

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eribulin EVER Pharma 0,44 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Jedna 3ml injekční lahvička obsahuje eribulin-mesilát odpovídající 1,32 mg eribulinu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 39,5 mg ethanolu.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 79 mg ethanolu.

Jedna 3ml injekční lahvička obsahuje 118,5 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý vodný roztok, prakticky bez viditelných částic.

pH=6,0-9,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Eribulin EVER Pharma 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.

Přípravek Eribulin EVER Pharma 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

Přípravek Eribulin EVER Pharma 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, který 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 pivotalních studiích, 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).

Pacienti mohou mít nauzeu či zvracení. Má být zvážena antiemetická profylaxe včetně kortikosteroidů.

Odložení dávky v průběhu léčby

Podání přípravku Eribulin EVER Pharma 1. den nebo 8. den je nutné odložit, platí-li kterýkoli z následujících bodů:

- Absolutní počet neutrofilů (ANC) < 1 x 10⁹/l
- Trombocyty < 75 x 10⁹/l
- Nehematologická toxicita stupně 3 nebo 4.

Snížení dávky v průběhu léčby

Doporučení týkající se snížení dávky při opakované léčbě jsou uvedena v následující tabulce.

Doporučená snížení dávky

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

Po snížení dávky nemá 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 (třída A dle Childa a Pugh) 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 (třída B dle Childa a Pugh) je 0,62 mg/m² podávaná intravenózně po dobu 2-5 minut 1. a 8. den 21denního cyklu.

Těžká porucha funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) nebyla studována, 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 studována. Výše uvedené dávky lze používat v případech lehké a středně těžké poruchy, 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 přípravku Eribulin EVER Pharma v indikaci karcinomu prsu u dětí a dospívajících není relevantní.

Použití přípravku Eribulin EVER Pharma v indikaci sarkomu měkkých tkání u pediatrické populace není relevantní (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Eribulin EVER Pharma 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 manipulace 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 (viz 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 a septického šoku.

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

Periferní neuropatie

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

Pacienti s preexistující neuropatií vyššího než druhého stupně nebyli zařazeni do klinických studií. U pacientů s preexistující neuropatií prvního nebo druhého stupně nebyla pravděpodobnost výskytu nových nebo zhoršení stávajících příznaků větší než u pacientů, kteří do studie vstoupili bez neuropatie.

Prodloužení intervalu QT

V nekontrolované otevřené studii, která hodnotila EKG u 26 pacientů, bylo 8. den pozorováno prodloužení intervalu QT, které nebylo závislé na koncentraci eribulinu a které nebylo pozorováno 1. den. Doporučuje se monitorovat EKG, pokud je léčba nasazována u pacientů s městnavým selháváním srdce, bradyarytmiemi nebo u pacientů, kteří současně užívají léky, u nichž může dojít k prodloužení intervalu QT, včetně antiarytmik třídy I a III, a u pacientů s abnormitami v koncentracích elektrolytů. Hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnezemie musí být korigovány před nasazením přípravku Eribulin EVER Pharma a musí být periodicky monitorovány v průběhu léčby. Eribulin nemá být podáván pacientům s vrozeným syndromem prodlouženého intervalu QT.

Informace týkající se pomocných látek se známým účinkem:

Eribulin EVER Pharma obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 39,5 mg alkoholu (ethanolu) v 1 ml.

Injekční lahvička 2 ml

Tento léčivý přípravek obsahuje 79 mg alkoholu (ethanolu) v jedné injekční lahvičce. Množství alkoholu (ethanolu) ve 2 ml tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 2 ml piva nebo 1 ml vína.

Injekční lahvička 3 ml

Tento léčivý přípravek obsahuje 118,5 mg alkoholu (ethanolu) v jedné injekční lahvičce. Množství alkoholu (ethanolu) ve 3 ml tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 3 ml piva nebo 1 ml vína.

Malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné pozorovatelné 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 ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4 a P glykoproteinu (Pgp), ani rifampicinem, induktorem CYP3A4, ovlivněna.

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, pimozid, chinidin, sirolimus, takrolimus), je nutné postupovat s opatrností a doporučuje se sledovat výskyt nežádoucích účinků.

