

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eribulin STADA 0,44 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää eribuliinimesilaattia määrän, joka vastaa 0,44 mg eribuliinia.

Yksi 2 ml:n injektioipullo sisältää eribuliinimesilaattia määrän, joka vastaa 0,88 mg eribuliinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 40 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eribulin Stada on tarkoitettu niiden aikuispotilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoitunutta rintasyöpää ja joiden sairaus on edennyt sen jälkeen, kun he ovat saaneet vähintään yhden pitkälle edenneen sairauden vuoksi annetun kemoterapiahoitjakson (ks. kohta 5.1). Edeltävään hoitoon on pitänyt kuulua antrasykliini- ja taksaanihoito joko adjuvanttihoitona tai metastaattisessa tilanteessa, paitsi silloin kun nämä hoidot eivät potilaalle sovi.

Eribulin Stada on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, jotka sairastavat ei-resekoitavissa olevaa liposarkoomaa ja jotka ovat aiemmin saaneet antrasykliiniä sisältävää hoitoa (ellei sopimaton potilaalle) pitkälle edenneeseen tai metastasoituneeseen sairauteen (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Eribulin Stada -valmisteen saa määrätä vain syövän hoitoon perehtynyt lääkäri. Sen saa antaa vain asianmukaisesti koulutettu terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Suosittu eribuliiniannos käyttövalmiina liuksena on 1,23 mg/m², joka tulee antaa laskimoon 2-5 minuutin aikana kunkin 21 vrk kestäväen hoitjakson päivinä 1 ja 8.

Huom.:

EU:ssa suositeltu annos tarkoittaa vaikuttavan aineen (eribuliinin) emästä. Potilaalle annosteltavan yksilöllisen annoksen laskennan tulee perustua käyttövalmiin liuoksen vahvuuteen, joka sisältää 0,44 mg/ml eribuliinia ja 1,23 mg/m²:n annossuositukseen. Alla osoitetut suositukset annoksen vähentämisestä on myös esitetty annosteltavana eribuliiniannoksena, joka perustuu käyttövalmiin liuoksen vahvuuteen.

Keskeisissä tutkimuksissa, niitä vastaavissa julkaisuissa ja joillakin muilla alueilla, kuten USA:ssa ja Sveitsissä, suositeltu annos perustuu suolana (eribuliinimesilaattina) annosteltavaan muotoon.

Potilailla saattaa esiintyä pahoinvointia tai oksentelua. Pahoinvointilääkitystä, esim. kortikosteroideja, tulee harkita.

Annnon viivästyttäminen hoidon aikana

Eribulin Stada -valmisteen antoa tulee viivästyttää päivinä 1 tai 8 seuraavissa tapauksissa:

- absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) < 1 x 10⁹/l
- verihiutaleet < 75 x 10⁹ /l
- gradus 3 tai 4 ei-hematologinen toksisuus.

Annoksen pienentäminen hoidon aikana

Annoksen pienentämiseen liittyvät suositukset hoitoa uudelleen aloitettaessa on esitetty seuraavassa taulukossa.

Annoksen pienentämistä koskevat suositukset

Haettavaikutus edellisen Eribulin Stada -annon jälkeen	Suositelu annos eribuliinia
Hematologinen	
ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l vähintään 7 vuorokauden ajan	0.97 mg/m ²
ANC < 1 x 10 ⁹ /l neutropenia, johon on komplikaationa liittynyt kuume tai infektio	
Trombosytopenia, jossa verihiutaleet < 25 x 10 ⁹ /l	
Trombosytopenia, joka on verenvuodon komplisoima tai vaatii veren- tai verihiutalesiirtoa, verihiutaleet < 50 x 10 ⁹ /l	
Ei-hematologinen	
Mikä tahansa gradus 3 tai 4 haettavaikutus edellisen syklin aikana	
Minkä tahansa yllä kuvatun hematologisen tai ei-hematologisen haettavaikutuksen uusiutuminen	
Huolimatta annoksen pienentämisestä 0,97 mg:aan/m ²	0.62 mg/m ²
Huolimatta annoksen pienentämisestä 0,62 mg:aan/m ²	Harkittava lopettamista

Eribuliiniannosta ei saa suurentaa uudelleen sen jälkeen, kun sitä on pienennetty

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Etäpesäkkeiden aiheuttama maksan vajaatoiminta

Eribuliinin suositettu annos lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh-luokka A) on 0,97 mg/m² joka annetaan laskimoon 2–5 minuutin aikana kunkin 21 vrk kestävä hoitjakson päivinä 1 ja 8. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh-luokka B) suositeltava eribuliiniannos on 0,62 mg/m² joka annetaan laskimoon 2-5 minuutin aikana kunkin 21 vrk kestävä hoitjakson päivinä 1 ja 8. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) ei ole tutkittu, mutta oletetaan, että annosta on välttämätöntä pienentää huomattavasti, jos eribuliinia käytetään näillä potilailla.

Kirroosin aiheuttama maksan vajaatoiminta

Tätä potilasryhmää ei ole tutkittu. Yllä olevia annoksia voidaan käyttää lievää ja keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla, mutta huolellista tarkkailua suositellaan, sillä annosten muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) altistuminen eribuliinille saattaa olla lisääntynyt ja heille annettavaa annosta voi olla tarpeen pienentää. Kaikkien munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta ja tarkkailtava turvallisuutta (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Erityistä potilaan ikään perustuvaa annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Eribulin Stada -valmistetta pediatrialle ja nuorille potilaille rintasyövän hoitoon.

Ei ole asianmukaista käyttää eribuliinia pediatrien potilaiden pehmytkudossarkooman hoitoon (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Eribulin Stada annetaan laskimoon. Annos voidaan laimentaa korkeintaan 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Annosta ei saa laimentaa 5 %:een glukoosi-infuusionesteeseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Ennen antoa on varmistettava, että perifeerinen laskimoyhteys on hyvä tai että keskuslaskimoyhteys on avoin. Eribuliinimesilaatin ei ole osoitettu aiheuttavan rakkuloita tai ärsytystä. Mahdollinen ekstravasaatio tulee hoitaa oireenmukaisesti. Katso sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyyn liittyvät asianmukaiset ohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imettäminen

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologia

Luuydinlama on annosriippuvainen ja ilmenee pääasiassa neutropeniana (kohta 4.8). Koko verenkuvaa tulee seurata kaikilla potilailla ennen kutakin eribuliiniannosta. Eribuliinihoito tulee aloittaa vain sellaisilla potilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutalemäärä $> 100 \times 10^9/l$.

Kuumeista neutropeniana esiintyi < 5 %:lla eribuliinihoitoa saaneista potilaista. Kuumeista neutropeniana, vakavaa neutropeniana tai trombosytopeniaa sairastavia potilaita tulee hoitaa kohdassa 4.2 esitettyjen suositusten mukaisesti.

