

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/m². 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/m². 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) $< 1 \times 10^9/l$,
- trombocyty $< 75 \times 10^9/l$,
- 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
Hematologický:	
Absolutní počet neutrofilů (ANC) $< 0,5 \times 10^9/l$ trvající déle než 7 dní	0,97 mg/m ²
Neutropenie s ANC $< 1 \times 10^9/l$ komplikovaná horečkou nebo infekcí	
Trombocytopenie s trombocyty $< 25 \times 10^9/l$	
Trombocytopenie s trombocyty $< 50 \times 10^9/l$ komplikovaná krvácením nebo vyžadující transfuzi krve nebo trombocytů	
Nehematologický:	
Jakýkoli stupeň 3 nebo 4 v předchozím cyklu	0,62 mg/m ²
Opětovný výskyt jakýchkoli hematologických či nehematologických nežádoucích účinků dle výše uvedených specifikací	
I přes snížení dávky na 0,97 mg/m ²	
I přes snížení dávky na 0,62 mg/m ²	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/m² 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/m² 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 $< 50 \text{ ml/min}$) 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 senzorické 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_{max}) 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, pimozyd, 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 nebo jej užívá jejich partner, zamezily těhotenství, a aby v průběhu léčby a ještě až 3 měsíce po jejím ukončení používaly účinnou antikoncepci.

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 doporučená 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
Infekce a infestace		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 %) ^a Neutropenická seps (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %) ^a Septický šok (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %) ^a	
Poruchy krve a lymfatického systému	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 %) ^a Trombocytopenie (4,2 %) (G 3/4: 0,7 %)		*Diseminovaná intravaskulární koagulace ^b

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky – všechny stupně			
	Velmi časté (Frekvence %)	Časté (Frekvence %)	Méně časté (Frekvence %)	Vzácné nebo není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu (22,5 %) (G 3/4: 0,7 %) ^d	Hypokalemie (6,8 %) (G 3/4: 2,0 %) Hypomagnezemie (2,8 %) (G 3/4: 0,3 %) Dehydratace (2,8 %) (G 3/4: 0,5 %) ^d Hyperglykemie Hypofosfatemie Hypokalcemie		
Psychiatrické poruchy		Insomnie Deprese		
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie ^c (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 %) ^d Hypestezie Letargie Neurotoxita		
Poruchy oka		Zvýšené slzení (5,8 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d Konjunktivitida		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo Tinitus		
Srdeční poruchy		Tachykardie		
Cévní poruchy		Nával horka Plicní embolie (1,3 %) (G 3/4: 1,1 %) ^a	Hluboká žilní trombóza	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (15,2 %) ^a (G 3/4: 3,5 %) ^a Kašel (15,0 %) (G 3/4: 0,5 %) ^d	Bolest v orofaryngeální oblasti Epistaxe Rinorea	Intersticiální plicní onemocnění (0,2 %) (G 3/4: 0,1 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (35,7 %) (G 3/4: 1,1 %) ^d Zácpa (22,3 %) (G 3/4: 0,7 %) ^d 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 %) ^d Sucho v ústech Dyspepsie (6,5 %) (G 3/4: 0,3 %) ^d Gastroezofagální reflux Abdominální distenze	Vředy v dutině ústní Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (7,7 %) (G 3/4: 1,4 %) ^d Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (7,6 %) (G 3/4: 1,9 %) ^d	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 %) ^d Hyperbilirubinemie (1,4 %) (G 3/4: 0,4 %)		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	Vyrážka (4,9 %) (G 3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d Porucha nehtů Noční pocení Suchá kůže Erytém Hyperhidróza Palmoplantární erythrodysestezie (1,0 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d	Angioedém	**Stevensův- Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza^b
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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 %) ^d	Bolest kostí (6,7 %) (G 3/4: 1,2 %) Svalové křeče (5,3 %) (G 3/4: 0,1 %) ^d Muskuloskeletální bolest Muskuloskeletální bolest v oblasti hrudníku Svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie	Hematurie Proteinurie Selhání ledvin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	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 %) ^d Periferní edém Bolest Zimnice Bolest na hrudi Onemocnění podobné chřipce		
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti (11,4 %), (G 3/4: 0,4 %) ^d			

^a Zahrnuje příhody stupně 5.

^b Podle spontánních hlášení.

^c Zahrnuje preferované termíny periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, polyneuropatie, parestezie, periferní senzorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie a demyelinizační polyneuropatie.

^d 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 ≥ 65 let. Ze 404 pacientů se sarkomem bylo 90 pacientů (22,3 %) léčených eribulinem ve věku ≥ 65 let. Bezpečnostní profil eribulinu u starších pacientů (věk ≥ 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/m² 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/m² 1. a 8. den a irinotekan v dávce 20 nebo 40 mg/m² 1. až 5. den 21denního cyklu, nebo 100 nebo 125 mg/m² 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 G₂/M fázi buněčného cyklu, narušení dělicího vřeténka a nakonec také po delší a nevratné blokádě mitózy k apoptotické smrti buňky.

