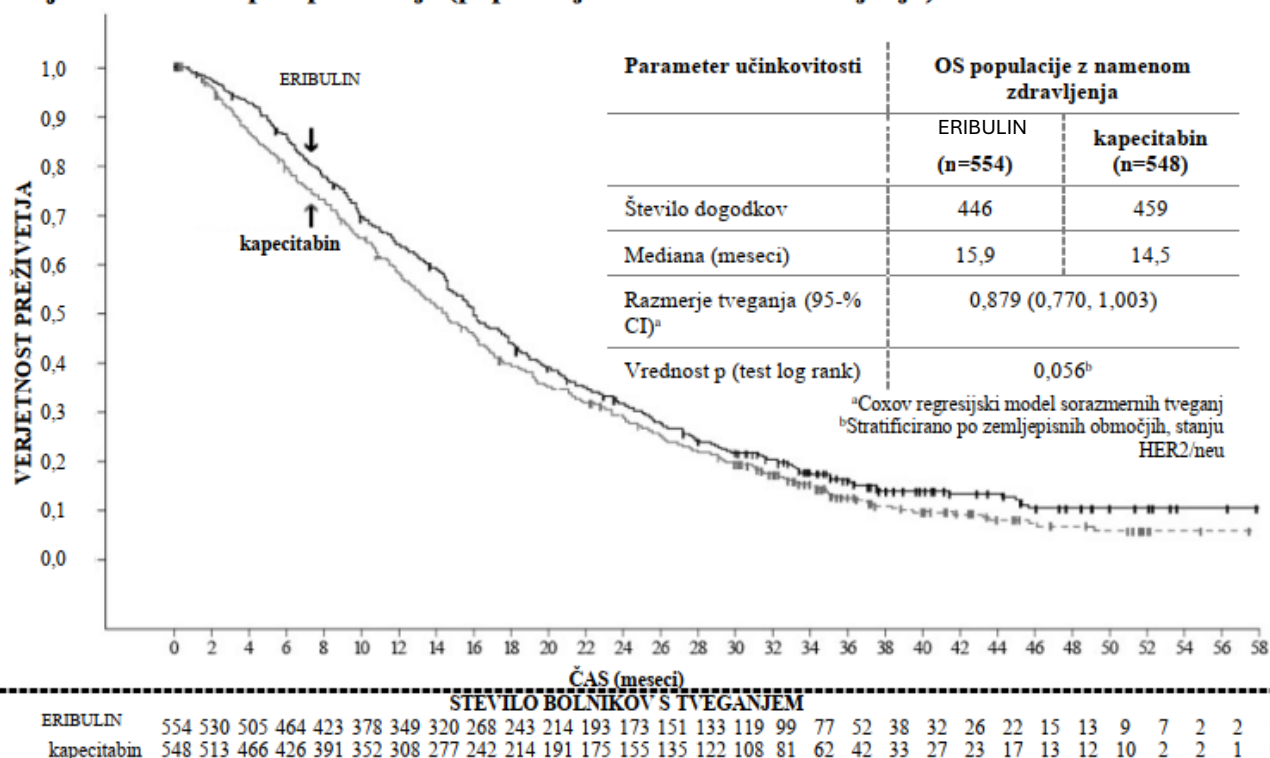
Pri neodvisnem pregledu je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression Free Survival) v kraku z eribulinom 3,7 meseca, v kraku s PIZ (TPC) pa 2,2 meseca (razmerje tveganja (HR – Hazard Ratio) 0,865, 95-% interval zaupanja (IZ; CI – Confidence Interval): 0,714, 1,048, $p = 0,137$). Pri bolnikih, katerih odziv na zdravljenje je bilo možno oceniti, je bila stopnja objektivnega odziva po kriterijih RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 12,2 % (95-% CI: 9,4 %; 15,5 %) glede na neodvisni pregled za krak z eribulinom v primerjavi s 4,7 % (95-% CI: 2,3 %, 8,4 %) za krak s PIZ.

