

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eribulin Zentiva 0,44 mg/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje eribulin-mesilát odpovídající 0,44 mg eribulinu.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje eribulin-mesilát odpovídající 0,88 mg eribulinu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 40 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý vodný roztok s pH 6,0-9,0.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Eribulin je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž stav se zhoršil po nejméně jednom chemoterapeutickém režimu zaměřeném na pokročilé onemocnění (viz bod 5.1). Předchozí léčba měla zahrnovat antracyklin a taxan buď jako adjuvantní léčbu, nebo jako léčbu metastazujícího onemocnění, s výjimkou případů, kdy u pacientů nebyla léčba těmito přípravky vhodná.

Eribulin je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným liposarkomem, kteří již podstoupili léčbu obsahující antracyklin (s výjimkou pacientů, u nichž nebyla tato léčba vhodná) zaměřenou na pokročilé nebo metastazující onemocnění (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Eribulin má předepisovat pouze kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s náležitým používáním protinádorové léčby. Má ho podávat pouze náležitě kvalifikovaný zdravotnický pracovník.

#### Dávkování

Doporučená dávka eribulinu v podobě roztoku k přímému použití je 1,23 mg/m<sup>2</sup>. Dávku je nutné podávat intravenózně po dobu 2-5 minut 1. a 8. den každého 21denního cyklu.

#### **Poznámka:**

V EU se doporučená dávka vztahuje k bázi léčivé látky (eribulinu). Výpočet individuální dávky, která se má pacientovi podat, musí vycházet z koncentrace roztoku k přímému použití, který obsahuje 0,44 mg/ml

eribulinu, a z doporučené dávky 1,23 mg/m<sup>2</sup>. Doporučená snížení dávky uvedená níže jsou rovněž uvedena jako dávka eribulinu, která má být podána, na základě koncentrace roztoku k přímému použití.

V pivotních klinických hodnoceních, v odpovídajících publikacích a v některých dalších oblastech, např. ve Spojených státech amerických a ve Švýcarsku, vychází doporučená dávka z obsahu ve formě soli (eribulin-mesilát).

U pacientů se může objevit nauzea či zvracení. Je třeba zvážit antiemetickou profylaxi včetně kortikoidů.

#### Odložení podání dávky v průběhu léčby

Podání eribulinu 1. den nebo 8. den je třeba odložit, pokud dojde ke kterékoli z následujících situací:

- absolutní počet neutrofilů (ANC) < 1 × 10<sup>9</sup>/l,
- trombocyty < 75 × 10<sup>9</sup>/l,
- nehematologická toxicita stupně 3 nebo 4.

#### Snížení dávky v průběhu léčby

Doporučení týkající se snížení dávky pro opakovanou léčbu jsou uvedena v následující tabulce.

#### **Doporučená snížení dávky**

Nežádoucí účinek po předchozím podání eribulinu	Doporučená dávka eribulinu
<b>Hematologický:</b>	
Absolutní počet neutrofilů (ANC) < 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l trvající déle než 7 dní	0,97 mg/m <sup>2</sup>
Neutropenie s ANC < 1 × 10 <sup>9</sup> /l komplikovaná horečkou nebo infekcí	
Trombocytopenie s trombocyty < 25 × 10 <sup>9</sup> /l	
Trombocytopenie s trombocyty < 50 × 10 <sup>9</sup> /l komplikovaná krvácením nebo vyžadující transfuzi krve nebo trombocytů	
<b>Nehematologický:</b>	
Jakýkoli stupeň 3 nebo 4 v předchozím cyklu	
<b>Opětný výskyt jakýchkoli hematologických či nehematologických nežádoucích účinků dle výše uvedených specifikací</b>	
I přes snížení dávky na 0,97 mg/m <sup>2</sup>	0,62 mg/m <sup>2</sup>
I přes snížení dávky na 0,62 mg/m <sup>2</sup>	Zvážit ukončení eribulinu

Po snížení dávky nesmí být dávka eribulinu opětovně zvýšena.

#### Pacienti s poruchou funkce jater

##### *Porucha funkce jater v důsledku metastáz*

Doporučená dávka eribulinu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga A) je 0,97 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózně po dobu 2-5 minut 1. a 8. den 21denního cyklu. Doporučená dávka eribulinu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga B) je 0,62 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózně po dobu 2-5 minut 1. a 8. den 21denního cyklu.

Těžká porucha funkce jater (skóre dle Childa a Puga C) nebyla hodnocena, ale předpokládá se, že je při použití eribulinu u těchto pacientů nutné výraznější snížení dávky.

##### *Porucha funkce jater v důsledku cirhózy*

Tato skupina pacientů nebyla hodnocena. Výše uvedené dávky lze používat v případě lehké a středně těžké poruchy funkce, ale doporučuje se pacienty pečlivě sledovat, neboť může být nutná další úprava dávky.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Někteří pacienti se středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) mohou mít zvýšenou expozici eribulinu a může být nutné snížit dávku. U všech pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje postupovat s opatrností a pacienty pečlivě sledovat (viz bod 5.2).

#### Starší pacienti

V souvislosti s věkem pacienta nejsou doporučeny žádné specifické úpravy dávky (viz bod 4.8).

#### Pediatrická populace

Použití eribulinu v indikaci karcinomu prsu u dětí a dospívajících není relevantní.  
Použití eribulinu v indikaci sarkomu měkkých tkání u pediatrické populace není relevantní (viz bod 5.1).

#### Způsob podání

Eribulin je určen k intravenóznímu podání. Dávku je možné ředit až ve 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Nesmí se ředit v 5% infuzním roztoku glukózy. Návod k ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Před podáním je nutné zajistit dobrý přístup do periferního žilního systému nebo přístupný centrální žilní katétr. Není známo, že by eribulin-mesilát způsoboval puchýře nebo podráždění. V případě extravazace má být léčba symptomatická. Informace týkající se nakládání s cytotoxickými léčivými přípravky viz bod 6.6.

#### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Hematologie

Myelosuprese závisí na dávce a primárně se projevuje formou neutropenie (bod 4.8). U všech pacientů je nutné před každým podáním dávky eribulinu provést vyšetření kompletního krevního obrazu. Léčba eribulinem má být zahájena pouze u pacientů s hodnotami ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  a hodnotami trombocytů  $> 100 \times 10^9/l$ .

Febrilní neutropenie se vyskytla u  $< 5 \%$  pacientů léčených eribulinem. Pacienti, u nichž se vyskytla febrilní neutropenie, těžká neutropenie nebo trombocytopenie, mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

U pacientů s hladinami alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST)  $> 3 \times$  horní hranice normálních hodnot (ULN) byla vyšší incidence neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie. Přestože je množství údajů omezené, u pacientů s bilirubinem  $> 1,5 \times$  ULN byla také vyšší incidence neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie.

Byly hlášeny fatální případy febrilní neutropenie, neutropenické sepse, sepse a septického šoku.

Těžkou neutropenií je možné léčit použitím faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) nebo jeho ekvivalentu dle rozhodnutí lékaře, v souladu s příslušnými doporučeními postupy (viz bod 5.1).