Klinická účinnost

Karcinom prsu

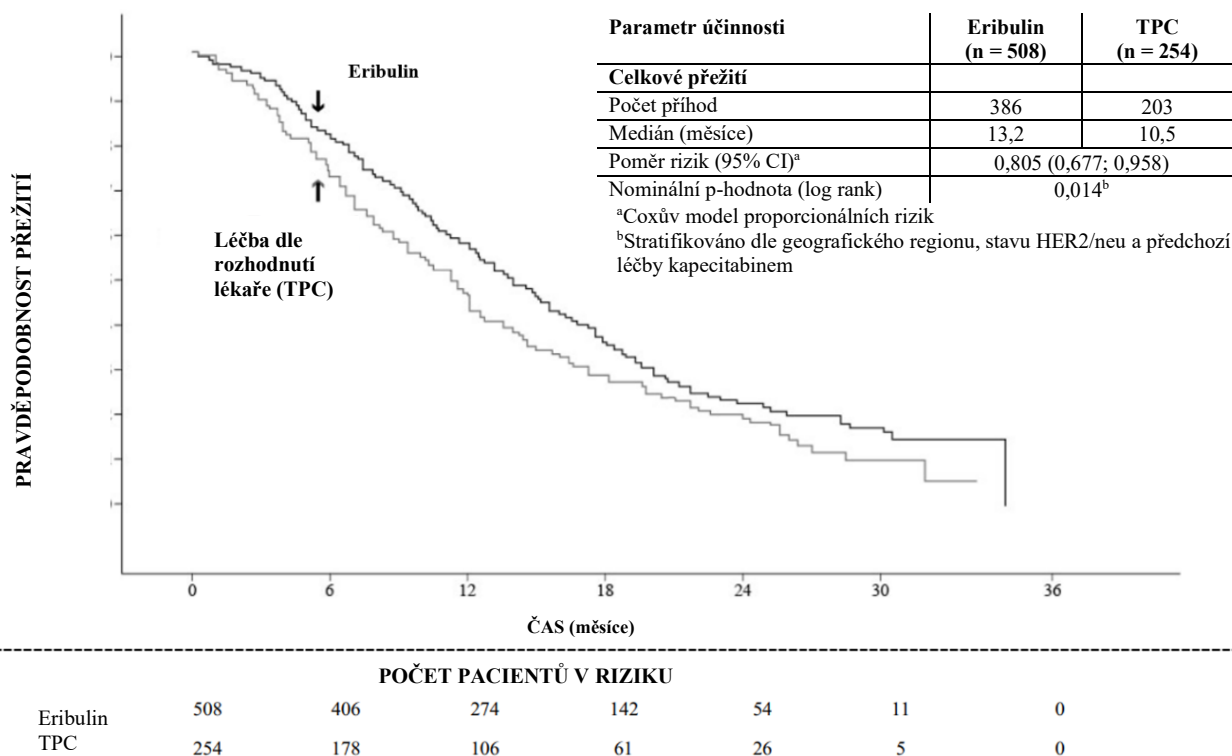
Účinnost eribulinu u karcinomu prsu podporují především dvě randomizovaná srovnávací klinická hodnocení fáze 3.

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)



Dle nezávislého hodnocení činil medián doby přežití bez progresce (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;