Pozitivni učinek na celokupno preživetje (OS) so opazili v skupini bolnikov, ki so bili neodzivni na zdravljenje s taksanom, in v skupini bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje s taksanom. V posodobljenem OS je bil HR za eribulin v primerjavi s PIZ 0,90 (95-% CI: 0,71; 1,14) v korist eribulina za bolnike, ki so bili neodzivni na zdravljenje s taksanom, in 0,73 (95-% CI: 0,56; 0,96) za bolnike, ki so se odzivali na zdravljenje s taksanom.

Pozitivni učinek na OS so opazili v skupini bolnikov, ki se še niso zdravili s kapecitabinom, in v skupini, ki se je predhodno zdravila s kapecitabinom. Analiza posodobljenega OS je bila v korist preživetja za skupino z eribulinom v primerjavi s PIZ tako pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kapecitabinom, s HR 0,787 (95-% CI: 0,645; 0,961) in pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili s kapecitabinom, z ustrežajočim HR 0,865 (95-% CI: 0,606; 1,233).

Druga študija faze III v zgodnejši fazi zdravljenja metastatskega raka dojke, študija 301, je bila odprta randomizirana študija pri bolnikih ($n = 1102$) z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, v kateri so raziskovali učinkovitost monoterapije z eribulinom v primerjavi z monoterapijo s kapecitabinom, v kateri sta bila celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) opredeljena kot ko-primarna opazovana dogodka. Bolniki so predhodno prejeli do tri predhodne režime kemoterapije, vključujoč tako antraciklinski antibiotik kot tudi taksan, in največ dva za napredovalo bolezen, odstotni delež tistih, ki so prejeli 0, 1 ali 2 predhodni kemoterapevtski zdravljenji za metastatskega raka dojke, pa je bil 20,0 %, 52,0 % oziroma 27,2 %. Status bolnikov glede na HER2 je bil: 15,3 % pozitivnih, 68,5 % negativnih, 16,2 % neznano, 25,8 % bolnikov pa je bilo trojno negativnih.

Študija 301 – celokupno preživetje (populacija z namenom zdravljenja)



Preživetje brez napredovanja bolezni, ocenjeno z neodvisnim pregledom, je bilo pri eribulinu in kapecitabinu podobno, z medianama 4,1 meseca v primerjavi s 4,2 meseca (HR 1,08; [95-% CI: 0,932, 1,250]). Tudi stopnja objektivne odzivnosti (ORR – Objective Response Rate), ocenjena z neodvisnim pregledom, je bila pri eribulinu in kapecitabinu podobna; 11,0 % (95-% CI: 8,5, 13,9) v skupini z eribulinom in 11,5 % (95-% CI: 8,9, 14,5) v skupini s kapecitabinom.

Celokupno preživetje bolnikov, negativnih oziroma pozitivnih glede na HER2 v skupini z eribulinom in kontrolni skupini v študiji 305 in študiji 301 je prikazano spodaj:

Parameter učinkovitosti	Študija 305 – posodobljeno celokupno preživetje populacije z namenom zdravljenja			
	negativni glede na HER2		pozitivni glede na HER2	
	eribulin (n = 373)	PIZ (n = 192)	eribulin (n = 83)	PIZ (n = 40)
Število dogodkov	285	151	66	37
Mediana (meseci)	13,4	10,5	11,8	8,9
Razmerje tveganja (95-% CI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
Vrednost p (test log rank)	0,106		0,015	

Parameter učinkovitosti	Študija 301 – posodobljeno celokupno preživetje populacije z namenom zdravljenja			
	negativni glede na HER2		pozitivni glede na HER2	
	eribulin (n = 375)	kapecitabin (n = 380)	eribulin (n = 86)	PIZ (n = 83)
Število dogodkov	296	316	73	73
Mediana (meseči)	15,9	13,5	14,3	17,1
Razmerje tveganja(95-% CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
Vrednost p (test log rank)	0,030		0,837	

Opozorilo: sočasno anti-HER2 zdravljenje v študiji 305 in študiji 301 ni bilo vključeno.