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

Eribulin v relevantních klinických koncentracích neinhiboval aktivitu zprostředkovanou transportéry BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 a 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. Přípravek Eribulin EVER Pharma 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 používají přípravek Eribulin EVER Pharma nebo jej používá jejich partner, zamezily těhotenství, a aby v průběhu léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie 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 přípravek Eribulin EVER Pharma 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

přípravkem Eribulin EVER Pharma.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Eribulin EVER Pharma může způsobovat nežádoucí účinky, jako například únavu a závratě, 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 závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s přípravkem Eribulin EVER Pharma 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, sepsa a syndrom muskuloskeletální bolesti.

Nežádoucí účinky v tabulce

Pokud není uvedeno jinak, ukazuje tabulka výskyt případů nežádoucích účinků pozorovaných u pacientů s karcinomem prsu a se sarkomem měkké tkáně, kterým byla doporučena dávka podávána ve studiích 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 frekvence 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	Sepsa (0,5 %), (G 3/4: 0,5 %) ^a Neutropenická sepsa (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
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu (22,5 %), (G 3/4: 0,7 %) ^d	Hypokalemie (6,8 %), (G 3/4: 2,0 %) Hypomagnezémie (2,8 %), (G 3/4: 0,3 %) Dehydratace (2,8 %), (G 3/4: 0,5 %) ^d Hyperglykémie Hypofosfatémie Hypokalcémie		
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 Závratě (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 Tinnitus		
Srdeční poruchy		Tachykardie		
Cévní poruchy		Nával horka Plicní embolie (1,3 %), (G3/4: 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	Orofaryngeální bolest Epistaxe Rinorea	Intersticiální plicní onemocnění (0,2 %), (G3/4: 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 %),	Bolest břicha Stomatitida (11,1 %), (G 3/4: 1,0 %) ^d Sucho v ústech Dyspepsie (6,5 %), (G 3/4: 0,3 %) ^d	Vředy v dutině ústní Pankreatitida	

	(G 3/4: 1,0 %)	Gastroezofagální reflux Abdominální distenze		
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 Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (1,7 %), (G 3/4: 0,9 %) ^d Hyperbilirubinemie (1,4 %), (G 3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicita (0,8 %), (G 3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Vyrážka (4,9 %), (G3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %), (G 3/4: 0,1 %) ^d Porucha nehtů Noční pocení Suchá kůže Erytém Hyperhidróza Palmoplantární erytrodysestezie (1,0 %), (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioedém	**Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza^b
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	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 motorické neuropatie, polyneuropatie, parestezie, periferní senzorické neuropatie, periferní senzoricko-motorické 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 ze závažné 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 ve studii 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 902/1559 pacientů (57,9 % pro všechny stupně) v populaci s karcinomem prsu. Četnosti kombinovaného parametru TEAE a abnormálních laboratorních hodnot neutrofilů v uvedených skupinách byly 307/404 (76,0 %) a 1314/1559 (84,3 %) v uvedeném pořadí. 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 a septického šoku. Z 1963 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 %).

Závažnou neutropenii je možné léčit použitím G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů) nebo jeho ekvivalentu dle rozhodnutí lékaře v souladu s příslušnými pokyny. U 18 %, resp. 13 % pacientů léčených eribulinem byl ve dvou studiích fáze 3 zaměřených na karcinom prsu (studie 305 a studie 301) podán G-CSF. Ve studii fáze 3 zaměřené na sarkom 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 1559 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 ukončena v důsledku periferní neuropatie. 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 studie 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, i když 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 1559 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 (≥ 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

Pacienti s ALT nebo AST $> 3 \times$ ULN zaznamenali vyšší výskyt neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie. Přestože je množství údajů omezené, také pacienti s bilirubinem $> 1,5 \times$ ULN zaznamenali vyšší výskyt neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie (viz také bod 4.2 a 5.2).