##### Periferní neuropatie

U pacientů je nutné pečlivě sledovat známky periferní motorické a senzorycké neuropatie. V případě rozvoje těžké periferní neurotoxicity je nutné odložit nebo snížit dávku (viz bod 4.2).

Pacienti s preexistující neuropatií vyššího než druhého stupně byli z klinických hodnocení vyloučeni.

U pacientů s preexistující neuropatií stupně 1 nebo 2 nebyla ale pravděpodobnost výskytu nových příznaků nebo zhoršení stávajících příznaků větší než u pacientů, kteří do klinického hodnocení vstoupili bez neuropatie.

##### Prodloužení QT intervalu

V nekontrolovaném, otevřeném klinickém hodnocení, které hodnotilo EKG u 26 pacientů, bylo 8. den pozorováno prodloužení QT intervalu, které nebylo závislé na koncentraci eribulinu a které nebylo pozorováno 1. den. Monitorování EKG se doporučuje, pokud je léčba zahájena u pacientů s městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi, abnormitami v koncentracích elektrolytů a u pacientů, kteří souběžně užívají léky, u nichž může dojít k prodloužení QT intervalu, včetně antiarytmik třídy Ia a III. Hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnezemie musí být před zahájením léčby eribulinem korigovány a v průběhu léčby musí být tyto elektrolyty periodicky monitorovány. Eribulin nemá být podáván pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 80 mg alkoholu (ethanolu) v jedné injekční lahvičce. Množství alkoholu v jedné injekční lahvičce tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 2 ml piva nebo 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

K eliminaci eribulinu dochází především (až ze 70 %) prostřednictvím žlučové exkrece. Transportní protein zapojený do tohoto procesu není znám. Eribulin není substrátem transportérů proteinu rezistence karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), organických aniontů (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), proteinů mnohočetné lékové rezistence (*multi-drug resistance-associated protein*, MRP2, MRP4), ani exportní pumpy žlučových solí (*bile salt export pump*, BSEP).

U inhibitorů a induktorů CYP3A4 se neočekávají žádné lékové interakce. Expozice eribulinu (hodnoty AUC a C<sub>max</sub>) nebyla ovlivněna ani ketokonazolem (inhibitorem CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp)), ani rifampicinem (induktorem CYP3A4).

#### Účinky eribulinu na farmakokinetiku jiných přípravků

Údaje získané *in vitro* ukazují, že eribulin je slabým inhibitorem důležitého enzymu CYP3A4, který metabolizuje léky. Ze studií *in vivo* nejsou k dispozici žádné údaje. Při souběžném používání s látkami, které mají úzké terapeutické okno a vylučují se především prostřednictvím metabolismu enzymem CYP3A4 (např. alfentanil, cyklosporin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, chinidin, sirolimus, takrolimus), je nutné postupovat s opatrností a doporučuje se sledovat výskyt nežádoucích účinků.

Eribulin neinhibuje v relevantních klinických koncentracích CYP enzymy CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, ani 2E1.

Eribulin v relevantních klinických koncentracích neinhiboval aktivitu zprostředkovanou transportéry BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, ani OATP1B3.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje o podávání eribulinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Eribulin je u potkanů embryotoxický, fetotoxický a teratogenní. Eribulin lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to skutečně nutné a po důkladném zvážení potřeb matky a rizik pro plod.

Ženy ve fertilním věku je nutné informovat, aby v době, kdy užívají eribulin, zamezily těhotenství, a že v průběhu léčby eribulinem a ještě 7 měsíců po ukončení terapie musí používat vysoce účinnou antikoncepci.

Muže, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku, je nutné informovat, aby během léčby eribulinem a po dobu 4 měsíců po léčbě nepočali dítě a používali účinnou antikoncepční metodu.

##### Kojení

Není známo, zda se eribulin/metabolity vylučují do lidského nebo zvířecího mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit, a proto se eribulin nesmí během kojení podávat (viz bod 4.3).

##### Fertilita

U potkanů a psů byla pozorována testikulární toxicita (viz bod 5.3). Pacienti (muži) se mají před léčbou poradit o možnosti uchování spermatu, a to vzhledem k možné nevratné neplodnosti v důsledku léčby eribulinem.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Eribulin může způsobovat nežádoucí účinky, jako jsou únava a závrať, které mohou vést k malému až mírnému vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutné informovat, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, pokud cítí únavu nebo závrať.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s eribulinem jsou suprese kostní dřeně, která se projevuje neutropenií, leukopenií, anémií, trombocytopenií a s tím souvisejícími infekcemi. Bylo také hlášeno nové propuknutí nebo zhoršení již přítomné periferní neuropatie. Mezi hlášenými nežádoucími účinky je gastrointestinální toxicita, která se projevuje anorexií, nauzeou, zvracením, průjmem, zácpou a stomatitidou. Mezi další nežádoucí účinky patří únava, alopecie, zvýšené hladiny jaterních enzymů, sepse a syndrom muskuloskeletální bolesti.

### Nežádoucí účinky v tabulce

Pokud není uvedeno jinak, ukazuje tabulka výskyt nežádoucích účinků pozorovaných u pacientů s karcinomem prsu a se sarkomem měkké tkáně, kterým byla doporučena dávka podávána v klinických hodnoceních fáze 2 a fáze 3.

Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence výskytu. V případech, kdy se objevily účinky stupně 3 nebo 4, jsou uvedeny aktuální celkové frekvence a frekvence účinků stupně 3 nebo 4.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky – všechny stupně			
	Velmi časté (frekvence %)	Časté (frekvence %)	Méně časté (frekvence %)	Vzácné nebo není známo
<b>Infekce a infestace</b>		Infekce močového traktu (8,5 %) (G 3/4: 0,7 %) Pneumonie (1,6 %) (G 3/4: 1,0 %) Orální kandidóza Herpes labialis Infekce horních cest dýchacích Nazofaryngitida Rinitida Herpes zoster	Sepse (0,5 %) (G 3/4: 0,5 %) <sup>a</sup> Neutropenická seps (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %) <sup>a</sup> Septický šok (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %) <sup>a</sup>	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Neutropenie (53,6 %) (G 3/4: 46,0 %) Leukopenie (27,9 %) (G 3/4: 17,0 %) Anémie (21,8 %) (G 3/4: 3,0 %)	Lymfopenie (5,7 %) (G 3/4: 2,1 %) Febrilní neutropenie (4,5 %) (G 3/4: 4,4 %) <sup>a</sup> Trombocytopenie (4,2 %) (G 3/4: 0,7 %)		*Diseminovaná intravaskulární koagulace <sup>b</sup>