Liposarkom

Učinkovitost eribulina pri liposarkomu podpira ključna študija sarkoma faze III (študija 309). Bolniki v tej študiji (n = 452) so imeli lokalno ponavljajoč, inoperabilen in/ali metastatski sarkom mehkih tkiv ene od dveh podvrst – leiomiosarkom ali liposarkom. Bolniki so predhodno prejeli vsaj dve kemoterapevtski shemi, ena od katerih je morala biti antraciklinski antibiotik (če ni bil kontraindiciran).

V roku 6 mesecev od zadnjega režima kemoterapije je morala bolezen pri bolnikih napredovati. Randomizirali so jih v razmerju 1 : 1 na prejemanje bodisi eribulina 1,23 mg/m² na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla bodisi dakarbazina 850 mg/m², 1000 mg/m² ali 1200 mg/m² (odmerek je določil raziskovalec pred randomizacijo), vsakih 21 dni.

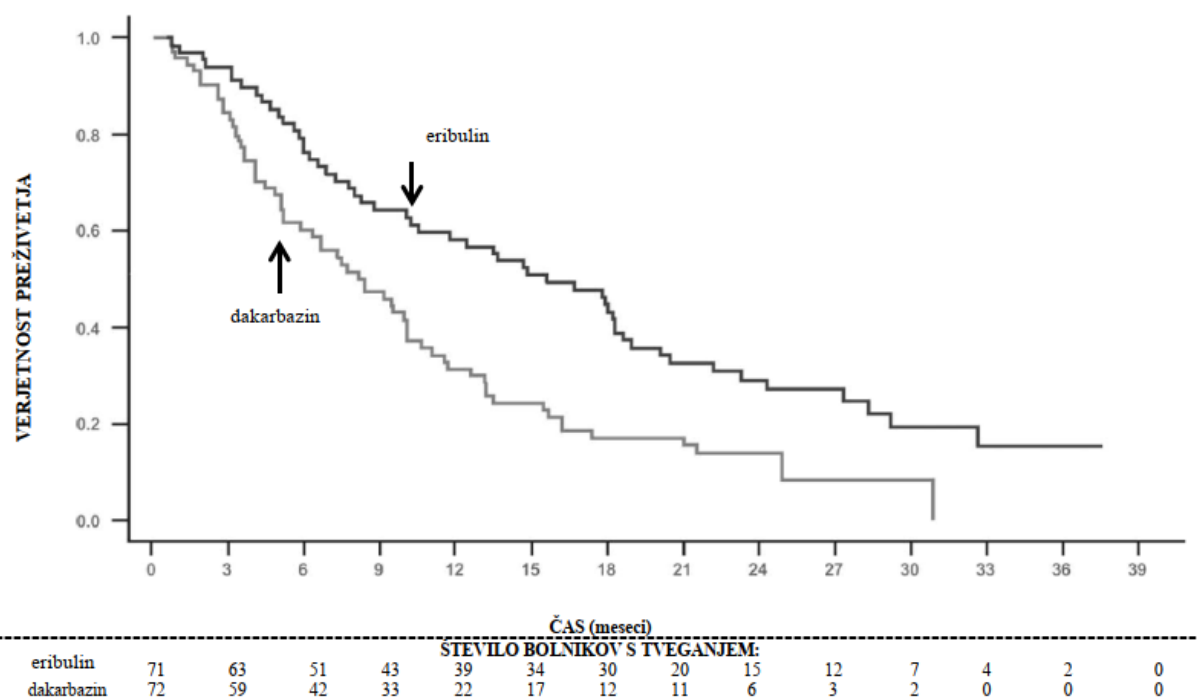
V študiji 309 so ugotovili statistično signifikantno izboljšanje celokupnega preživetja (OS) pri bolnikih, randomiziranih na krak z eribulinom v primerjavi s kontrolnim krakom. To je pomenilo 2-mesečno izboljšanje medianega OS (13,5 meseca pri bolnikih, zdravljenih z eribulinom, v primerjavi z 11,5 meseca pri bolnikih, zdravljenih z dakarbazinom). Med obema krakoma zdravljenja v celotni populaciji ni bilo signifikantne razlike v preživetju brez napredovanja bolezni ali stopnji celokupne odzivnosti (ORR - Overall Response Rate).