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů byly provedeny tři otevřené studie, studie 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, kteří dostávali až $1,58 \text{ mg/m}^2$ 1. a 8. den 21denního cyklu (studie 113 a 223). Bezpečnost eribulinu v kombinaci s irinotekanem byla rovněž hodnocena u 40 pediatrických pacientů, kteří dostávali eribulin v dávce $1,23 \text{ mg/m}^2$ 1. a 8. den a irinotekan v dávce 20 nebo 40 mg/m^2 1. až 5. den 21denního cyklu, nebo 100 nebo 125 mg/m^2 1. a 8. den 21denního cyklu (studie 213).

Ve studii 113 (fáze 1) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku snížení počtu leukocytů, snížení počtu lymfocytů, anémie a snížení počtu neutrofilů.

Ve studii 213 (fáze 1/2) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku neutropenie (fáze 1), průjem a snížení počtu neutrofilů (fáze 2).

Ve studii 223 (fáze 2) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku 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 přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: 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 do 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 buněčného cyklu, narušení dělicího vřeténka, a nakonec také po delší a nevratné bloádě mitózy k apoptotické smrti buňky.

Klinická účinnost

Karcinom prsu

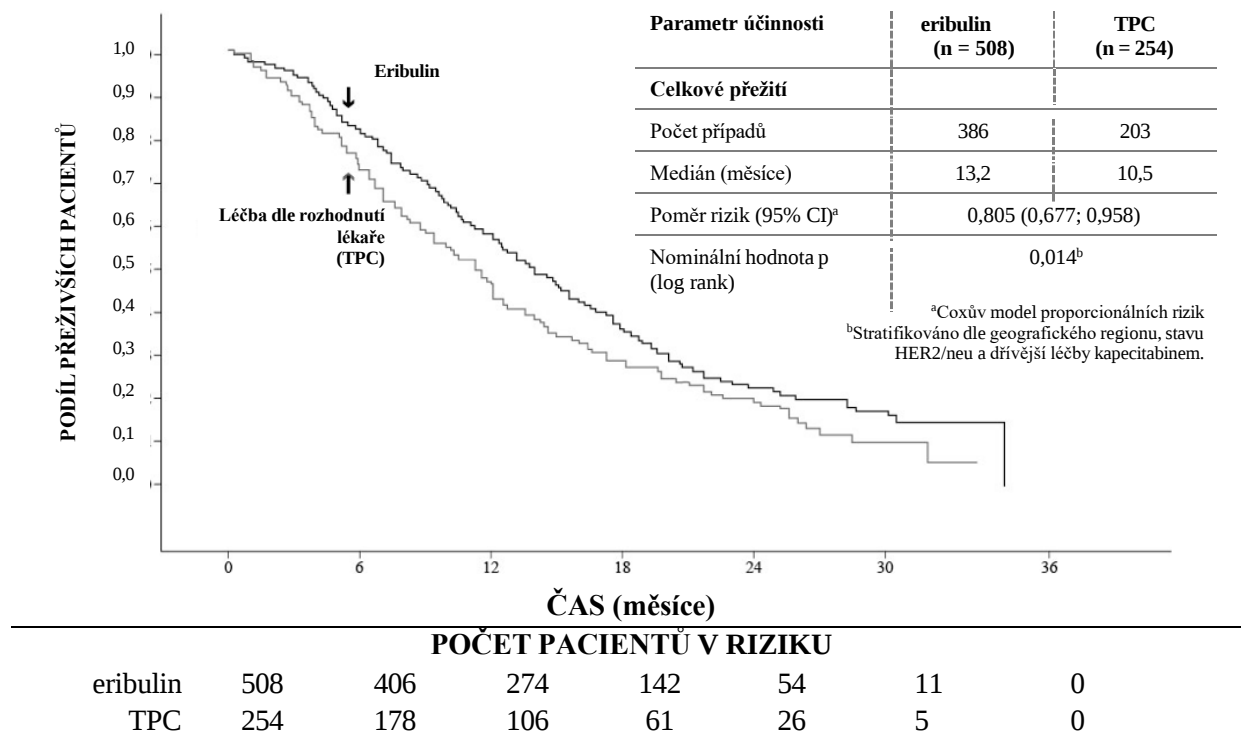
Účinnost eribulinu u karcinomu prsu podporují především dvě randomizované srovnávací studie fáze 3.