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky – všechny stupně			
	Velmi časté (frekvence %)	Časté (frekvence %)	Méně časté (frekvence %)	Vzácné nebo není známo
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Snížená chuť k jídlu (22,5 %) (G 3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>	Hypokalemie (6,8 %) (G 3/4: 2,0 %) Hypomagnezemie (2,8 %) (G 3/4: 0,3 %) Dehydratace (2,8 %) (G 3/4: 0,5 %) <sup>d</sup> Hyperglykemie Hypofosfatemie Hypokalcemie		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Insomnie Deprese		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Periferní neuropatie <sup>c</sup> (35,9 %) (G 3/4: 7,3 %) Bolest hlavy (17,5 %) (G 3/4: 0,7 %)	Dysgeusie Závrať (9,0 %) (G 3/4: 0,4 %) <sup>d</sup> Hypestezie Letargie Neurotoxická		
<b>Poruchy oka</b>		Zvýšené slzení (5,8 %) (G 3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Konjunktivitida		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo Tinitus		
<b>Srdeční poruchy</b>		Tachykardie		
<b>Cévní poruchy</b>		Nával horka Plicní embolie (1,3 %) (G 3/4: 1,1 %) <sup>a</sup>	Hluboká žilní trombóza	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Dyspnoe (15,2 %) <sup>a</sup> (G 3/4: 3,5 %) <sup>a</sup> Kašel (15,0 %) (G 3/4: 0,5 %) <sup>d</sup>	Bolest v orofaryngeální oblasti Epistaxe Rinorea	Intersticiální plicní onemocnění (0,2 %) (G 3/4: 0,1 %)	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea (35,7 %) (G 3/4: 1,1 %) <sup>d</sup> Zácpa (22,3 %) (G 3/4: 0,7 %) <sup>d</sup> Průjem (18,7 %) (G 3/4: 0,8 %) Zvracení (18,1 %) (G 3/4: 1,0 %)	Bolest břicha Stomatitida (11,1 %) (G 3/4: 1,0 %) <sup>d</sup> Sucho v ústech Dyspepsie (6,5 %) (G 3/4: 0,3 %) <sup>d</sup> Gastroezofagální reflux Abdominální distenze	Vředy v dutině ústní Pankreatitida	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (7,7 %) (G 3/4: 1,4 %) <sup>d</sup> Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (7,6 %) (G 3/4: 1,9 %) <sup>d</sup>	Hepatotoxicita (0,8 %) (G 3/4: 0,6 %)	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky – všechny stupně			
	Velmi časté (frekvence %)	Časté (frekvence %)	Méně časté (frekvence %)	Vzácné nebo není známo
		Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (1,7 %) (G 3/4: 0,9 %) <sup>d</sup> Hyperbilirubinemie (1,4 %) (G 3/4: 0,4 %)		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Alopecie	Vyrážka (4,9 %) (G 3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %) (G 3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Porucha nehtů Noční pocení Suchá kůže Erytém Hyperhidróza Palmoplantární erytrodysestezie (1,0 %) (G 3/4: 0,1 %) <sup>d</sup>	Angioedém	**Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza <sup>b</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Artralgie a myalgie (20,4 %) (G 3/4: 1,0 %) Bolest zad (12,8 %) (G 3/4: 1,5 %) Bolest končetin (10,0 %) (G 3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>	Bolest kostí (6,7 %) (G 3/4: 1,2 %) Svalové křeče (5,3 %) (G 3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Muskuloskeletální bolest Muskuloskeletální bolest v oblasti hrudníku Svalová slabost		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Dysurie	Hematurie Proteinurie Selhání ledvin	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava/Astenie (53,2 %), (G 3/4: 7,7 %) Horečka (21,8 %), (G 3/4: 0,7 %)	Zánět sliznic (6,4 %), (G 3/4: 0,9 %) <sup>d</sup> Periferní edém Bolest Zimnice Bolest na hrudi Onemocnění podobné chřipce		
<b>Vyšetření</b>	Snížení tělesné hmotnosti (11,4 %), (G 3/4: 0,4 %) <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> Zahrnuje příhody stupně 5.

<sup>b</sup> Podle spontánních hlášení.

<sup>c</sup> Zahrnuje preferované termíny periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, polyneuropatie, parestezie, periferní senzorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie a demyelinizační polyneuropatie.

<sup>d</sup> Žádná příhoda stupně 4.

\* Vzácné.

\*\* Frekvence není známa.

Celkově byly bezpečnostní profily obdobné v populacích pacientů s karcinomem prsu a pacientů se sarkomem měkké tkáně.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Neutropenie

Pozorovaná neutropenie byla reverzibilní a nebyla kumulativní; průměrná doba do dosažení minima činila 13 dnů a průměrná doba do zotavení z těžké neutropenie ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) činila 8 dnů.

Počty neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$ , které přetrvávaly déle než 7 dnů, se objevily u 13 % pacientů s karcinomem prsu léčených eribulinem v klinickém hodnocení EMBRACE.

Neutropenie byla hlášena jako nežádoucí příhoda vyvolaná léčbou (*treatment emergent adverse event*, TEAE) u 151/404 pacientů (37,4 % pro všechny stupně) v populaci se sarkomem a u 902/1 559 pacientů (57,9 % pro všechny stupně) v populaci s karcinomem prsu. Četnost kombinovaného parametru TEAE a abnormálních laboratorních hodnot neutrofilů v uvedených skupinách byly 307/404 (76,0 %), resp. 1 314/1 559 (84,3 %). Medián doby trvání léčby byl 12,0 týdne u pacientů se sarkomem a 15,9 týdne u pacientů s karcinomem prsu.

Byly hlášeny fatální případy febrilní neutropenie, neutropenické sepse, sepse a septického šoku. Z 1 963 pacientů s karcinomem prsu a sarkomem měkké tkáně, kteří byli v klinických hodnoceních léčeni eribulinem v doporučené dávce, byla zjištěna jedna fatální příhoda neutropenické sepse (0,1 %) a jedna fatální příhoda febrilní neutropenie (0,1 %). Kromě toho byly zjištěny tři fatální případy sepse (0,2 %) a jedna fatální příhoda septického šoku (0,1 %).

Těžkou neutropenií je možné léčit použitím G-CSF nebo jeho ekvivalentu dle rozhodnutí lékaře v souladu s příslušnými doporučenými postupy. U 18 %, resp. 13 % pacientů léčených eribulinem byl ve dvou klinických hodnoceních fáze 3 zaměřených na karcinom prsu (klinické hodnocení 305 a klinické hodnocení 301) podán G-CSF. V klinickém hodnocení fáze 3 zaměřeném na sarkom (studii 309) byl G-CSF podán 26 % pacientů léčených eribulinem.

Neutropenie měla za následek ukončení léčby u  $< 1$  % pacientů, kterým byl podáván eribulin.

#### Diseminovaná intravaskulární koagulace

Byly hlášeny případy diseminované intravaskulární koagulace, typicky v souvislosti s neutropenií a/nebo sepsí.

#### Periferní neuropatie

U 1 559 pacientů s karcinomem prsu byla nejčastějším nežádoucím účinkem, který měl za následek ukončení léčby eribulinem, periferní neuropatie (3,4 %). Medián doby do periferní neuropatie stupně 2 činil 12,6 týdne (po 4 cyklech). U 2 ze 404 pacientů se sarkomem byla léčba eribulinem v důsledku periferní neuropatie ukončena. Medián doby do periferní neuropatie stupně 2 činil 18,4 týdne.