Učinki zdravljenja z eribulinom so bili omejeni na bolnike z liposarkomom (45 % z dediferenciranim liposarkomom (DDLS), 37 % z miksoidnim/okrogloceličnim liposarkomom (MRCLS) in 18 % s pleomorfim liposarkomom (PLS) v študiji 309) na podlagi vnaprej načrtovanih analiz OS in PFS v podskupinah. Razlike v učinkovitosti med eribulinom in dakarbazinom pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim leiomiosarkomom ni bilo.

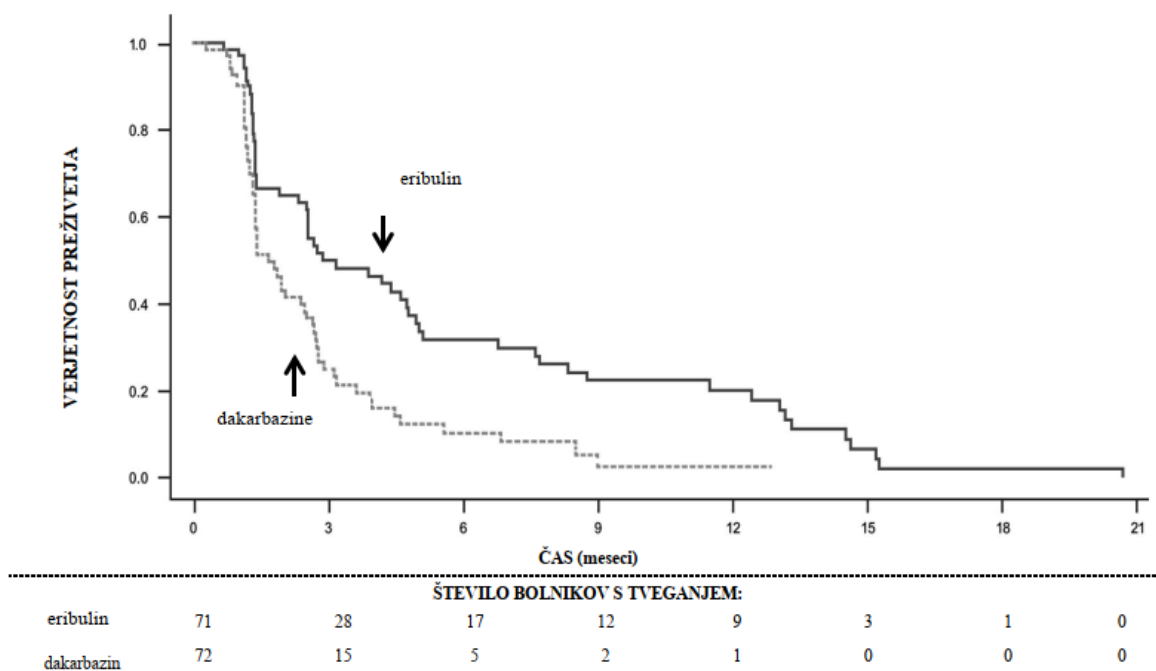
	študija 309 podskupina liposarkom		študija 309 podskupina leiomiosarkom		študija 309 populacija z namenom zdravljenja	
	eribulin (n = 71)	dakarbazin (n = 72)	eribulin (n = 157)	dakarbazin (n = 152)	eribulin (n = 228)	dakarbazin (n = 224)
Celokupno preživetje						
Število dogodkov	52	63	124	118	176	181
Mediana (meseči)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Razmerje tveganja (95-% CI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	

Nominalna vrednost p	0,0006		0,5730		0,0169	
Preživetje brez napredovanja bolezni						
Število dogodkov	57	59	140	129	197	188
Mediana (meseči)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Razmerje tveganja (95-% CI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Nominalna vrednost p	0,0015		0,5848		0,2287	