Potilailla, joiden alaniiniaminotransferaasi (ALAT)- tai aspartaattiamiinotransferaasi (ASAT)-arvo oli yli kolminkertaisesti yli normaalin ylärajan (ULN), esiintyi useammin asteen 4 neutropeniana ja kuumeista neutropeniana. Potilailla, joiden bilirubiinitaso ylittää normaalin ylärajan 1,5-kertaisesti, esiintyy myös useammin asteen 4 neutropeniana ja kuumeista neutropeniana, joskin tätä koskeva aineisto on rajallinen.

Kuumeisen neutropenian, neutropeenisen sepsiksen, sepsiksen ja septisen sokin aiheuttamia kuolemantapauksia on raportoitu.

Vakava neutropenia voidaan hoitaa käyttämällä granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF:ää) tai vastaavaa lääkärin harkinnan mukaan asianmukaisia ohjeita noudattaen (ks. kohta 5.1).

Perifeerinen neuropatia

Potilaita tulee seurata huolellisesti perifeerisen motorisen ja sensorisen neuropatian varalta. Jos potilaalle kehittyy vakava perifeerinen neurotoksisuus, annosta tulee viivästyttää tai vähentää (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla oli astetta 2 vaikeampi neuropatia suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Gradus 1 tai 2 neuropatiaa jo sairastavilla potilailla ei uusien oireiden tai oireiden pahentumisen todennäköisyys ollut suurempi kuin niillä, joilla tutkimukseen mukaan tullessaan ei ollut tätä sairautta.

QT-ajan piteneminen

Kontrolloimattomassa ja avoimessa 26 potilaan EKG-tutkimuksessa eribuliinipitoisuudesta riippumaton QT-ajan pidentyminen havaittiin päivänä 8, mutta QT-ajan pidentymistä ei havaittu päivänä 1. EKG-seurantaa suositellaan, jos hoito aloitetaan kongestiivista sydämen vajaatoimintaa tai bradyarytmiaa sairastavalle potilaalle, potilaalle, jolla on tunnetusti QT-aikaa pidentävä samanaikainen lääkitys, kuten luokan Ia ja III rytmihäiriölääkkeet, tai jos potilaalla on elektrolyyttihäiriö. Hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagnesemia tulee korjata ennen Eribulin Stada -lääkityksen aloittamista ja näitä elektrolyyttejä tulee seurata määrääjain hoidon aikana. Eribuliinin käyttöä tulee välttää potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT:n oireyhtymä.

Apuaineet

Tämä lääke sisältää 40 mg alkoholia (etanolia) per millilitra injektionestettä. Alkoholimäärä 1 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa olutta tai 0,4 ml:aa viiniä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eribuliini eliminoituu pääasiallisesti (jopa 70 %:sesti) sappierityksen kautta. Tähän prosessiin liittyvää kuljettajaproteiinia ei tunneta. Eribuliini ei ole seuraavien kuljettajaproteiinien substraatti: rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajaproteiinit OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, monilääkeresistenssiin liittyvät kuljettajaproteiinit MRP2, MRP4 ja sappisuolapumppu (BSEP).

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa CYP3A4-estäjillä ja indusioijilla. Ketokonatsolilla, joka on CYP3A4- ja P-glykoproteiinin (Pgp) estäjä, ja rifampisiinilla, joka on CYP3A4:n indusioija, ei ollut vaikutusta eribuliinille altistumiseen (AUC ja C_{max}).

Eribuliinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

In vitro -tiedot osoittavat eribuliinin olevan tärkeän lääkkeitä metaboloivan CYP3A4-entsyymin estäjä. *In vivo* -tietoja ei ole saatavissa. Varovaisuutta ja potilaan huolellista seurantaa haittatapahtumien varalta suositellaan, kun eribuliinia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen leveys ja jotka eliminoituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisen metabolian kautta (esim. alfentanili, siklosporiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi, takrolimuusi).

Eribuliini ei asianmukaisina kliinisinä pitoisuuksina käytettynä estä CYP-entsyymejä CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 tai 2E1.

Eribuliini ei asianmukaisina kliinisinä pitoisuuksina käytettynä estänyt BCRP-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajaproteiinien välittämää toimintaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja eribuliinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eribuliini on alkiotoksinen, sikiötoksinen ja teratogeeninen rotilla. Eribulin Stada -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei sen käyttö ole ehdottoman välttämätöntä, ja tällöin vasta äidin tarpeen ja sikiölle koituvan riskin huolellisen arvioinnin jälkeen.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista sinä aikana kun he tai heidän miespuolinen partnerinsa saa Eribulin Stada -hoitoa, ja heidän tulee käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja aina 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eribuliini/metaboliitit ihmisen tai koe-eläinten rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, ja siksi Eribulin Stada -valmistetta ei saa käyttää rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Kivistoksisuutta on havaittu rotalla ja koiralla (ks. kohta 5.3). Miespotilaiden tulee ennen hoitoa hakeutua neuvontaan saadakseen sperman säilyttämiseen liittyviä ohjeita, sillä eribuliinihoito saattaa aiheuttaa palautumatonta hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Eribuliini saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja heitehuimausta, joilla saattaa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaita tulee neuvoa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, jos he tuntevat väsymystä tai heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu eribuliiniin liittyvä haittavaikutus on luuydinlama, joka ilmenee neutropeniana, leukopeniana, anemiana ja trombosytopeniana sekä näihin liittyvinä infektioina. Myös aiemmin esiintymätöntä perifeeristä neuropatiaa tai olemassa olevan perifeerisen neuropatian pahenemista sekä anoreksiana, pahoinvointina, oksenteluna, ripulina, ummetuksena ja suutulehduksena ilmenevää maha-suolikanavan toksisuutta on raportoitu. Muita haittavaikutuksia ovat väsymys, hiustenlähtö, maksan entsyymiarvojen kohoaminen, sepsis ja muskuloskeletaalinen kipuoireyhtymä.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Ellei toisin mainita taulukossa esitetään haittavaikutusten esiintyvyyksiä rintasyöpää ja pehmytkudossarkoomaa sairastavilla potilailla, joille annettiin suositeltu annos faasin 2 ja faasin 3 tutkimuksissa.

Esiintyvyyssuokat määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Kussakin esiintyvyyssuokassa haittavaikutukset esitetään vähenevässä järjestyksessä. Haittavaikutuksille, joihin sisältyi graduksen 3 tai 4 vaikutuksia, näytetään varsinainen kokonaisesiintyvyys sekä graduksen 3 tai 4 vaikutusten esiintyvyys.