K rozvoji periferní neuropatie stupně 3 nebo 4 došlo u 7,4 % pacientů s karcinomem prsu a u 3,5 % pacientů se sarkomem. V klinických hodnoceních byla u pacientů s již přítomnou neuropatií pravděpodobnost výskytu nových nebo zhoršení stávajících příznaků stejně vysoká jako u pacientů, kteří do klinického hodnocení vstoupili bez neuropatie.

U pacientů s karcinomem prsu s již přítomnou periferní neuropatií stupně 1 nebo 2 byla frekvence výskytu periferní neuropatie stupně 3 vznikající v důsledku léčby 14 %.

#### Hepatotoxicita

Bylo hlášeno, že u některých pacientů s normální/abnormální hladinou jaterních enzymů před léčbou eribulinem došlo se zahájením léčby eribulinem ke zvýšení hladin jaterních enzymů. Zdá se, že k vzestupům hladiny jaterních enzymů u většiny těchto pacientů došlo v časně fázi léčby eribulinem v 1.-2. cyklu, a ačkoli se má za to, že se u většiny pacientů pravděpodobně jedná o projev adaptace jater na léčbu eribulinem a ne o známku významné jaterní toxicity. Byla také hlášena hepatotoxicita.

#### Zvláštní populace

##### Starší pacienti

Z 1 559 pacientů s karcinomem prsu léčených doporučenou dávkou eribulinu bylo 283 pacientů (18,2 %) ve věku  $\geq 65$  let. Ze 404 pacientů se sarkomem bylo 90 pacientů (22,3 %) léčených eribulinem ve věku  $\geq 65$  let. Bezpečnostní profil eribulinu u starších pacientů (věk  $\geq 65$  let) byl podobný bezpečnostnímu profilu

u pacientů ve věku < 65 let s výjimkou astenie/únavy, které měly tendenci se s věkem zvyšovat. U starší populace nejsou doporučeny žádné úpravy dávky.

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s ALT nebo AST > 3 × ULN byl vyšší výskyt neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie. Přestože je množství údajů omezené, také u pacientů s bilirubinem > 1,5 × ULN byl vyšší výskyt neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie (viz také body 4.2 a 5.2).

#### Pediatrická populace

U pediatrických pacientů byla provedena tři otevřená klinická hodnocení, klinické hodnocení 113, 213 a 223, s refrakterními nebo rekurentními solidními nádory a lymfomy, avšak s výjimkou nádorů centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 5.1).

Bezpečnost monoterapie eribulinem byla hodnocena u 43 pediatrických pacientů, jimž byla podávána dávka až 1,58 mg/m<sup>2</sup> 1. a 8. den 21denního cyklu (klinické hodnocení 113 a 223). Bezpečnost eribulinu v kombinaci s irinotekanem byla rovněž hodnocena u 40 pediatrických pacientů, již byl podáván eribulin v dávce 1,23 mg/m<sup>2</sup> 1. a 8. den a irinotekan v dávce 20 nebo 40 mg/m<sup>2</sup> 1. až 5. den 21denního cyklu, nebo 100 nebo 125 mg/m<sup>2</sup> 1. a 8. den 21denního cyklu (klinické hodnocení 213).

V klinickém hodnocení 113 (fáze 1) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léčivého přípravku snížení počtu leukocytů, snížení počtu lymfocytů, anémie a snížení počtu neutrofilů.

V klinickém hodnocení 213 (fáze 1/2) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léčivého přípravku neutropenie (fáze 1) a průjem a snížení počtu neutrofilů (fáze 2).

V klinickém hodnocení 223 (fáze 2) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léčivého přípravku snížení počtu neutrofilů, anémie a snížení počtu leukocytů.

Bezpečnostní profil eribulinu v monoterapii nebo v kombinaci s irinotekan-hydrochloridem v této pediatrické populaci odpovídal známému bezpečnostnímu profilu obou hodnocených léčivých přípravků u dospělé populace.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

V jednom případě předávkování bylo pacientovi neúmyslně podáno 7,6 mg eribulinu (přibližně čtyřnásobek plánované dávky) a následně se u pacienta 3. den objevila hypersenzitivní reakce (stupeň 3) a 7. den neutropenie (stupeň 3). Oba tyto nežádoucí účinky byly po podpůrné léčbě vyřešeny.

Pro případ předávkování eribulinem neexistuje žádné známé antidotum. V případě předávkování je nutné pacienta důkladně sledovat. Léčba předávkování má zahrnovat podpůrnou léčbu přítomných klinických projevů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX41

Eribulin-mesilát je inhibitor dynamiky mikrotubulů patřící mezi cytostatika skupiny halichondrinů. Jde o strukturně zjednodušený syntetický analog halichondrinu B, přirozeného produktu izolovaného z mořské houby rodu *Halichondria okadaei*.

Eribulin inhibuje fázi růstu mikrotubulů, aniž by ovlivňoval jejich fázi zkracování, a izoluje tubulin do neproduktivních celků. Eribulin své účinky uplatňuje prostřednictvím antimitotického mechanismu na bázi tubulinů, který vede k bloku v G<sub>2</sub>/M fázi buněčného cyklu, narušení dělicího vřeténka a nakonec také po delší a nevratné blokadě mitózy k apoptotické smrti buňky.

## Klinická účinnost

### Karcinom prsu

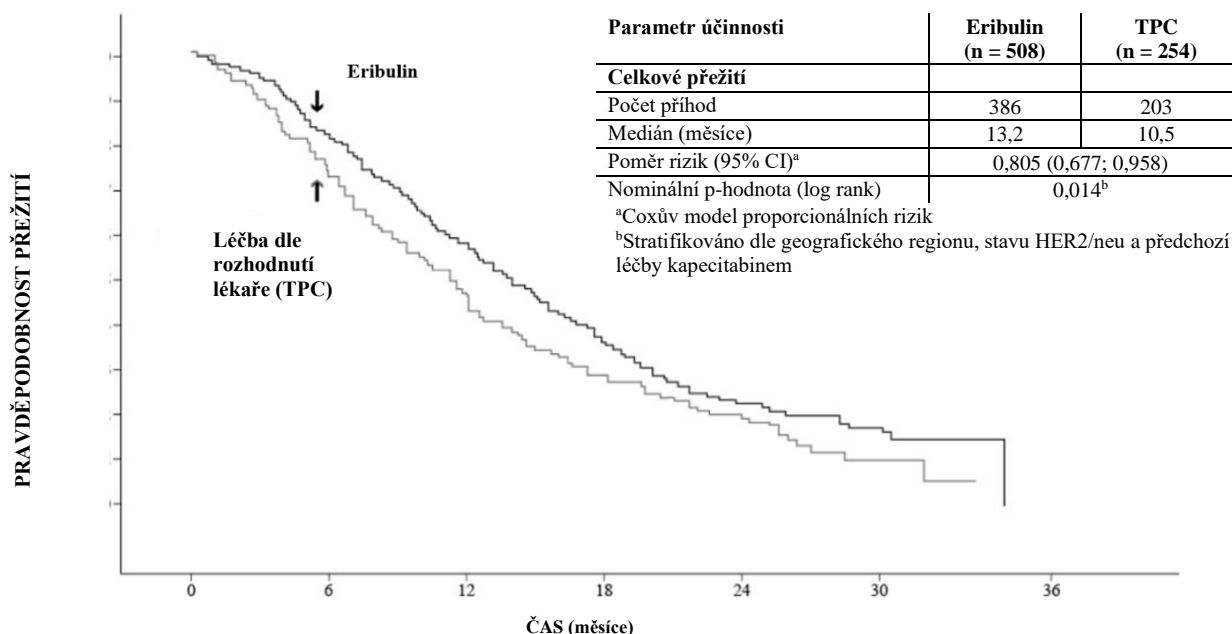
Účinnost eribulinu u karcinomu prsu podporují především dvě randomizovaná srovnávací klinická hodnocení fáze 3.