Študija 309 – celokupno preživetje v podskupini liposarkom



Študija 309 – preživetje brez napredovanja bolezni v podskupini liposarkom



Pediatrična populacija

Rak dojke

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje eribulin, za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo raka na dojki (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Sarkom mehkih tkiv

Učinkovitost eribulina je bila ocenjena, vendar ne tudi dokazana v treh odprtih študijah:

Študija 113 je bila odprta, multicentrična študija faze I za ugotavljanje odmerkov, v kateri je bil ocenjen eribulin pri pediatričnih bolnikih z refraktarnimi ali ponavljajočimi čvrstimi tumorji in limfomi, vendar brez tumorjev centralnega živčevja (CŽ). Vključenih in zdravljenih je bilo skupno 22 pediatričnih bolnikov (starost: od 3 do 17 let). Bolniki so eribulin prejeli intravensko 1. in 8. dan v 21-dnevnem ciklu v treh ravneh odmerkov ($0,97 \text{ mg/m}^2$, $1,23 \text{ mg/m}^2$ in $1,58 \text{ mg/m}^2$). Največji tolerirani odmerek (MTD)/priporočeni odmerek v fazi II (RP2D) za eribulin je bil določen kot $1,23 \text{ mg/m}^2$ 1. in 8. dan v 21-dnevnem ciklu.

Študija 223 je bila odprta, multicentrična študija faze II, v kateri sta bila ocenjeni varnost in preliminarno delovanje eribulina pri pediatričnih bolnikih z refraktarnimi ali ponavljajočimi rabdomiosarkomi (RMS), sarkomi mehkega tkiva, ki niso rabdomiosarkomi (NRSTS), ali Ewingovim sarkomom (EWS). Enaindvajset pediatričnih bolnikov (starost: od 2 do 17 let) je bilo vključenih in zdravljenih z eribulinom v odmerku $1,23 \text{ mg/m}^2$, ki so ga intravensko prejeli 1. in 8. dan v 21-dnevnem ciklu (RP2D iz študije 113). Noben bolnik ni dosegel potrjenega delnega odziva (PR – Partial Response) ali popolnega odziva (CR – Complete Response).

Študija 213 je bila odprta, multicentrična študija faze I/II, v kateri sta bili ocenjeni varnost in učinkovitost eribulina uporabljenega sočasno z irinotekanijevim kloridom pri pediatričnih bolnikih z recidivnimi/refraktarnimi čvrstimi tumorji in limfomi, vendar brez tumorjev

centralnega živčevja (CŽ) (faza I), ocenjena pa je bila tudi učinkovitost kombiniranega zdravljenja pri pediatričnih bolnikih z recidivnimi/refraktarnimi RMS, NRSTS in EWS (faza II). V tej študiji je bilo vključenih in zdravljenih skupno 40 pediatričnih bolnikov. V fazi I je bilo vključenih in zdravljenih 13 pediatričnih bolnikov (starost: od 4 do 17 let); kot RP2D je bil določen odmerek eribulina 1,23 mg/m² 1. in 8. dan skupaj z odmerkom irinotekanijevega klorida 40 mg/m² od 1. do 5. dne v 21-dnevnem ciklu. V fazi II je bilo vključenih 27 pediatričnih bolnikov (starost: od 4 do 17 let) in zdravljenih z odmerkom RP2D. Trije bolniki so dosegli PR (1 bolnik v vsaki kohorti RMS, NRSTS in EWS glede na histologijo). Stopnja objektivnega odziva (ORR) je bila 11,1 %.

V treh pediatričnih študijah niso opazili novih varnostnih signalov (glejte poglavje 4.8), vendar zaradi majhne populacije bolnikov ni mogoče podati zanesljivih zaključkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Za farmakokinetiko eribulina je značilna hitra faza porazdelitve, ki ji sledi podaljšana faza izločanja, s povprečnim končnim razpolovnim časom približno 40 ur. Ima velik volumen porazdelitve (razpon med 43 do 114 l/m²).

Eribulin se šibko veže na beljakovine plazme. Razpon vezave eribulina na beljakovine v plazmi (100–1000 ng/ml) je bil od 49 % do 65 % v človeški plazmi.