Elinjärjestelmä-luokka	Haittavaikutukset – kaikki asteet			
	Hyvin yleinen (Esiintyvyyssiheys %)	Yleinen (Esiintyvyyssiheys %)	Melko harvinainen (Esiintyvyyssiheys %)	Harvinainen tai tuntematon
Infektiot		Virtsatieinfektio (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumonia (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Suun kandidiaasi Suun herpes Ylähengitystieinfektio Nenän ja nielun tulehdus Riniitti	Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) ^a Neutropeeninen sepsis (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Septinen sokki (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset – kaikki asteet			
	Hyvin yleinen (Esiintyvyyssiheys %)	Yleinen (Esiintyvyyssiheys %)	Melko harvinainen (Esiintyvyyssiheys %)	Harvinainen tai tuntematon
		Vyöruusu		
Veri ja imukudos	Neutropenia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopenia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Lymfopenia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Kuumeinen neutropenia (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombosytopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		* Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio ^b .
Aineenvaihdunta ja ravitus	Alentunut ruokahalu (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hypokalemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hypomagnesemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydraatio (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hyperglykemia Hypofosfatemia Hypokalsemia		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus Masennus		
Hermosto	Perifeerinen neuropatia ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Päänsärky (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Makuuistin häiriö Heitehuimaus (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hypoestesia Letargia Neurotoksisuus		
Silmät		Kyynelnesteen erityksen lisääntyminen (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Sidekalvotulehdus		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus Tinnitus		
Sydän		Takykardia		
Verisuonisto		Kuumat aallot Keuhkoembolia (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Syvä laskimotukos	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a Yskä (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Orofaryngeaalinen kipu Nenäverenvuoto Nuha	Interstitiaalinen keuhkosairaus (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) ^d Ummetus (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d Ripuli (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Oksentelu (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Vatsakipu Suutulehdus (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Suun kuivuminen Dyspepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Gastroesofageaalinen refluktauti Vatsan turvotus	Suuhaavauma Pankreatiitti	
Maksa ja sappi		Kohonnut aspartaattiaminotransferasi (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d Kohonnut	Maksatoksisuus (0,8 %) (G3/4: 0,6 %).	

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset – kaikki asteet			
	Hyvin yleinen (Esiintyvyyssiheys %)	Yleinen (Esiintyvyyssiheys %)	Melko harvinainen (Esiintyvyyssiheys %)	Harvinainen tai tuntematon
		alaniiniaminotransferaasi (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)d Kohonnut gamma-glutamyyli transferaasi (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)d Hyperbilirubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)		
Iho ja ihonalainen kudokset	Alopesia	Ihottuma (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Kutina (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)d Kynsimuutos Yöhikoilu Kuiva iho Eryteema Voimakas hikoilu Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)d	Angioedeema	**Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b
Luusto, lihakset ja sidekudokset	Nivelkipu ja lihaskipu (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Selkäkipu (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Kipu raajassa (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)d	Luukipu (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Lihaskrampit (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)d Luustolihaskipu Luustolihaskipu rinnassa Lihashyökkäys		
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria.	Hematuria Proteinuria Munuaisten vajaatoiminta	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus/ Voimattomuus (53,2 %) (G3/4 : 7,7 %) Kuume (21,8 %) (G3/4 : 0,7 %)	Limakalvontulehdus (6,4 %) (G3/4: 0,9 %)d Perifeerinen turvotus Kipu Kylmänväreet Rintakipu Influenssan kaltainen sairaus		
Tutkimukset	Painonlasku (11,4 %) (G3/4: 0,4 %)d			

^a Sisältää graduksen 5 tapaukset

^b Spontaanista raportoinnista

^c Sisältää alatermit perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, polyneuropatia, parestesia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen sensomotorinen neuropatia ja demyelinisoiva polyneuropatia

^d Ei graduksen 4 tapauksia

* Harvinainen

** Esiintyvyyssiheys tuntematon

Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen rintasyöpää ja pehmytkudossarkoomaa sairastavissa väestöissä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

Todettu neutropenia oli palautuvaa eikä se ollut kumulatiivista; keskimääräinen aika, jonka jälkeen pienin arvo oli mitattavissa, oli 13 vuorokautta ja keskimääräinen vakavasta neutropeniasta paranemiseen ($< 0,5 \times 10^9 /l$) kulunut aika oli 8 vuorokautta.

Eribuliinia saaneista rintasyöpäpotilaista 13 %:lla neutrofiiliarvo oli $< 0,5 \times 10^9/l$ pitempään kuin 7 vuorokautta EMBRACE-tutkimuksessa.

Neutropeniaa hoidon aikaisena haittatapahtumana raportoitiin (TEAE) 151/404 potilaalla (37,4 % kaikille graduksille) sarkoomapopulaatioissa ja 902/1 559 potilaalla (57,9 % kaikille graduksille) rintasyöpäpopulaatioissa. Hoidon aikaisien haittatapahtumien ja neutrofilien poikkeavien laboratoriolöydösten yhteisesiintyvyydet olivat vastaavasti 307/404 potilasta (76,0 %) ja 1 314/1 559 potilasta (84,3 %). Hoidon mediaanikesto oli sarkoomapotilailla 12,0 viikkoa ja rintasyöpäpotilailla 15,9 viikkoa.

Kuumeisen neutropenian, neutropeenisen sepsiksen, sepsiksen ja septisen sokin aiheuttamia kuolemantapauksia on raportoitu. Eribuliinia suositeltuna annoksena kliinisissä tutkimuksissa saaneiden 1 963:n rintasyöpää ja pehmytkudossarkoomaa sairastavan potilaan joukossa neutropeeninen sepsis ja kuumeinen neutropenia johtivat kumpikin yhteen kuolemantapaukseen (0,1 % ja 0,1 %). Lisäksi sepsis aiheutti kolme kuolemantapausta (0,2 %) ja septinen sokki yhden kuolemantapauksen (0,1 %).

Vakavaa neutropeniaa voidaan hoitaa käyttämällä G-CSF:ää tai vastaavaa lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaisia ohjeita noudattamalla. Kahdessa faasin 3 rintasyöpätutkimuksessa (tutkimukset 305 ja 301) eribuliinia saaneista potilaista 18 % ja 13 % sai G-CSF:ää. Faasin 3 sarkoomatutkimuksessa (tutkimus 309) 26 % eribuliinia saaneista potilasta sai G-CSF:ää.

Neutropenia oli hoidon lopettamisen syynä < 1 %:lla eribuliinia saaneista potilaista.

Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio

Disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation tapauksia on raportoitu, jotka tavallisesti ovat liittyneet neutropeniaan ja/tai sepsikseen.

Perifeerinen neuropatia

Yleisin 1 559 rintasyöpäpotilaalla todettu eribuliinihoidon lopettamisen aiheuttanut haittavaikutus oli perifeerinen neuropatia (3,4 %). Mediaaniaika graduksen 2 perifeerisen neuropatian kehittymiseen oli 12,6 viikkoa (4 hoitajakson jälkeen). 404 sarkoomapotilaasta 2 lopetti eribuliinihoidon perifeerisen neuropatian takia. Mediaaniaika graduksen 2 perifeerisen neuropatian kehittymiseen oli 18,4 viikkoa. Graduksen 3 tai 4 perifeerinen neuropatia kehittyi 7,4 %:lla rintasyöpäpotilaista ja 3,5 %:lla sarkoomapotilaista. Kliinisissä tutkimuksissa neuropatiaa jo ennestään sairastaneilla potilailla oli yhtä suuri todennäköisyys saada uusia tai pahempia oireita kuin niillä, joilla tutkimukseen tullessaan ei ollut tätä sairautta.