Celkem 762 pacientů v pivotní studii EMBRACE fáze 3 (studie 305) mělo lokálně rekurentní nebo metastazující karcinom prsu, nebo v minulosti podstoupili minimálně dva a maximálně pět chemoterapeutických režimů, včetně antracyklinového a taxanového (pokud nebyly kontraindikovány). Stav pacientů se musel během 6 měsíců od posledního chemoterapeutického režimu zhoršit. Stav HER2 pacientů byl: 16,1 % pozitivní, 74,2 % negativní a 9,7 % není známo, zatímco 18,9 % bylo triple negativní. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1. Dostávali buď eribulin nebo léčbu dle rozhodnutí lékaře (TPC, *treatment of physician's choice*), kterou tvořila z 97 % chemoterapie (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taxan, 9 % antracyklin, 10 % jiná chemoterapie) a ze 3 % hormonální terapie.

Studie splnila svůj primární cílový ukazatel s výsledkem celkového přežití, který byl statisticky významně lepší u skupiny eribulinu ve srovnání se skupinou TPC v 55 % případů.

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

Studie 305 – aktualizované celkové přežití (populace ITT)



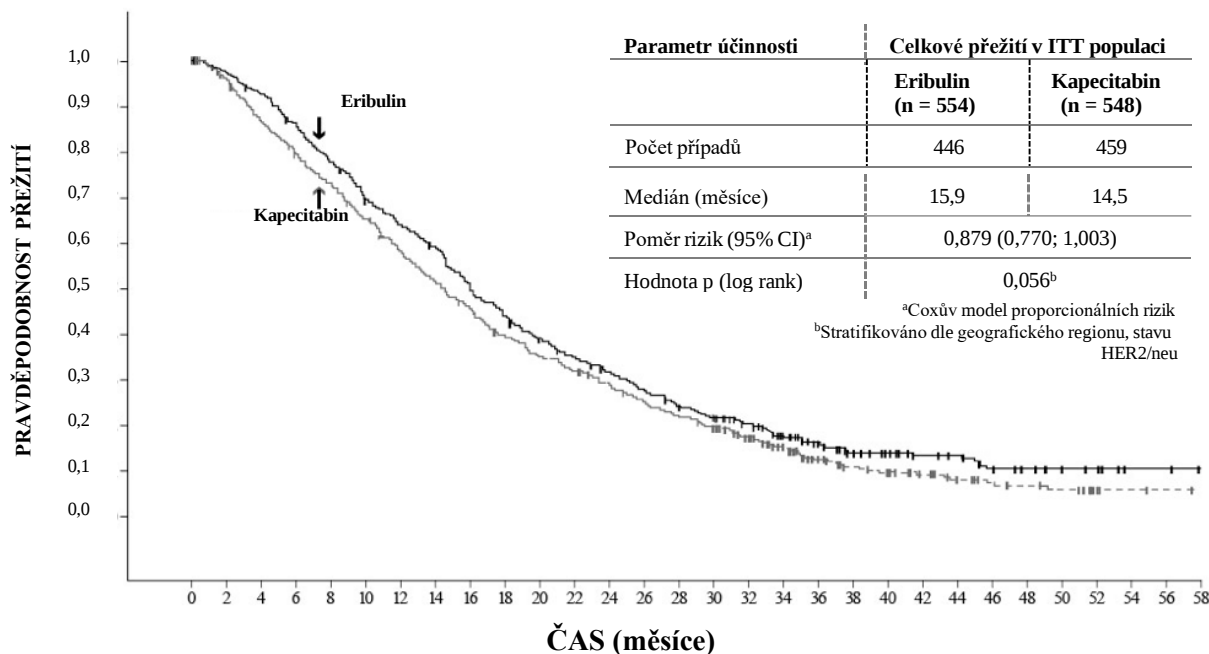
Dle nezávislé kontroly činil medián doby přežití bez progresu (PFS, progression free survival) 3,7 měsíců u eribulinu ve srovnání s 2,2 měsíci v rameni s TPC (poměr rizik 0,865; 95% CI: 0,714; 1,048; p = 0,137). U pacientů, u nichž bylo možné hodnotit jejich odpověď, činila objektivní odpověď dle kritérií RECIST 12,2 % (95% CI: 9,4 %; 15,5 %) dle nezávislé kontroly v rameni s eribulinem ve srovnání 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 také 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 nejsou refrakterní k léčbě taxany.