Biotransformacija

Po dajanju ¹⁴C-eribulina bolnikom je bila glavna cirkulirajoča oblika v plazmi nespremenjeni eribulin. Koncentracije presnovka so predstavljale < 0,6 % izvirne spojine, kar potrjuje, da ni pomembnejših človeških presnovkov eribulina.

Izločanje

Očistek eribulina je majhen (razpon med 1,16 do 2,42 l/h/m²). Značilnega kopičenja eribulina ob tedenskem dajanju niso opazili. Farmakokinetične lastnosti eribulina v razponu odmerkov od 0,22 mg/m² do 3,53 mg/m² niso odvisne od odmerka ali časa.

Eribulin se izloča predvsem z žolcem. Transportna beljakovina, ki sodeluje v procesu izločanja, trenutno ni znana. Predklinične študije *in vitro* kažejo, da eribulin prenaša P-glikoprotein (P-GP). Vendar pa se je pokazalo, da eribulin v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* ni zaviralec P-GP. Dodatno sočasna uporaba ketokonazola, zaviralca P-GP, *in vivo* ni imela vpliva na izpostavljenost eribulinu (AUC in c_{max}). Študije *in vitro* so pokazale, da eribulin ni substrat transporterja za organske katione 1 (OCT1 - Organic Cation Transporter 1).

Po dajanju ¹⁴C-eribulina bolnikom se je približno 82 % odmerka izločilo v blatu in 9 % v urinu, kar kaže, da ledvični očistek ni pomembna pot izločanja eribulina. Nespremenjeni eribulin je predstavljal večino od skupne radioaktivnosti v blatu in urinu.

Okvarjeno delovanje jeter

V študiji so ocenili farmakokinetiko eribulina pri bolnikih z blagim (stopnje A po Child-Pughu; n = 7) in zmernim (stopnje B po Child-Pughu; n = 4) okvarjenim delovanjem jeter zaradi zasevkov v jetrih. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (n = 6) se je izpostavljenost eribulinu povečala za 1,8-krat pri bolnikih z blago okvarjenim in 3-krat pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter. Dajanje eribulina v odmerku 0,97 mg/m² bolnikom z blago okvarjenim delovanjem jeter in 0,62 mg/m² bolnikom z zmerno okvarjenim delovanjem jeter je povzročilo nekoliko večjo izpostavljenost kot po odmerku 1,23 mg/m² pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Eribulina niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughu). Študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter zaradi ciroze ni. Glejte poglavje 4.2 za priporočila o odmerjanju.

Okvarjeno delovanje ledvic

Zvečano izpostavljenost eribulinu so ugotovili pri nekaterih bolnikih z zmerno ali hudo okvaro delovanja ledvic, z veliko variabilnostjo med preiskovanci. Farmakokinetiko eribulina so ovrednotili v študiji faze I pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina: ≥ 80 ml/min; $n = 6$), z zmerno (30–50 ml/min; $n = 7$) in s hudo (15 do < 30 ml/min; $n = 6$) okvaro ledvic. Očistek kreatinina so ocenili s Cockcroft-Gaultovo enačbo. Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic so ugotovili 1,5-krat (90 % CI: 0,9–2,5) večjo $AUC_{(0-inf)}$, normalizirano na odmere. Glejte poglavje 4.2 za priporočila o zdravljenju.

Pediatrična populacija

Podatke o koncentraciji eribulina v plazmi so zbrali pri 83 pediatričnih bolnikih (starost: od 2 do 17 let) z refraktarnimi/recidivnimi ali ponavljajočimi čvrstimi tumorji in limfomi, ki so prejeli eribulin v študijah 113, 213 in 223. Farmakokinetika eribulina pri pediatričnih bolnikih je bila primerljiva tisti pri odraslih bolnikih s sarkomom mehkih tkiv (STS – Soft Tissue Sarcoma) in bolnikih z drugimi vrstami tumorja. Izpostavljenost eribulinu pri pediatričnih bolnikih je bila podobna izpostavljenosti pri odraslih bolnikih. Sočasna uporaba irinotekana ni vplivala na farmakokinetiko eribulina pri pediatričnih bolnikih z refraktarnimi/recidivnimi in ponavljajočimi čvrstimi tumorji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Eribulin *in vitro* v preskusu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test) ni bil mutagen. Eribulin je bil pozitiven v testu mutageneze mišjega limfoma in klastogen v *in vivo* testu podganjih mikrojedr.