Rintasyöpäpotilailla, joilla jo ennestään oli gradus 1 tai 2 perifeerinen neuropatia, hoidon aiheuttaman gradus 3 perifeerisen neuropatian esiintyvyys oli 14 %.

Maksatoksisuus

Maksaentsyymien kohoamista eribuliinihoidon aloittamisen jälkeen on raportoitu joillakin potilailla riippumatta siitä olivatko hoitoa edeltävät arvot normaaleja vai ei. Useimmilla näistä potilaista maksaentsyymien kohoaminen vaikutti tapahtuneen eribuliinihoidon aikaisessa vaiheessa, hoitajaksoina 1–2. Vaikka arvojen kohoamista pidetään useimmilla potilailla todennäköisenä merkinä maksan adaptaatiosta eribuliinihoitoon eikä merkinä merkittävästä maksatoksisuudesta, myös maksatoksisuutta on raportoitu.

Erytispotilasryhmät

Ikäkkäät potilaat

Tutkimuksissa hoitoa suositellulla eribuliiniannoksella saaneista 1 559 rintasyöpäpotilaasta 283 (18,2 %) oli iältään ≥ 65 vuotta. Eribuliinia saaneen sarkoomapopulaation 404 potilaasta 90 (22,3 %) oli iältään ≥ 65 vuotta. Eribuliinin turvallisuusprofiili ikäkkäillä potilailla (iältään ≥ 65 vuotta) oli

samankaltainen kuin < 65 vuoden ikäisillä lukuun ottamatta voimattomuutta/väsymystä, jonka esiintyvyys kasvoi iän myötä. Annoksen säätämistä ei suositella iäkkäälle väestölle.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, joiden ALAT- tai ASAT-arvo oli yli kolme kertaa yli normaalin ylärajan, esiintyi useammin asteen 4 neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa. Potilailla, joiden bilirubiinitaso on yli 1,5 kertaa yli normaalin ylärajan, on suurempi todennäköisyys sairastua gradus 4 neutropeniaan ja kuumeiseen neutropeniaan (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2), joskin tätä koskeva aineisto on rajallinen.

Pediatriiset potilaat

Kolmessa avoimessa tutkimuksessa (tutkimukset 113, 213 ja 223) tutkittiin pediatria potilaita, joilla oli hoitoon vastaamattomia tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia ja lymfoomia, pois lukien keskushermoston kasvaimet (ks. kohta 5.1).

Eribuliinimonoterapian turvallisuutta arvioitiin 43 pediatrialla potilaalla, jotka saivat eribuliinia enimmillään 1,58 mg/m² kunkin 21 vrk kestäväen hoitojakson päivinä 1 ja 8 (tutkimukset 113 ja 223). Eribuliinin turvallisuutta arvioitiin myös yhdistelmähoidossa irinotekaaniin kanssa 40 pediatrialla potilaalla, jotka saivat kullakin 21 vrk kestäväällä hoitojaksolla eribuliinia 1,23 mg/m² päivinä 1 ja 8 ja irinotekaania 20 tai 40 mg/m² päivinä 1–5 tai 100 tai 125 mg/m² päivinä 1 ja 8 (tutkimus 213).

Tutkimuksessa 113 (faasi 1) useimmin raportoidut lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset olivat valkosolumäärän pieneneminen, lymfosyttimäärän pieneneminen, anemia ja neutrofiilimäärän pieneneminen.

Tutkimuksessa 213 (faasit 1 ja 2) useimmin raportoidut lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset olivat neutropenia (faasi 1) ja ripuli ja neutrofiilimäärän pieneneminen (faasi 2).

Tutkimuksessa 223 (faasi 2) useimmin raportoidut lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset olivat neutrofiilimäärän pieneneminen, anemia ja valkosolumäärän pieneneminen.

Eribuliinin turvallisuusprofiili oli näillä pediatriisilla potilailla sekä monoterapiassa että yhdistelmähoidossa irinotekaanihydrokloridin kanssa yhdenmukainen sen turvallisuusprofiilin kanssa, joka kummallakin tutkimuslääkkeellä tunnetaan aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yhdessä yliannostustapauksessa potilaalle annettiin epähuomiossa 7,6 mg eribuliinia (suunniteltu annos noin nelinkertaisena) ja hänelle kehittyi (gradus 3) yliherkkyysoireita 3. vuorokautena ja (asteen 3) neutropenia 7. vuorokautena. Molemmat haittavaikutukset hävisivät tukihoidolla. Eribuliinin yliannostukselle ei ole vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata huolellisesti. Yliannostustapauksessa on ilmenneiden kliinisten oireiden hoitamiseksi ryhdyttävä lääkinällisiin tukitoimiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX41

Eribuliinimesilaatti on mikrotubulusdynamiikan estäjä ja se kuuluu syöpälääkkeiden halikondriinien luokkaan. Rakenteeltaan se on yksinkertaistettu synteettinen analogi halikondriini B:stä, joka on *Halichondria okadai* -merisienestä eristetty luonnontuote.

Eribuliini estää mikrotubulusten kasvuvaihetta vaikuttamatta niiden lyhentymisvaiheeseen ja eristää tubuliinin tuottamattomiksi kasaumiksi. Eribuliini vaikuttaa tubuliiniin perustuvalla antimitoottisella mekanismilla, joka johtaa G₂/M-solusyklin salpautumiseen, tumasukkuloiden hajoamiseen ja lopulta pitkittyneen, palautumattoman mitoosinsalpauksen jälkeen apoptoottiseen solukuolemaan.