Pozitivní účinek na celkové přežití byl zaznamenán jak u skupiny pacientů dosud neléčených kapecitabinem, tak také u skupiny pacientů již léčených kapecitabinem. Analýza aktualizovaného celkového přežití vykazovala benefit v přežití u skupiny eribulinu ve srovnání s TPC, a to jak u pacientů již dříve léčených kapecitabinem s poměrem rizika 0,787 (95% CI: 0,645; 0,961), tak také u pacientů dosud neléčených kapecitabinem s odpovídajícím poměrem rizika 0,865 (95% CI: 0,606; 1,233).

Druhá studie fáze 3 v časnější fázi léčby metastazujícího karcinomu prsu, studie 301, byla otevřená, randomizovaná studie u pacientů (n = 1102) s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, která zkoumala účinnost monoterapie eribulinem ve srovnání s monoterapií kapecitabinem z hlediska celkového přežití a přežití bez progresu jako společných 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 % a 27,2 % v uvedeném pořadí. Stav HER2 pacientů byl: 15,3 % pozitivní, 68,5 % negativní a 16,2 % není známo, zatímco 25,8 % pacientů bylo triple negativních.

Studie 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 hodnocené nezávislou kontrolou bylo u eribulinu a kapecitabinu podobné, s mediány 4,1 měsíců oproti 4,2 měsícům (poměr rizik 1,08 [95% CI: 0,932; 1,250]). Objektivní odpověď hodnocená nezávislou kontrolou 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 pacientů HER2 negativních a HER2 pozitivních ve skupině s eribulinem a v kontrolní skupině ve studii 301 a studii 305:

Parametr účinnosti	Studie 305 Aktualizované celkové přežití v ITT populaci			
	HER2 negativní		HER2 pozitivní	
	Eribulin (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulin (n = 83)	TPC (n = 40)
Počet případů	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)	
Hodnota p (log rank)	0,106		0,015	

Parametr účinnosti	Studie 301 Celkové přežití v ITT populaci			
	HER2 negativní		HER2 pozitivní	
	Eribulin (n = 375)	Kapecitabin (n = 380)	Eribulin (n = 86)	Kapecitabin (n = 83)
Počet případů	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)	
Hodnota p (log rank)	0,030		0,837	

Poznámka: Souběžná léčba anti-HER2 nebyla součástí studie 305 a studie 301.

Liposarkom

Účinnost eribulinu u liposarkomu podporuje pivotalní studie fáze 3 zaměřená na sarkom (studie 309). Pacienti v této studii (n = 452) měli lokálně rekurentní, neoperovatelný a/nebo metastazující sarkom měkké tkáně jednoho ze dvou podtypů – leiomyosarkom nebo liposarkom. Pacienti v minulosti podstoupili minimálně dva chemoterapeutické režimy, z nichž jeden musel být antracyklinový (pokud nebyl kontraindikován).