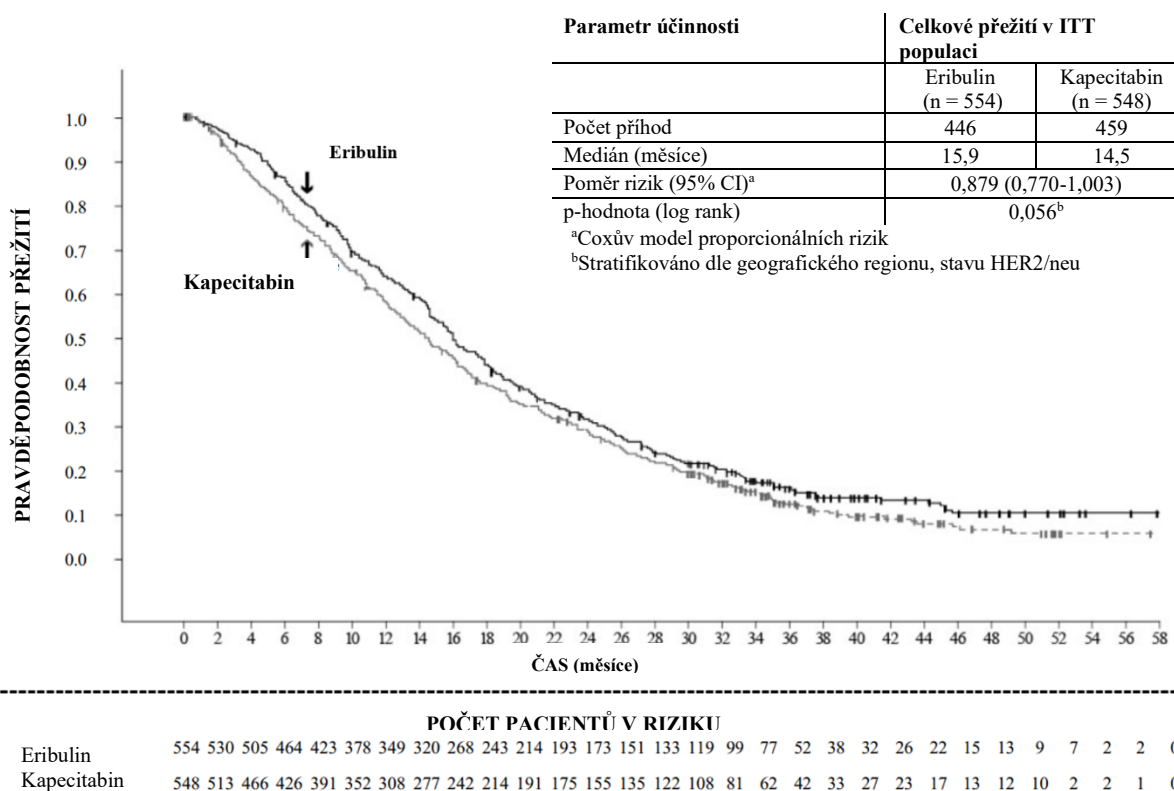
$p = 0,137$). U pacientů, u nichž bylo možné hodnotit odpověď, činila míra objektivní odpovědi dle kritérií RECIST 12,2 % (95% CI: 9,4-15,5 %) dle nezávislého přezkoumání v rameni s eribulinem v porovnání se 4,7 % (95% CI: 2,3-8,4 %) v rameni s TPC.

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)



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)	Kapecitabin (n = 380)	Eribulin (n = 86)	Kapecitabin (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 pivotalní 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/m² 1. a 8. den 21denního cyklu, nebo dakarbazuinu v dávce 850 mg/m², 1 000 mg/m² nebo 1 200 mg/m² (dávka byla stanovena zkoušejícím před randomizací) každých 21 dní.

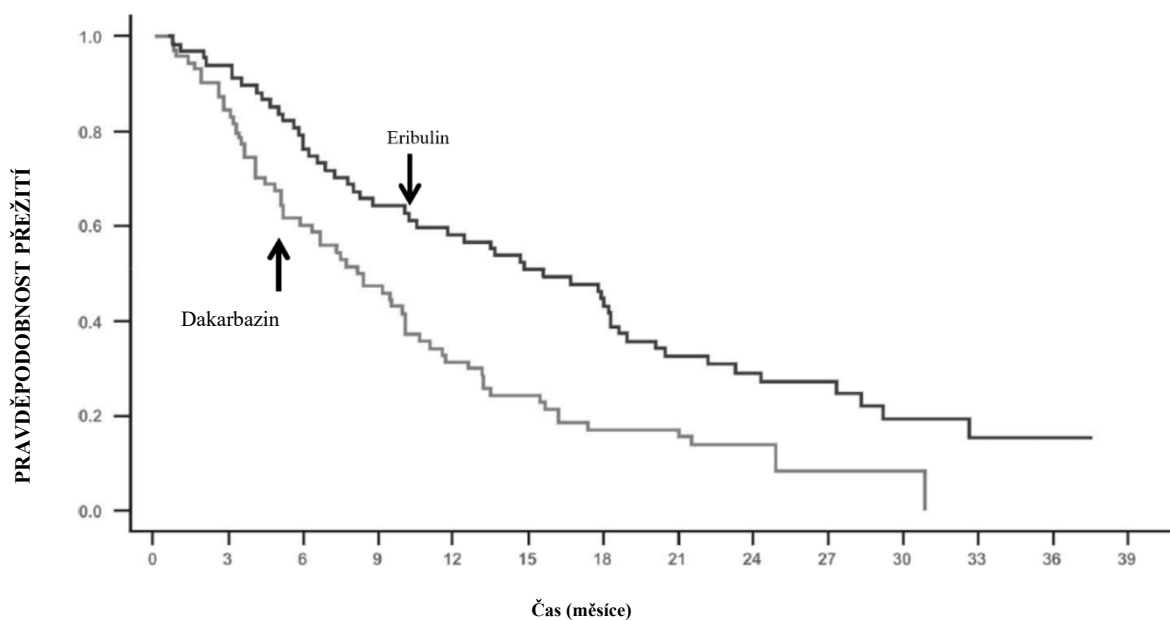
V klinickém hodnocení 309 bylo pozorováno statisticky významné zlepšení celkového přežití u pacientů randomizovaných do ramene s eribulinem v porovnání s kontrolním ramenem. To představovalo zlepšení mediánu celkového přežití o 2 měsíce (13,5 měsíce u pacientů léčených eribulinem v porovnání s 11,5 měsíci 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)
Celkové přežití						
Počet příhod	52	63	124	118	176	181