Kliininen teho

Rintasyöpä

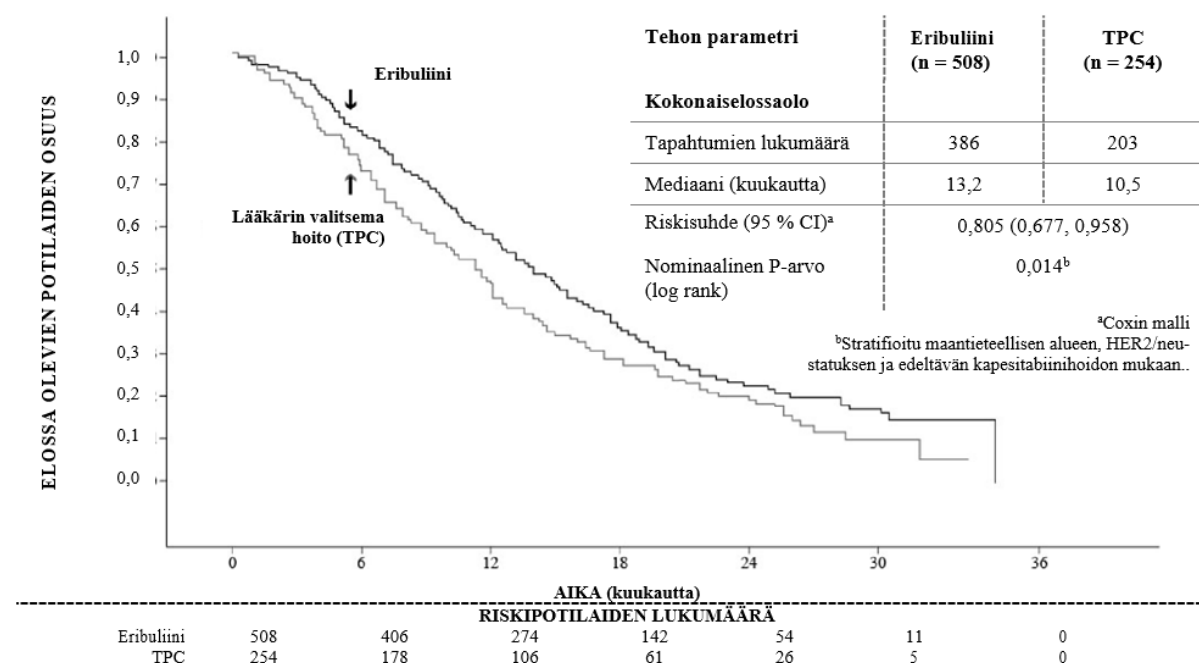
Eribuliinin tehoa rintasyövän hoidossa tukee ensisijaisesti kaksi satunnaistettua faasin 3 vertailututkimusta.

Keskeiseen faasin 3 EMBRACE-tutkimukseen (tutkimus 305) osallistuneilla 762 potilaalla oli paikallisesti uusiutunut tai metastasoitunut rintasyöpä, ja heidän hoitoonsa oli aikaisemmin kuulunut vähintään kaksi ja enintään viisi kemoterapiahoitajaksoa, antrasykliini ja taksaani mukaan lukien (elleivät ne olleet vasta-aiheisia). Potilaiden sairauden oli täytynyt edetä 6 kuukauden kuluessa heidän viimeisimmästä kemoterapiahoitajaksostaan. Potilaiden HER2-statukset olivat: 16,1 % positiivisia, 74,2 % negatiivisia ja 9,7 % tuntemattomia. Potilaista 18,9 % oli kolmoisnegatiivisia. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko eribuliinia tai lääkärin valitsemaa hoitoa (TPC). Lääkärin valitsemista hoidoista 97 % oli kemoterapiaa (26 % vinorelbiinia, 18 % gemsitabiinia, 18 % kapesitabiinia, 16 % taksaania, 9 % antrasykliinia, 10 % jotain muuta kemoterapiahoitoa) ja 3 % hormonihoitoa.

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana kokonaiselossaolon tulos oli eribuliiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lääkärin valitsemaa hoitoa saaneiden ryhmässä (TPC), jossa elossaolo-% oli 55.

Tämä tulos vahvistettiin päivitettyllä kokonaiselossaoloanalyysillä, joka tehtiin 77 %:lla tapauksista.

Tutkimus 305 – Päivitetty kokonaiselossaolo (ITT-väestö)



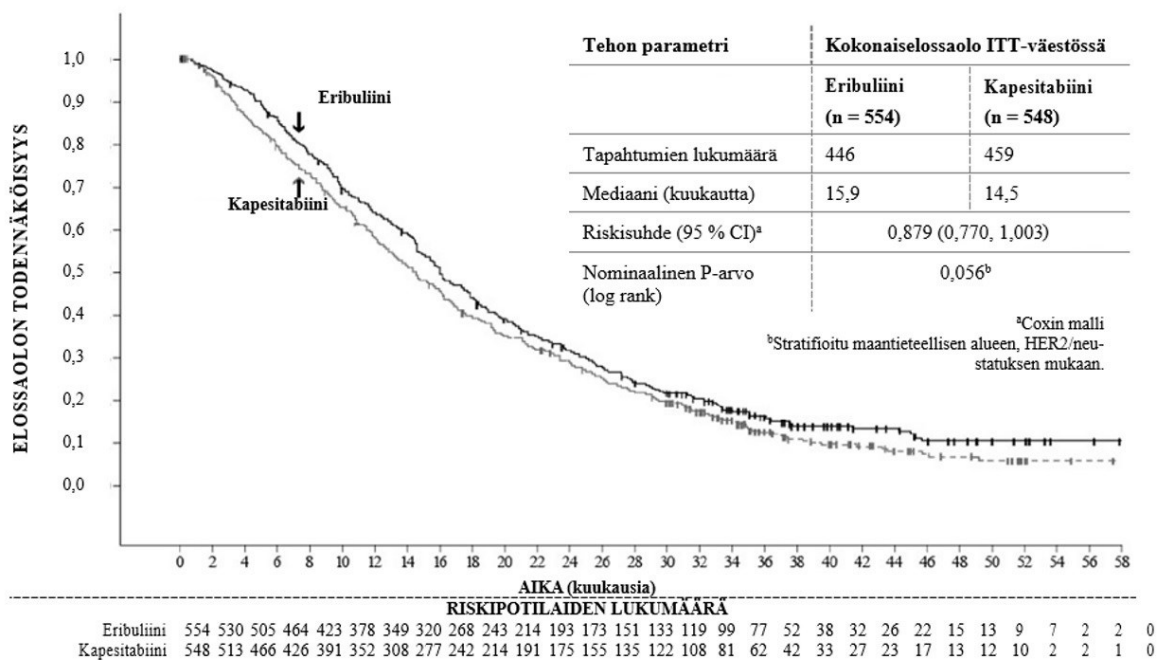
Riippumattoman selvityksen mukaan etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 3,7 kuukautta eribuliinille verrattuna TCP-ryhmän 2,2 kuukauteen (riskisuhde 0,865, 95 % CI: 0,714, 1,048, $p = 0,137$). Potilailla, joiden vastetta voitiin arvioida, objektiivisen vasteen osuus RECIST-kriteereillä mitattuna oli riippumattoman selvityksen mukaan 12,2 % (95 % CI: 9,4 %, 15,5 %) eribuliiniryhmälle ja 4,7 % (95 % CI: 2,3 %, 8,4 %) TCP-ryhmälle.

Positiivinen vaikutus kokonaiseslosaoloon todettiin niin taksaanihoitoon vastaamattomissa kuin siihen vastanneissa potilasryhmissä. Kokonaiseslosaolon päivityksessä eribuliinin ja lääkärin valitseman hoidon välinen riskisuhde oli 0,90 (95 % CI 0,71, 1,14) eribuliinin puolesta taksaanihoitoon vastaamattomilla potilailla ja 0,73 (95 % CI 0,56, 0,96) taksaanihoitoon vastanneilla potilailla.