V pivotním klinickém hodnocení EMBRACE fáze 3 (klinické hodnocení 305) mělo 762 pacientů lokálně rekurentní nebo metastazující karcinom prsu a v minulosti podstoupilo minimálně dva a maximálně pět chemoterapeutických režimů, včetně antracyklinu a taxanu (pokud nebyly kontraindikovány). Stav pacientů se musel během 6 měsíců od posledního chemoterapeutického režimu zhoršit. Stav HER2 pacientů byl následující: 16,1 % pozitivní; 74,2 % negativní a 9,7 % není známo, zatímco 18,9 % pacientů mělo triple negativní karcinom. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 buď k užívání eribulinu, nebo k léčbě dle rozhodnutí lékaře (TPC, *treatment of physician's choice*), kterou z 97 % tvořila chemoterapie (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taxan, 9 % antracyklin, 10 % jiná chemoterapie) a ze 3 % hormonální léčba.

V klinickém hodnocení bylo dosaženo primárního cílového parametru s výsledkem celkového přežití (OS, *overall survival*), který byl v 55 % případů statisticky významně lepší u skupiny eribulinu v porovnání se skupinou s TPC.

Tento výsledek potvrdila aktualizovaná analýza celkového přežití provedená v 77 % případů.

### **Klinické hodnocení 305 – aktualizované celkové přežití (populace ITT)**



	POČET PACIENTŮ V RIZIKU						
Eribulin	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

Dle nezávislého hodnocení činil medián doby přežití bez progresse (PFS, *progression-free survival*) 3,7 měsíců u eribulinu v porovnání s 2,2 měsíci v rameni s TPC (poměr rizik 0,865; 95% CI: 0,714-1,048;

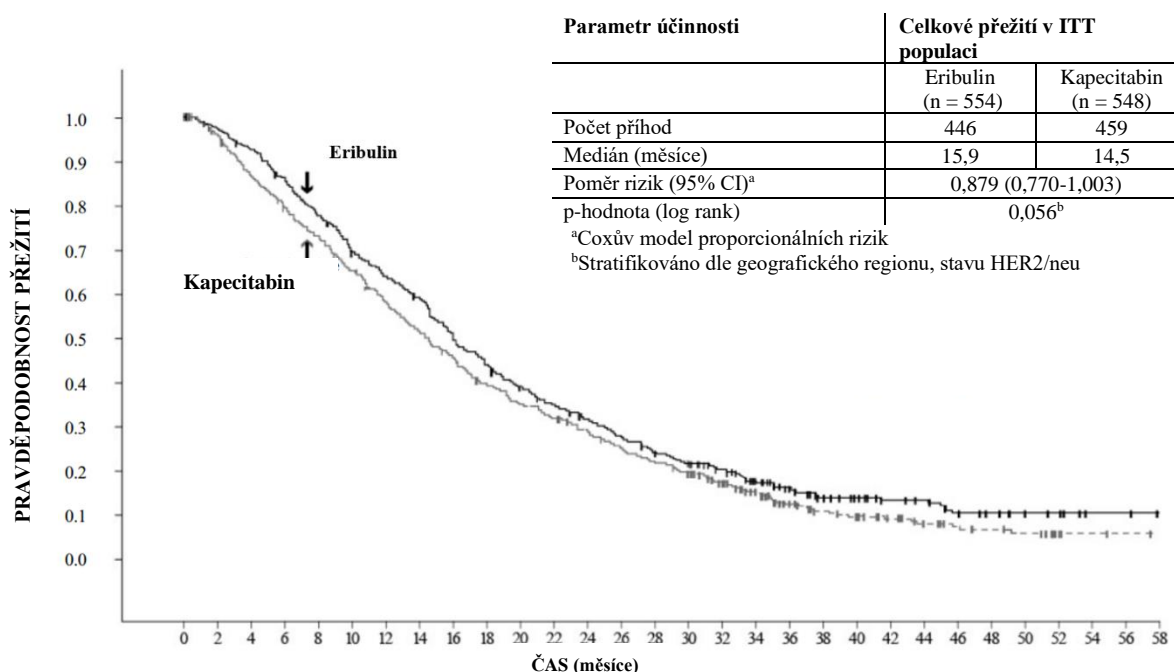
p = 0,137). U pacientů, u nichž bylo možné hodnotit odpověď, činila míra objektivní odpovědi dle kritérií RECIST 12,2 % (95% CI: 9,4-15,5 %) dle nezávislého přezkoumání v rameni s eribulinem v porovnání se 4,7 % (95% CI: 2,3-8,4 %) v rameni s TPC.

Pozitivní účinek na celkové přežití byl zaznamenán jak u skupiny pacientů refrakterních k léčbě taxany, tak u skupiny nerefrakterních pacientů. U aktualizovaného celkového přežití činil poměr rizika eribulinu oproti TPC 0,90 (95% CI: 0,71-1,14) ve prospěch eribulinu u pacientů refrakterních k léčbě taxany a 0,73 (95% CI: 0,56-0,96) u pacientů, kteří nebyli refrakterní k léčbě taxany.

Pozitivní účinek na celkové přežití byl zaznamenán jak u skupiny pacientů dosud neléčených kapecitabinem, tak u skupiny pacientů, kteří již léčbu kapecitabinem obdrželi. Analýza aktualizovaného celkového přežití prokázala přínos v přežití u skupiny eribulinu v porovnání s TPC, a to jak u pacientů již dříve léčených kapecitabinem s poměrem rizik 0,787 (95% CI: 0,645-0,961), tak také u pacientů dosud neléčených kapecitabinem s odpovídajícím poměrem rizik 0,865 (95% CI: 0,606-1,233).