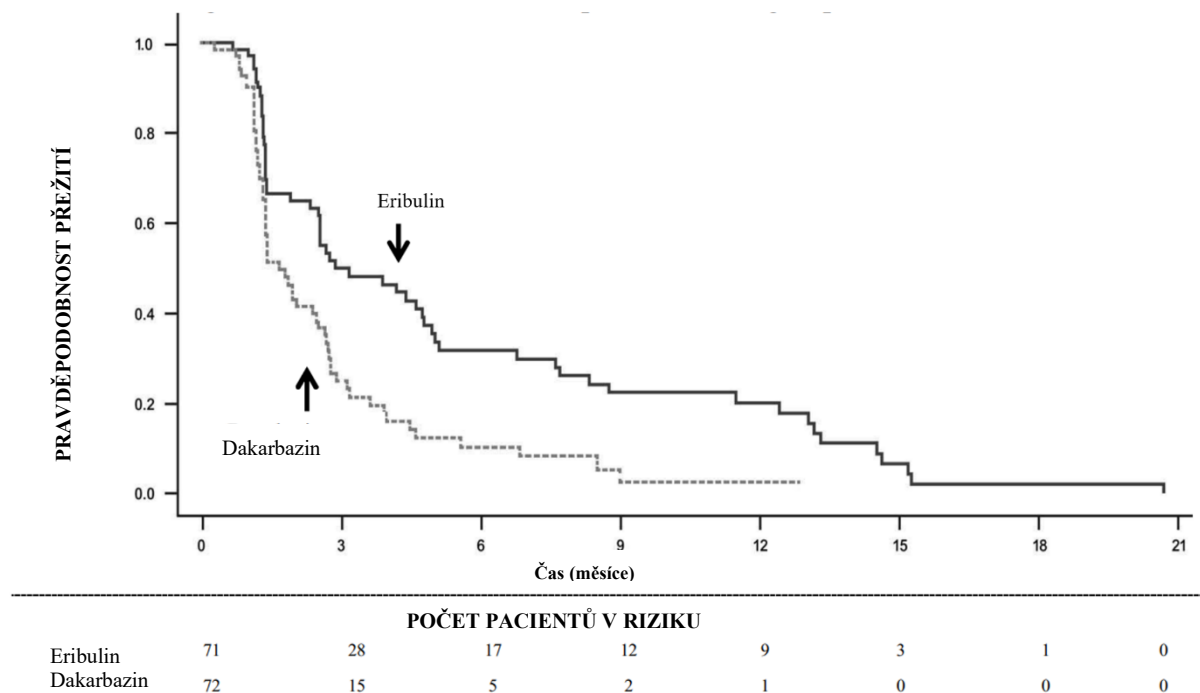
Medián v měsících	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Poměr rizik (95% CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominální p-hodnota	0,0006		0,5730		0,0169	
Přežití bez progresse						
Počet příhod	57	59	140	129	197	188
Medián v měsících	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Poměr rizik (95% CI)	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 progrese v podskupině s liposarkomem



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/m², 1,23 mg/m² a 1,58 mg/m²). Maximální tolerovaná dávka (MTD) / doporučená dávka fáze 2 (RP2D) eribulinu byla stanovena jako 1,23 mg/m² 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/m² 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/m² 1. a 8. den s irinotekan-hydrochloridem

v dávce 40 mg/m² 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/m²).

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 ¹⁴C-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/m²). 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/m².

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* inhibitorem P-gp. *In vivo* navíc souběžné podávání ketokonazolu, inhibitoru P-gp, expozici eribulinu (AUC a C_{max}) nijak neovlivňuje. Studie *in vitro* taktéž naznačily, že eribulin není substrátem OCT1.

Po podání ¹⁴C-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/m² pacientům s lehkou poruchou funkce jater a v dávce 0,62 mg/m² pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater mělo za následek poněkud vyšší expozici než u dávky 1,23 mg/m² 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: ≥ 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 $AUC_{(0-\text{inf})}$. Doporučení k léčbě viz bod 4.2.

Pediatrická 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 myšního 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 uchovávání 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 uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání 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

29. 2. 2024