Positiivinen vaikutus kokonaiseslosaoloon todettiin sekä aiemmin kapesitabiinia saamattomissa että kapesitabiinia edeltävänä hoitona saaneissa potilasryhmissä. Päivitetyt kokonaiseslosaolon analyysit osoittaa elossaolon olevan parempi eribuliiniryhmässä verrattuna TCP-ryhmään sekä kapesitabiinia edeltävänä hoitona saaneiden ryhmässä, jossa riskisuhde oli 0,787 (95 % CI 0,645, 0,961), että kapesitabiinia aikaisemmin saamattomassa potilasryhmässä, jossa vastaava riskisuhde oli 0,865 (95 % CI 0,606, 1,233).

Toinen faasin 3 tutkimus (tutkimus 301) oli avoin, satunnaistettu tutkimus, joka tehtiin aikaisemman vaiheen metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla ($n = 1102$), joiden syöpä oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastasoitunut. Tutkimuksessa arvioitiin eribuliinimonoterapian tehoa kapesitabiinimonoterapiaan verrattuna siten, että kokonaiseslosaolo ja etenemisvapaa elossaolo olivat molemmat ensisijaisia päätetapahtumia. Potilaat olivat aiemmin saaneet enintään kolme kemoterapiahoitajaksoa, antrasykliini ja taksaani mukaan lukien, joista enintään kahta oli saatu pitkälle edenneeseen sairauteen. Potilaista 20,0 % ei ollut saanut yhtään kemoterapiahoitajaksoa metastasoituneeseen rintasyöpään, kun taas 52,0 % oli saanut yhden ja 27,2 % kaksi. Potilaiden HER2-statukset olivat: 15,3 % positiivisia, 68,5 % negatiivisia ja 16,2 % tuntemattomia. Potilaista 25,8 % oli kolmoisnegatiivisia.

Tutkimus 301 - Kokonaiseslosaolo (ITT-väestö)



Riippumattoman selvityksen mukainen etenemisvapaa elossaolo oli samankaltainen eribuliinille ja kapesitabiinille; mediaanit olivat 4,1 kuukautta vs. 4,2 kuukautta (riskisuhde 1,08; [95 % CI: 0,932, 1,250]). Riippumattoman selvityksen mukainen objektiivisen vasteen osuus oli myös samankaltainen

eribuliinille ja kapesitabiinille; 11,0 % (95 % CI: 8,5, 13,9) eribuliiniryhmässä ja 11,5 % (95 % CI: 8,9, 14,5) kapesitabiiniryhmässä.

Alla esitetään HER2-negatiivisten ja HER2-positiivisten potilaiden kokonaiselossaolo eribuliini- ja vertailuryhmissä tutkimuksissa 305 ja 301:

Tehon parametri	Tutkimus 305 – Päivitetty kokonaiselossaolo (ITT-väestö)			
	HER2-negatiivinen		HER2-positiivinen	
	Eribuliini (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribuliini (n = 83)	TPC (n = 40)
Tapahtumien lukumäärä	285	151	66	37
Mediaani (kuukautta)	13,4	10,5	11,8	8,9
Riskisuhde (95 % CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
P-arvo (log rank)	0,106		0,015	

Tehon parametri	Tutkimus 301 – Kokonaiselossaolo (ITT-väestö)			
	HER2-negatiivinen		HER2-positiivinen	
	Eribuliini (n = 375)	Kabesitabiini (n = 380)	Eribuliini (n = 86)	Kabesitabiini (n = 83)
Tapahtumien lukumäärä	296	316	73	73
Mediaani (kuukautta)	15,9	13,5	14,3	17,1
Riskisuhde (95 % CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
P-arvo (log rank)	0,030		0,837	

Huom. Tutkimuksiin 305 ja 301 ei kuulunut samanaikaista anti-HER2-hoitoa.

Liposarkooma

Eribuliinin tehoa liposarkooman hoidossa tukee keskeinen faasin 3 sarkoomatutkimus (tutkimus 309). Tämän tutkimuksen potilailla (n = 452) oli paikallisesti uusiutunut, ei leikattavissa oleva ja/tai metastasoitunut pehmyskudossarkoomaa, jonka alatyyppejä oli joko leiomyosarkooma tai liposarkooma. Potilaat olivat aiemmin saaneet vähintään kaksi kemoterapiahoitojaksoa, joista toisen piti olla antrasykliinillä (ellei vasta-aiheinen).

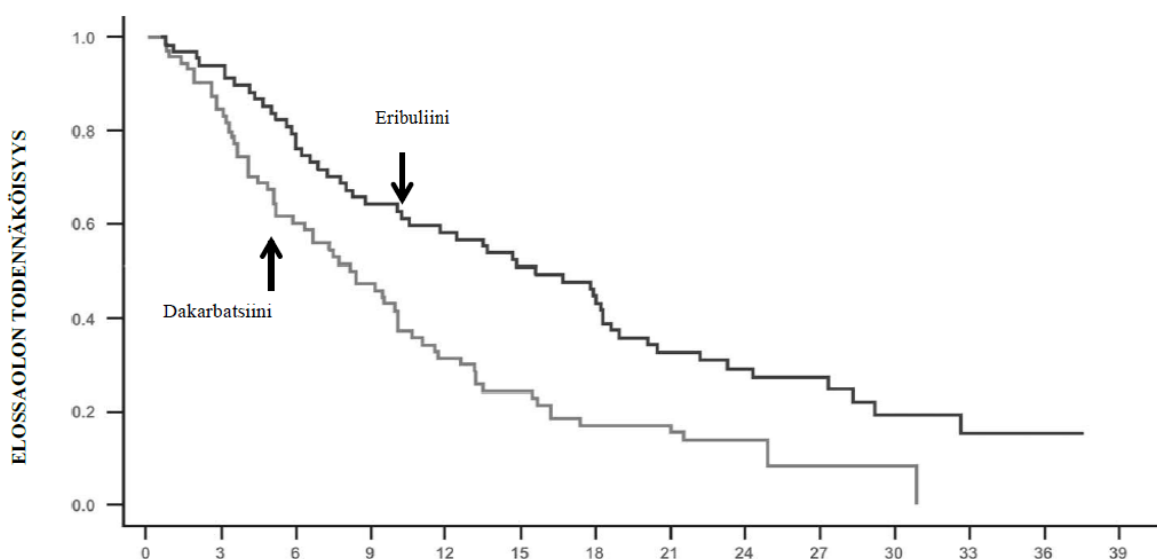
Potilaiden sairauden oli täytyntä edetä 6 kuukauden kuluessa viimeisimmästä kemoterapiahoitojaksosta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko eribuliinia 1,23 mg/m²:n annoksena 21 vuorokauden hoitojakson päivinä 1 ja 8 tai dakarbatsiinia 850 mg/m²:n, 1 000 mg/m²:n tai 1 200 mg/m²:n annoksena 21 vuorokauden välein (annokset määräsi tutkija ennen satunnaistamista).