Druhé klinické hodnocení fáze 3 v časnější linii léčby metastazujícího karcinomu prsu, klinické hodnocení 301, bylo otevřené, randomizované klinické hodnocení u pacientů (n = 1 102) s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, které zkoumalo účinnost monoterapie eribulinem v porovnání s monoterapií kapecitabinem z hlediska celkového přežití a přežití bez progresu jako ko-primárních cílových parametrů. Pacienti dříve podstoupili až tři chemoterapeutické režimy, zahrnující jak antracyklin, tak taxan, a maximálně dva kvůli pokročilému onemocnění. Procentuální zastoupení pacientů, kteří dříve podstoupili 0, 1 nebo 2 chemoterapie kvůli metastazujícímu karcinomu prsu, bylo 20,0 %, 52,0 %, resp. 27,2 %. Stav HER2 pacientů byl: 15,3 % pozitivní; 68,5 % negativní a 16,2 % není známo, zatímco 25,8 % pacientů mělo triple negativní karcinom prsu.

### Klinické hodnocení 301 – Celkové přežití (ITT populace)



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

Přežití bez progresu na základě nezávislého hodnocení bylo u eribulinu a kapecitabinu podobné, s mediány 4,1 měsíc vs. 4,2 měsíce (poměr rizik 1,08 [95% CI: 0,932-1,250]). Míra objektivní odpovědi na základě nezávislého hodnocení byla u eribulinu a kapecitabinu také podobná; 11,0 % (95% CI: 8,5-13,9) ve skupině s eribulinem a 11,5 % (95% CI: 8,9-14,5) ve skupině s kapecitabinem.

Níže je uvedeno celkové přežití u HER2 negativních a HER2 pozitivních pacientů ve skupině s eribulinem a v kontrolní skupině v klinických hodnoceních 305 a 301:

Parametr účinnosti	Klinické hodnocení 305: Aktualizované OS v ITT populaci			
	HER2 negativní		HER2 pozitivní	
	Eribulin (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulin (n = 83)	TPC (n = 40)
Počet příhod	285	151	66	37
Medián v měsících	13,4	10,5	11,8	8,9
Poměr rizik (95% CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-hodnota (log rank)	0,106		0,015	

Parametr účinnosti	Klinické hodnocení 301: OS v ITT populaci			
	HER2 negativní		HER2 pozitivní	
	Eribulin (n = 375)	Kapцитabin (n = 380)	Eribulin (n = 86)	Kapцитabin (n = 83)
Počet příhod	296	316	73	73
Medián v měsících	15,9	13,5	14,3	17,1
Poměr rizik (95% CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-hodnota (log rank)	0,030		0,837	

Poznámka: Souběžná léčba anti-HER2 nebyla součástí klinického hodnocení 305, ani klinického hodnocení 301.

### Liposarkom

Účinnost eribulinu u liposarkomu podporuje pivotní klinické hodnocení fáze 3 zaměřené na sarkom (klinické hodnocení 309). Pacienti v tomto klinickém hodnocení (n = 452) měli lokálně rekurentní, neoperovatelný a/nebo metastazující sarkom měkké tkáně jednoho ze dvou podtypů – leiomyosarkom nebo liposarkom. Pacienti dříve obdrželi minimálně dva chemoterapeutické režimy, z nichž jeden musel obsahovat antracyklin (pokud nebyl kontraindikován).

Stav pacientů se musel během 6 měsíců od posledního chemoterapeutického režimu zhoršit. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k užívání buď eribulinu v dávce 1,23 mg/m<sup>2</sup> 1. a 8. den 21denního cyklu, nebo dakarbazinu v dávce 850 mg/m<sup>2</sup>, 1 000 mg/m<sup>2</sup> nebo 1 200 mg/m<sup>2</sup> (dávka byla stanovena zkoušejícím před randomizací) každých 21 dní.

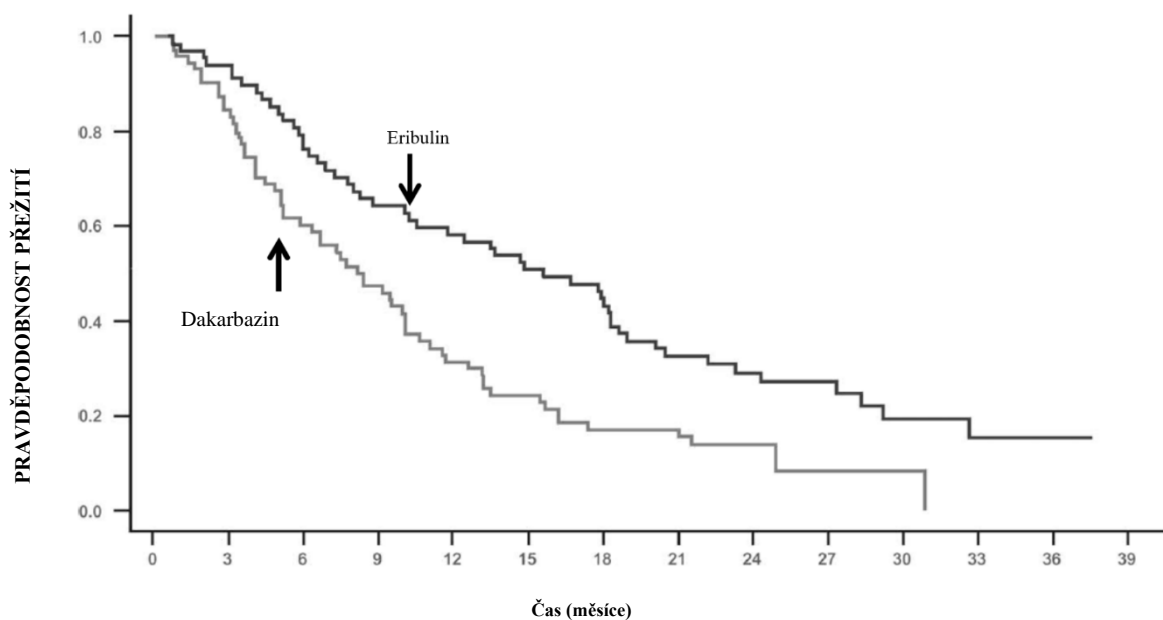
V klinickém hodnocení 309 bylo pozorováno statisticky významné zlepšení celkového přežití u pacientů randomizovaných do ramene s eribulinem v porovnání s kontrolním ramenem. To představovalo zlepšení mediánu celkového přežití o 2 měsíce (13,5 měsíce u pacientů léčených eribulinem v porovnání s 11,5 měsíci u pacientů léčených dakarbazinem). V celkové populaci nebyl mezi léčebnými rameny zjištěn žádný významný rozdíl v přežití bez progresu nebo celkové odpovědi.

Léčebné účinky eribulinu byly omezeny na pacienty s liposarkomem (45 % nediferencovaným, 37 % myxoidním/z okrouhlých buněk a 18 % pleomorfním v klinickém hodnocení 309) na základě předem plánovaných analýz celkového přežití a přežití bez progresu podle podskupin. U pacientů s pokročilým nebo metastazujícím leiomyosarkomem nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinnosti mezi eribulinem a dakarbazinem.