Študij kancerogenosti z eribulinom niso izvedli.

Študije plodnosti z eribulinom niso izvedli, toda na podlagi predkliničnih podatkov študij ponavljajočih odmerkov, kjer so opazili testikularno toksičnost tako pri podganah (hipocelularnost seminiferne epitelije s hipospermijo/aspermijo) kot pri psih, je možno, da bo zdravljenje z eribulinom škodljivo vplivalo na plodnost pri moških. Študija razvoja zarodka/plodu pri podganah je potrdila škodljiv vpliv na razvoj in teratogeni potencial eribulina. Brejim podganjim samicam so dajali eribulinjev mesilat, ki ustreza 0,009; 0,027; 0,088 in 0,133 mg/kg eribulina, na 8., 10. in 12. dan brejosti. Od odmerka odvisno zvečano število resorpcij in zmanjšano telesno maso zarodka so opazili pri odmerkih $\geq 0,088$ mg/kg, zvečano incidenco malformacij (odsotnost spodnje čeljusti, jezika, želodca in vranice) pa so opazili pri odmerku 0,133 mg/kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

3 leta

Kemična in fizikalna stabilnost nerazredčene raztopine v brizgi med uporabo je bila dokazana za do 8 ur pri temperaturi 15–25 °C in ambientalni svetlobi ali do 32 ur pri temperaturi 2–8 °C.

Kemična in fizikalna stabilnost pri uporabi razredčene raztopine (0,012 mg/ml do 0,18 mg/ml eribulina v raztopini natrijevega klorida za injekcije 9 mg/ml (0,9 %)) je bila dokazana za 8 ur pri temperaturi 15–25 °C in ambientalni svetlobi ter do 48 ur pri 2–8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in za pogoje med shranjevanjem odgovoren uporabnik sam; shranjevanje pa ne sme biti daljše od 24 ur pri 2–8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml raztopine v 5 ml viali, iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz bromobutilne gume, prevlečenim s fluoropolimerom, in aluminijasto ovojno zaporko s plastičnim snemljivim ('flip-off') pokrovčkom, v škatli.

3 ml raztopine v 5 ml viali, iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz bromobutilne gume, prevlečene s fluoropolimerom, in aluminijasto ovojno zaporko s plastičnim snemljivim ('flip-off') pokrovčkom, v škatli.

Velikosti pakiranja so škatle z 1 ali 6 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Eribulin EVER Pharma je citotoksično zdravilo za zdravljenje raka, zato je treba z njim, kot z drugimi toksičnimi snovmi, ravnati previdno. Priporoča se uporaba rokavic, očal in zaščitnih oblačil. Če koža pride v stik z raztopino, moramo kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo. Če pride do stika s sluznico, moramo sluznico temeljito sprati z vodo. Zdravilo Eribulin EVER Pharma sme pripraviti in dati le osebje, ki je bilo ustrezno usposobljeno za ravnanje s citotoksičnimi spojinami.

Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom Eribulin EVER Pharma.

Z aseptično tehniko se lahko zdravilo Eribulin EVER Pharma razredči do 100 ml z raztopino za injiciranje natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Po dajanju zdravila je priporočljivo, da intravensko cevko splaknete z raztopino natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %), s čimer boste zagotovili, da bo bolnik prejel ves odmerek. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali redčiti s 5-% raztopino glukoze za infundiranje.

Če za dajanje zdravila uporabite koničasti nastavek ('spike'), upoštevajte navodila proizvajalca pripomočka. Viale zdravila Eribulin EVER Pharma imajo 13-mm zamašek. Izbrani pripomoček mora biti združljiv z majhnimi zamaški za viale.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03119/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 8. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 3. 2024