Tutkimuksen 309 eribuliinihaaraan satunnaistetuilla potilailla havaittiin tilastollisesti merkitsevä parannus kokonaiselossaolossa verrokkihaaraan nähden. Ero elossaolon mediaanin parannuksessa oli 2 kuukautta (13,5 kuukautta eribuliinia saaneilla ja 11,5 kuukautta dakarbatsiinia saaneilla potilailla). Elosaolossa ilman taudin etenemistä ja kokonaisvasteesta ei havaittu merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä tutkimuksen kokonaisväestössä.

Etukäteen suunniteltujen, kokonaiselossaoloa ja elossaoloa ilman taudin etenemistä koskevien alaryhmäanalyysien perusteella eribuliiniin hoitovaikutukset rajoittuivat potilaisiin, joilla oli liposarkooma (dedifferentoitunut 45 %, myksoidinen/pyörösoluinen 37 % ja monimuotoinen 18 % tutkimuksessa 309). Eroa tehossa eribuliiniin ja dakarbatsiiniin välillä ei havaittu pitkälle edennyttä tai metastasoitunutta leiomyosarkoomaa sairastavilla potilailla.

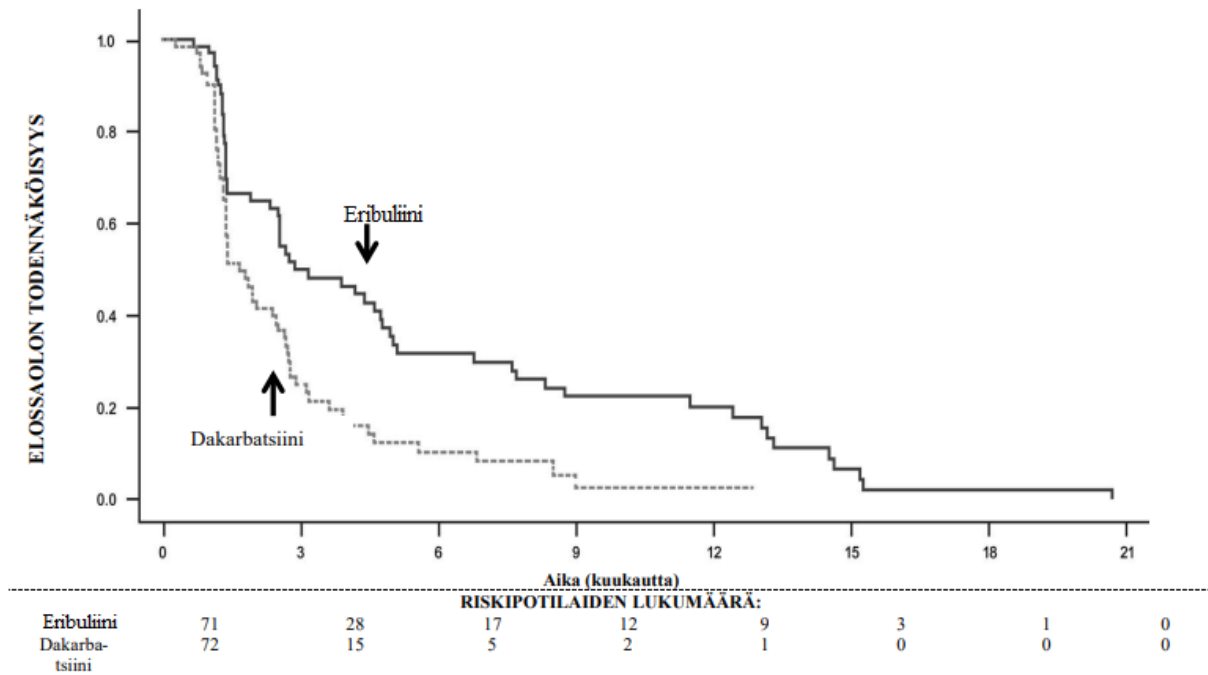
	Tutkimus 309 Liposarkoomaa sairastavien alaryhmä		Tutkimus 309 Leiomyosarkoomaa sairastavien alaryhmä		Tutkimus 309 ITT-väestö	
	Eribuliini (n=71)	Dakarbatsiini (n=72)	Eribuliini (n=157)	Dakarbatsiini (n=152)	Eribuliini (n=228)	Dakarbatsiini (n=224)
Kokonaiselossaolo						
Tapahtumien lukumäärä	52	63	124	118	176	181
Mediaani (kuukautta)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Riskisuhde (95 % CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominaalinen p-arvo	0,0006		0,5730		0,0169	
Elossaolo ilman taudin etenemistä						
Tapahtumien lukumäärä	57	59	140	129	197	188
Mediaani (kuukautta)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Riskisuhde (95 % CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominaalinen p-arvo	0,0015		0,5848		0,2287	

Tutkimus 309 - Kokonaiselossaolo liposarkoomaa sairastavien alaryhmässä



	RISKIPOTILAIDEN LUKUMÄÄRÄ:													
	Aika (kuukautta)													
Eribuliini	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbatsiini	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Tutkimus 309 - Elossaolo ilman taudin ete nemistä liposarkoomaa sairastavien alaryhmässä



Pediatriset potilaat

Rintasyöpä

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset eribuliinin käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Pehmytkudossarkooma

Eribuliinin tehoa on arvioitu, mutta ei varmistettu kolmessa avoimessa tutkimuksessa:

Tutkimus 113 oli annoksen määrittämistä varten tehty faasin 1 avoin monikeskustutkimus, jossa eribuliinia arvioitiin pediatrisilla potilailla, joilla oli hoitoon vastaamattomia tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia ja lymfoomia, pois lukien keskushermoston kasvaimet. Tutkimukseen otettuja ja hoitoa saaneita pediatrisia potilaita (3–17-vuotiaita) oli yhteensä 22. Potilaille annettiin kunkin 21 vrk kestävä hoitojakson päivinä 1 ja 8 laskimoon jokin seuraavista kolmesta eribuliiniannoksesta: 0,97, 1,23 ja 1,58 mg/m². Suurimmaksi siedetyksi annokseksi / suositelluksi faasin 2 eribuliiniannokseksi (RP2D) määritettiin 1,23 mg/m² kunkin 21 vrk kestävä hoitojakson päivinä 1 ja 8.

Tutkimus 223 oli faasin 2 avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin eribuliinin turvallisuutta ja alustavaa aktiivisuutta pediatrisilla potilailla, joilla oli hoitoon vastaamaton tai uusiutunut rabdomyosarkooma (RMS), jokin muu pehmytkudossarkooma kuin rabdomyosarkooma (NRSTS) tai Ewingin sarkooma (EWS). Tutkimukseen otettiin 21 pediatrista potilasta (2–17-vuotiaita), joille annettiin laskimoon 1,23 mg/m² eribuliinia kunkin 21 vrk kestävä hoitojakson päivinä 1 ja 8 (tutkimuksen 113 RP2D). Yhdelläkään potilaalla ei saavutettu vahvistettua osittaista vastetta tai täydellistä vastetta.