	Klinické hodnocení 309 Podskupina liposarkomu		Klinické hodnocení 309 Podskupina leiomyosarkomu		Klinické hodnocení 309 ITT populace	
	Eribulin (n = 71)	Dakarbazin (n = 72)	Eribulin (n = 157)	Dakarbazin (n = 152)	Eribulin (n = 228)	Dakarbazin (n = 224)
<b>Celkové přežití</b>						
Počet příhod	52	63	124	118	176	181

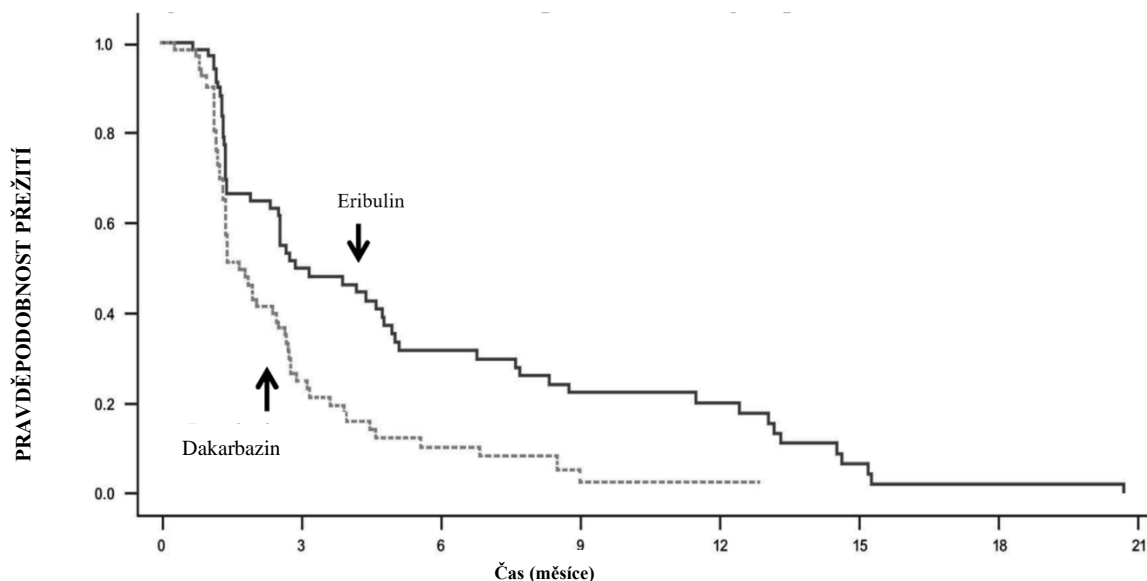
Medián v měsících	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Poměr rizik (95% CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominální p-hodnota	0,0006		0,5730		0,0169	
<b>Přežití bez progresse</b>						
Počet příhod	57	59	140	129	197	188
Medián v měsících	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Poměr rizik (95% CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominální p-hodnota	0,0015		0,5848		0,2287	

### Klinické hodnocení 309 – Celkové přežití v podskupině s liposarkomem



	POČET PACIENTŮ V RIZIKU:													
Eribulin	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazin	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

## Klinické hodnocení 309 –Přežití bez progresu v podskupině s liposarkomem



### POČET PACIENTŮ V RIZIKU

Eribulin	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0

### Pediatrická populace

#### Karcinom prsu

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s eribulinem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinomu prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

#### Sarkom měkkých tkání

Účinnost eribulinu byla hodnocena ve třech otevřených klinických hodnoceních, nebyla však stanovena:

Klinické hodnocení 113 bylo otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze 1 pro stanovení dávky, které hodnotilo eribulin u pediatrických pacientů s refrakterními nebo rekurentními solidními nádory a lymfomy, avšak s výjimkou nádorů CNS. Do klinického hodnocení bylo zařazeno a bylo v něm léčeno celkem 22 pediatrických pacientů (věkové rozmezí: 3 až 17 let). Pacientům byl eribulin podáván intravenózně 1. a 8. den 21denního cyklu se třemi úrovněmi dávek (0,97 mg/m<sup>2</sup>, 1,23 mg/m<sup>2</sup> a 1,58 mg/m<sup>2</sup>). Maximální tolerovaná dávka (MTD) / doporučená dávka fáze 2 (RP2D) eribulinu byla stanovena jako 1,23 mg/m<sup>2</sup> 1. a 8. den 21denního cyklu.

Klinické hodnocení 223 bylo otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze 2, které hodnotilo bezpečnost a předběžnou aktivitu eribulinu u pediatrických pacientů s refrakterním nebo rekurentním rhabdomyosarkomem (RMS), non-rhabdomyosarkomem měkkých tkání (NRSTS) nebo Ewingovým sarkomem (EWS). Do klinického hodnocení bylo zařazeno 21 pediatrických pacientů (věkové rozmezí: 2 až 17 let), kteří byli léčeni eribulinem v dávce 1,23 mg/m<sup>2</sup> intravenózně 1. a 8. den 21denního cyklu (RP2D z klinického hodnocení 113). U žádného z pacientů nebylo dosaženo potvrzené částečné odpovědi (PR, *partial response*) ani úplné odpovědi (CR, *complete response*).

Klinické hodnocení 213 bylo otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze 1/2, jehož cílem bylo vyhodnotit bezpečnost a účinnost eribulinu v kombinaci s irinotekan-hydrochloridem u pediatrických pacientů s relabujícími/refrakterními solidními nádory a lymfomy, avšak s výjimkou nádorů CNS (fáze 1), a vyhodnotit účinnost kombinované léčby u pediatrických pacientů s relabujícími/refrakterními RMS, NRSTS a EWS (fáze 2). Do tohoto klinického hodnocení bylo zařazeno a bylo v něm léčeno celkem 40 pediatrických pacientů. Ve fázi 1 bylo zařazeno a léčeno 13 pediatrických pacientů (věkové rozmezí: 4 až 17 let); RP2D byla stanovena jako eribulin v dávce 1,23 mg/m<sup>2</sup> 1. a 8. den s irinotekan-hydrochloridem

v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> 1. až 5. den 21denního cyklu. Ve fázi 2 bylo zařazeno 27 pediatrických pacientů (věkové rozmezí: 4 až 17 let), kteří byli léčeni RP2D. U tří pacientů byla potvrzena PR (po jednom pacientovi v každé z kohort s histologicky stanoveným RMS, NRSTS a EWS). Míra objektivní odpovědi (ORR, *objective reponse rate*) byla 11,1 %.

Ve třech pediatrických klinických hodnoceních nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály (viz bod 4.8); vzhledem k malým populacím pacientů však nelze vyvozovat žádné pevné závěry.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Distribuce

Farmakokinetika eribulinu je charakterizována rychlou fází distribuce následovanou dlouhou fází eliminace, přičemž průměrný terminální poločas činí přibližně 40 hodin. Má velký distribuční objem (rozmezí průměrů 43 až 114 l/m<sup>2</sup>).

Eribulin se slabě váže na plazmatické bílkoviny. Vazba na plazmatické bílkoviny se u eribulinu (100-1 000 ng/ml) v lidské plazmě pohybovala v rozmezí od 49 % do 65 %.