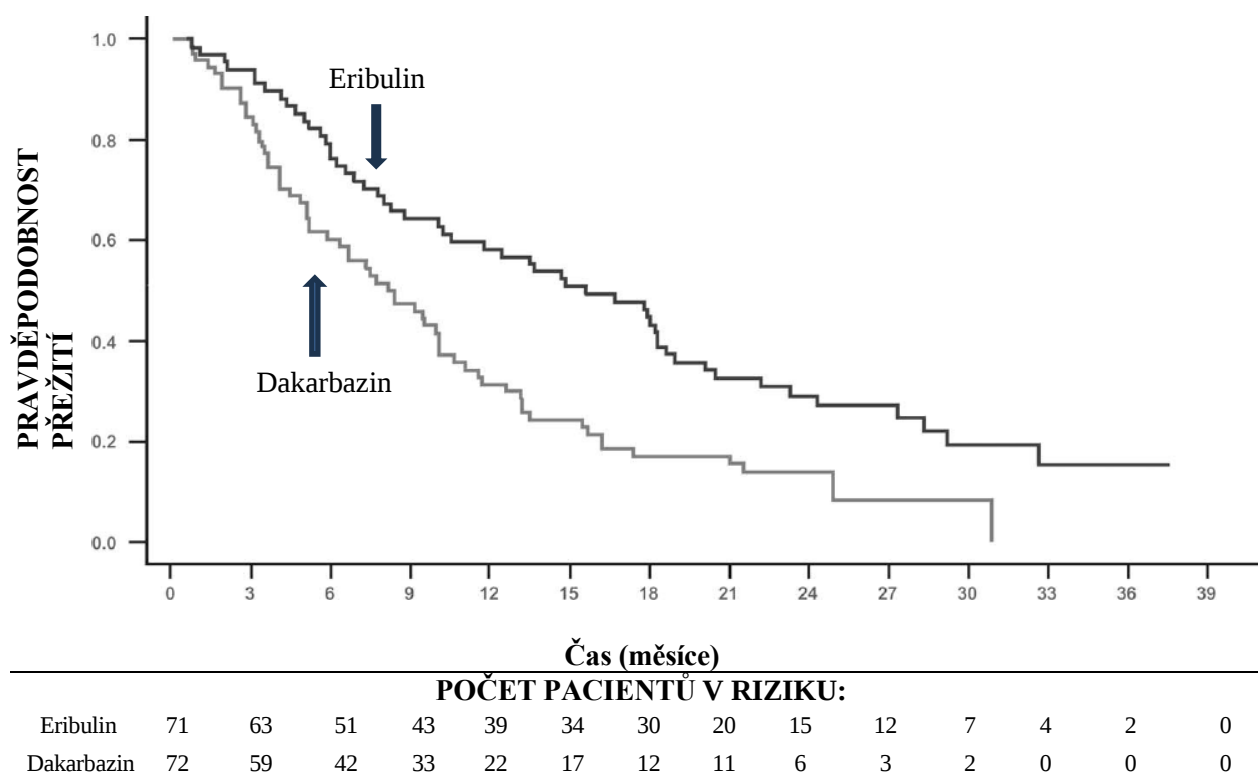
Stav pacientů se musel během 6 měsíců od posledního chemoterapeutického režimu zhoršit. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1. Dostávali buď eribulin 1,23 mg/m² 1. a 8. den 21denního cyklu, nebo dakarbazin 850 mg/m², 1000 mg/m² nebo 1200 mg/m² (dávka byla stanovena zkoušejícím před randomizací) každých 21 dní.

Ve studii 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 měsíce u pacientů léčených dakarbazinem). V celkové populaci nebyl mezi léčebnými rameny zjištěn žádný významný rozdíl v přežití bez progresu nebo celkové odpovědi.

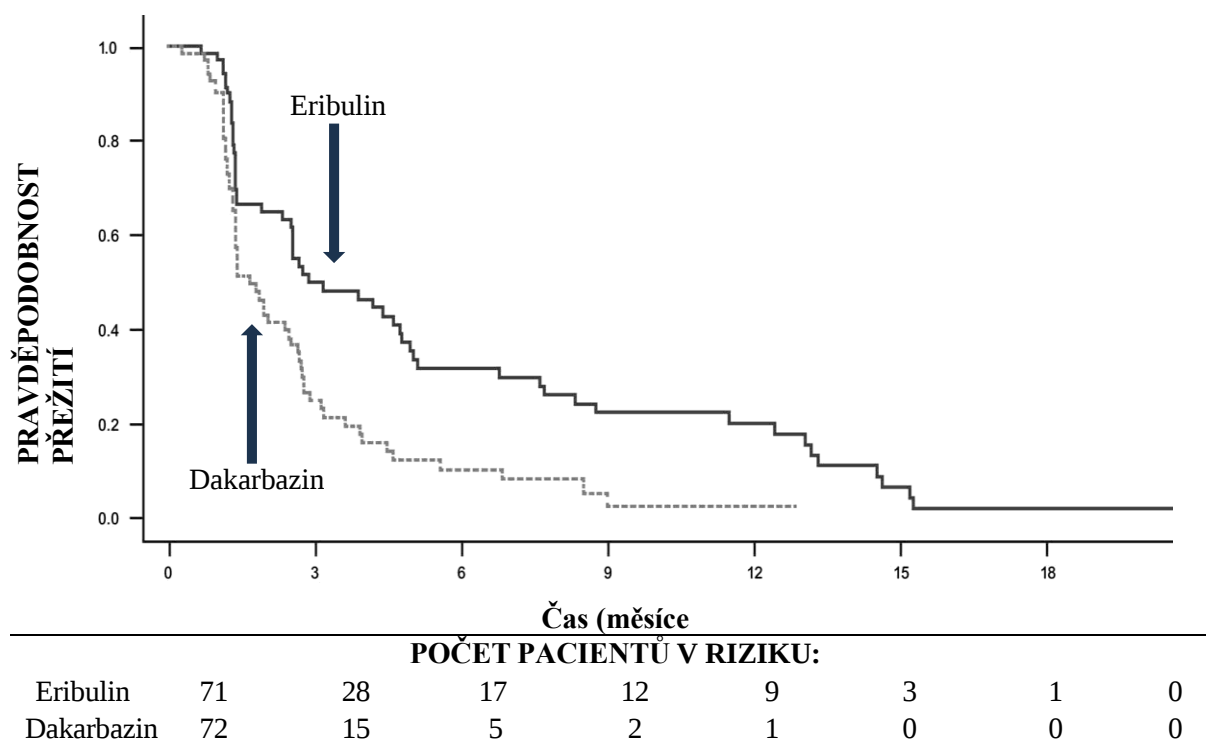
Léčebné účinky eribulinu byly omezeny na pacienty s liposarkomem (45 % nediferencovaným, 37 % myxoidním/z okrouhlých buněk a 18 % pleomorfním ve studii 309) na základě předem plánovaných analýz celkového přežití a přežití bez progresu podle podskupin. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinnosti mezi eribulinem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

	Studie 309 Podskupina liposarkomu		Studie 309 Podskupina leiomyosarkomu		Studie 309 ITT populace	
	Eribulin (n = 71)	Dakarbazin (n = 72)	Eribulin (n = 157)	Dakarbazin (n = 152)	Eribulin (n = 228)	Dakarbazin (n = 224)
Celkové přežití						
Počet případů	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 hodnota p	0,0006		0,5730		0,0169	
Přežití bez progresu						
Počet případů	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 hodnota p	0,0015		0,5848		0,2287	

Studie 309 – Celkové přežití v podskupině s liposarkomem



Studie 309 –Přežití bez progresce v podskupině s liposarkomem



Pediatrická populace

Karcinom prsu

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

Sarkom měkkých tkání

Účinnost eribulinu byla hodnocena, ale ne stanovena ve třech otevřených studiích:

Studie 113 byla otevřená multicentrická studie fáze 1 pro stanovení dávky, která hodnotila eribulin u pediatrických pacientů s refrakterními nebo rekurentními solidními nádory a lymfomy, avšak s výjimkou nádorů CNS. Do studie bylo zařazeno a bylo v ní 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, 1,23 a 1,58 mg/m²). Maximální tolerovaná dávka (MTD) / doporučená dávka fáze 2 (RP2D) eribulinu byla stanovena na 1,23 mg/m² 1. a 8. den 21denního cyklu.

Studie 223 byla otevřená multicentrická studie fáze 2, která hodnotila bezpečnost a předběžnou aktivitu eribulinu u pediatrických pacientů s refrakterním nebo rekurentním rhabdomyosarkomem (RMS), non-rhabdomyosarkomem měkkých tkání (NRSTS) nebo Ewingovým sarkomem (EWS). Do studie 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 ze studie 113). Žádný pacient nedosáhl potvrzené částečné odpovědi (PR) nebo kompletní odpovědi (CR).

Studie 213 byla otevřená multicentrická studie fáze 1/2, jejímž cílem bylo zhodnotit 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 zhodnotit účinnost kombinované léčby u pediatrických pacientů s relabujícími/refrakterními RMS, NRSTS a EWS (fáze 2). Do této studie bylo zařazeno a bylo v ní 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 histologií RMS, NRSTS a EWS). Míra objektivní odpovědi (ORR) byla 11,1 %.