### Biotransformace

Nezměněný eribulin byl hlavní formou cirkulující v plazmě po podání <sup>14</sup>C-eribulinu pacientům. Koncentrace metabolitů představovaly < 0,6 % mateřské sloučeniny, což potvrzuje, že u člověka žádné významné metabolity eribulinu nejsou.

### Eliminace

Clearance eribulinu je nízká (rozmezí průměrů 1,16 až 2,42 l/h/m<sup>2</sup>). Při týdenním podávání nebyla zaznamenána žádná významná akumulace eribulinu. Farmakokinetické vlastnosti nejsou závislé na dávce nebo čase v rozmezí dávek eribulinu 0,22 až 3,53 mg/m<sup>2</sup>.

K eliminaci eribulinu dochází především prostřednictvím žlučové exkrece. Transportní protein zapojený do této exkrece v současné době není znám. Předklinické studie *in vitro* naznačují, že je eribulin transportován prostřednictvím P-gp. Nicméně bylo prokázáno, že při klinicky relevantních koncentracích není eribulin *in vitro* inhibítorem P-gp. *In vivo* navíc souběžné podávání ketokonazolu, inhibitoru P-gp, expozici eribulinu (AUC a C<sub>max</sub>) nijak neovlivňuje. Studie *in vitro* taktéž naznačily, že eribulin není substrátem OCT1.

Po podání <sup>14</sup>C-eribulinu pacientům došlo k eliminaci přibližně 82 % dávky stolicí a 9 % močí, což naznačuje, že renální clearance nepředstavuje významnou cestu eliminace eribulinu.

Nezměněný eribulin představoval většinu celkové radioaktivity ve stolici a moči.

### Porucha funkce jater

Studie hodnotila farmakokinetiku eribulinu u pacientů s lehkou (skóre dle Childa a Puga A; n = 7) a středně těžkou (skóre dle Childa a Puga B; n = 4) poruchou funkce jater v důsledku jaterních metastáz. V porovnání s pacienty s normální funkcí jater (n = 6) se expozice eribulinu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater zvýšila 1,8násobně a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater 3násobně. Podávání eribulinu v dávce 0,97 mg/m<sup>2</sup> pacientům s lehkou poruchou funkce jater a v dávce 0,62 mg/m<sup>2</sup> pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater mělo za následek poněkud vyšší expozici než u dávky 1,23 mg/m<sup>2</sup> podané pacientům s normální funkcí jater. Eribulin nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga C) hodnocen. U pacientů s poruchou funkce jater v důsledku cirhózy nebylo provedeno žádní klinické hodnocení. Doporučené dávkování viz bod 4.2.

## Porucha funkce ledvin

Zvýšená expozice eribulinu byla pozorována u některých pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin, s vysokou interindividuální variabilitou. Farmakokinetika eribulinu byla hodnocena v klinickém hodnocení fáze 1 u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu:  $\geq 80$  ml/min;  $n = 6$ ), se středně těžkou poruchou funkce ledvin (30–50 ml/min,  $n = 7$ ) nebo s těžkou poruchou ledvin (15– $< 30$  ml/min;  $n = 6$ ). Clearance kreatininu byla určena vzorcem dle Cockcrofta a Gaulta. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou ledvin byla pozorována 1,5krát (90% CI: 0,9–2,5) vyšší normalizovaná dávka  $AUC_{(0-inf)}$ . Doporučení k léčbě viz bod 4.2.

## Pediatriká populace

Plazmatické koncentrace eribulinu byly zjišťovány u 83 pediatrických pacientů (věkové rozmezí: 2 až 17 let) s refrakterními/relabujícími a rekurentními solidními nádory a lymfomy, kteří užívali eribulin v klinických hodnoceních 113, 213 a 223. Farmakokinetika eribulinu u pediatrických pacientů byla srovnatelná s dospělými pacienty se sarkomem měkké tkáně a pacienty s jinými typy nádorů. Expozice eribulinu u pediatrických pacientů byla podobná expozici u dospělých pacientů. Souběžné podávání irinotekanu nemělo u pediatrických pacientů s refrakterními/relabujícími a rekurentními solidními nádory žádný vliv na farmakokinetiku eribulinu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Eribulin nebyl v analýze reverzních mutací u bakterií (Amesův test) provedeném *in vitro* mutagenní. Eribulin byl pozitivní v testu mutagenity na buňkách myšičího lymfomu a klastogenní v *in vivo* mikrojaderném testu u potkanů.

S eribulinem nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

S eribulinem nebyla provedena studie fertility, ale na základě neklinických poznatků ze studií s opakovaným podáním dávky, kde byla zjištěna testikulární toxicita jak u potkanů (hypocelularita seminiformního epitelu s hypospermií/aspermií), tak u psů, lze usuzovat, že mužská plodnost může být léčbou eribulinem narušena. Studie embryofetálního vývoje u potkanů potvrdila vývojovou toxicitu a teratogenní potenciál eribulinu. Březím samicím potkanů byly podávány dávky eribulin-mesilátu odpovídající 0,009; 0,027; 0,088 a 0,133 mg/kg eribulinu 8., 10. a 12. den březosti. Při dávkách  $\geq 0,088$  mg/kg byl pozorován s dávkou související zvýšený počet resorpcí a snížená hmotnost plodu a u dávky ve výši 0,133 mg/kg byl zaznamenán zvýšený výskyt malformací (absence dolní čelisti, jazyka, žaludku a sleziny).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Bezvodý ethanol

Voda pro injekci

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřené injekční lahvičky

2 roky.

### Doba použitelnosti po otevření před použitím přípravku

Chemická a fyzikální stabilita neředěného roztoku v injekční stříkačce byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 °C až 25 °C a 96 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku (0,018 mg/ml až 0,18 mg/ml eribulinu v chloridu sodném [0,9%]) byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z čirého skla (třídy I) s halobutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem, obsahující 2 ml roztoku.

Velikosti balení: krabičky obsahující 1 nebo 6 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Eribulin je cytotoxický protinádorový přípravek a stejně jako u ostatních toxických látek je při manipulaci s ním nutné postupovat s opatrností. Doporučuje se používat rukavice, brýle a ochranné oblečení. Pokud dojde ke kontaktu roztoku s kůží, je nutné místo ihned důkladně omýt mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu se sliznicemi, je nutné místo důkladně opláchnout vodou. Eribulin má připravovat a podávat pouze personál náležitě vyškolený v zacházení s cytotoxickými látkami. Těhotné ženy nesmí s eribulinem zacházet.

Při použití aseptické techniky je možné eribulin naředit až na 100 ml pomocí injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní vstup injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo podání celé dávky. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky a nesmí se ředit v 5% infuzním roztoku glukózy.

Pokud k podání produktu používáte hrot, postupujte podle pokynů výrobce zdravotnického prostředku. Injekční lahvičky přípravku Eribulin Zentiva mají 20mm zátku. Vybraný zdravotnický prostředek musí být kompatibilní s malými zátkami injekčních lahviček.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/440/22-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 29. 2. 2024

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 2. 2025