Ve třech pediatrických studiích 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 - 1000 ng/ml) pohybovala v rozmezí od 49 % do 65 % v lidské plazmě.

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 nejsou žádné významné metabolity eribulinu.

Eliminace

Clearance eribulinu je nízká (rozmezí průměrů 1,16 až 2,42 l/hod/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 Pgp. Nicméně bylo prokázáno, že při klinicky relevantních koncentracích není eribulin inhibítozem Pgp *in vitro*. *In vivo* navíc souběžné podávání ketokonazolu, inhibítozem Pgp, nijak neovlivňuje expozici eribulinu (AUC a C_{max}). Studie *in vitro* taktéž naznačily, že eribulin není substrátem pro OCT1.

Po podání ¹⁴C-eribulinu pacientům se přibližně 82 % dávky eliminovalo stolicí a 9 % močí, což naznačuje, že ledvinová clearance nepředstavuje významnou cestu eliminace eribulinu. Nezměněný eribulin představoval většinu celkové radioaktivity ve stolicí a močí.

Porucha funkce jater

Studie hodnotila farmakokinetiku eribulinu u pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh; n=7) a středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh; n=4) poruchou funkce jater v důsledku metastáz v játrech. Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater (n=6) se expozice eribulinu u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater zvýšila 1,8násobně a 3násobně v uvedeném pořadí. 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 zvýšenou expozici než u dávky 1,23 mg/m² podané pacientům s normální jaterní funkcí. Eribulin nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). U pacientů s poruchou funkce jater v důsledku cirhózy nebyla provedena žádná studie. 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 ve studii fáze 1 u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu: ≥ 80 ml/min; n=6), se středně těžkou poruchou 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 a těžkou poruchou ledvin byla pozorována 1,5krát (90% CI: 0,9-2,5) vyšší normalizovaná dávka AUC_(0-inf.). Doporučená léčba 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 dostávali eribulin ve studiích 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. Současné 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 testu reverzní mutace u bakterií (Amesův test) provedeném *in vitro* mutagenní. Eribulin byl pozitivní v testu mutagenity u myšího lymfomu a klastogenní v *in vivo* mikronukleus testu u potkanů.

S eribulinem nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

S eribulinem nebyla provedena studie fertility, ale na základě neklinických zjištění ze studií po opakovaném podání, 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 ohrožena. 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 dávek 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

3 roky.

Doba použitelnosti po otevření před použitím přípravku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím ve formě nezředěného roztoku v injekční stříkačce byla prokázána na dobu až 8 hodin při teplotě 15–25 °C a okolním osvětlení, nebo na dobu až 32 hodin při teplotě 2–8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím ve formě naředěného roztoku (0,012 mg/ml až 0,18 mg/ml eribulinu v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %)) byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 15–25 °C a okolním osvětlení, nebo na dobu až 48 hodin při teplotě 2–8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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 a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 ml roztoku v 5ml bezbarvé injekční lahvičce ze skla třídy I, uzavřené fluoropolymerem potaženou, brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým těsnícím uzávěrem s odtrhovacím plastovým diskem v krabičce.

3 ml roztoku v 5ml bezbarvé injekční lahvičce ze skla třídy I, uzavřené fluoropolymerem potaženou, brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým těsnícím uzávěrem s odtrhovacím plastovým diskem v krabičce.

Velikosti balení: krabičky obsahují 1 nebo 6 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Eribulin EVER Pharma 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 vypláchnout vodou. Přípravek Eribulin EVER Pharma musí připravovat a podávat pouze personál náležitě vyškolený v manipulaci s cytotoxickými látkami. Těhotné ženy nesmí s přípravkem Eribulin EVER Pharma manipulovat.

Při použití aseptické techniky je možné přípravek Eribulin EVER Pharma naředit až na 100 ml pomocí injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní linku 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 aplikaci přípravku používáte hrot (spike), postupujte podle pokynů výrobce zdravotnického prostředku. Lahvičky Eribulin EVER Pharma mají 13mm 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

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/549/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 7. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 7. 2024