Tutkimus 213 oli faasien 1 ja 2 avoin monikeskustutkimus: faasissa 1 arvioitiin eribuliinin turvallisuutta ja tehoa yhdistelmähoidossa irinotekaanihydrokloridin kanssa pediatrisilla potilailla, joilla oli uusiutuneita tai hoitoon vastaamattomia kiinteitä kasvaimia ja lymfoomia, pois lukien keskushermoston kasvaimet, ja faasissa 2 arvioitiin yhdistelmähoidon tehoa pediatrisilla potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton RMS, NRSTS tai EWS. Tähän tutkimukseen otettuja ja hoitoa saaneita pediatrisia potilaita oli yhteensä 40. Faasiin 1 otettuja ja hoitoa saaneita pediatrisia potilaita (4–17-vuotiaita) oli 13. Yhdistelmähoidon RP2D-annokseksi määritettiin kullakin 21 vrk

kestävällä hoitojaksolla annettu 1,23 mg/m² eribuliinia päivinä 1 ja 8 ja 40 mg/m² irinotekaanihydrokloridia päivinä 1–5. Faasiin 2 otettiin 27 pediatria potilasta (4–17-vuotiaita), joita hoidettiin RP2D-annoksella. Kolmella potilaalla vahvistettiin osittainen vaste (1 potilaalla kussakin histologisessa RMS-, NRSTS- ja EWS-kohortissa). Objektivisen vasteen osuus oli 11,1 %.

Näissä kolmessa pediatriassa tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja (ks. kohta 4.8), mutta potilasryhmien pienen koon vuoksi mitään varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Eribuliinin farmakokineetiikalle luonteenomaista on nopea jakautumisen vaihe, jota seuraa pitkittynyt eliminaatiovaihe, keskimääräisen lopullisen puoliintumisaajan ollessa noin 40 tuntia. Eribuliinilla on suuri jakautumisvolyymi (vaihteluväli keskimäärin 43–114 l/m²).

Eribuliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on heikkoa. Eribuliinin (100–1000 ng/ml) sitoutuminen plasman proteiineihin vaihteli 49 %:n ja 65 %:n välillä ihmisen plasmassa.

Biotransformaatio

Kun potilaille oli annettu ¹⁴C-eribuliinia, muuttumaton eribuliini oli plasmassa oleva pääasiallinen muoto. Kanta-aineen < 0,6 %:n metaboliittipitoisuudet osoittavat, että eribuliinin ihmisellä esiintyvät metaboliitit eivät ole huomattavia.

Eliminaatio

Eribuliinin puhdistuma on vähäistä (vaihteluväli keskimäärin 1,16–2,42 l/h/m²). Merkittävää eribuliinin kumuloitumista ei havaita viikoittaisella annostuksella. Farmakokineettiset ominaisuudet eivät ole annoksesta tai ajasta riippuvaisia eribuliiniannoksilla 0,22–3,53 mg/m².

Eribuliini eliminoituu pääasiallisesti sappierityksen kautta. Eritymiseen liittyvää kuljettajaproteiinia ei tällä hetkellä tunneta. Prekliiniset *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että eribuliini kulkeutuu Pgp:n avulla. On kuitenkin osoitettu, että kliinisesti olennaisin pitoisuuksien eribuliini ei ole Pgp-estäjä *in vitro*. Lisäksi ketokonatsolin, Pgp-estäjän, samanaikainen *in vivo* -annostelu ei vaikuta eribuliinille altistumiseen (AUC ja C_{max}). *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet myös, että eribuliini ei ole OCT1:n substraatti.

Kun ¹⁴C-eribuliinia annettiin potilaille, noin 82 % annoksesta eliminoitui ulosteen kautta ja 9 % virtsan kautta, mikä on osoittanut, ettei munuaispuhdistuma ole eribuliinin merkittävä poistumisreitti.

Muuttumaton eribuliini edusti suurinta osaa ulosteessa ja virtsassa havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa arvioitiin eribuliinin farmakokineetiikkaa potilailla, jotka sairastivat maksametastaaseista johtuvaa lievää (Child-Pugh A; n = 7) ja keskivaikeaa (Child-Pugh B; n = 4) maksan vajaatoimintaa. Verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaali (n = 6), eribuliinille altistuminen suureni lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 1,8-kertaiseksi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 3-kertaiseksi. Eribuliinin anto käyttämällä annosta 0,97 mg/m² potilaille, jotka sairastivat lievää maksan vajaatoimintaa, ja 0,62 mg/m² potilaille, jotka sairastivat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, aikaansai hieman suuremman altistuksen kuin 1,23 mg/m² -annos potilaille, joilla maksan toiminta oli normaali. Eribuliinia ei tutkittu vakavaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavilla potilailla. Kirroosin aiheuttamaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimusta. Ks. annostussuositus kohdasta 4.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Eribuliinille altistumisen lisääntymistä todettiin joillakin munuaisten keskivaikeaa tai vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla yksilöiden välisten eroavuuksien ollessa suuria. Eribuliinin farmakokineetiikkaa arvioitiin faasin I tutkimuksessa potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min, n = 6), keskivaikeaa (30–50 ml/min, n = 7) tai vaikeaa (15–

< 30 ml/min, n = 6). Kreatiniinipuhdistumaa arvioitiin käyttämällä Cockcroft-Gaultin kaavaa. Annoksen suhteen normalisoidun AUC_(0-inf):n havaittiin olevan 1,5 kertaa suurempi (90 % CI: 0,9–2,5) potilailla, joilla munuaisten vajaatoiminta oli keskivaikea tai vaikea. Ks. hoitosuosituksat kohdasta 4.2.

Pediatriset potilaat

Eribuliinipitoisuus plasmassa määritettiin 83 pediatriselta potilaalta (2–17-vuotiaita), joilla oli hoitoon vastaamattomia tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia ja lymfoomia ja jotka saivat eribuliinia tutkimuksissa 113, 213 ja 223. Eribuliinin farmakokinetiikka oli pediatrisissa potilailla vastaavaa kuin aikuisilla, joilla oli pehmytkudossarkooma, ja potilailla, joilla oli jokin muuntyyppinen kasvain. Pediatristen potilaiden altistuminen eribuliinille oli samaa luokkaa kuin aikuispotilailla. Samanaikaisesti annettu irinotekaani ei vaikuttanut eribuliinin farmakokinetikkaan pediatrisilla potilailla, joilla oli hoitoon vastaamattomia tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eribuliini ei ollut mutageeninen mutageenisuustestissä (Amesin testi) *in vitro*. Eribuliini oli positiivinen hiiren lymfooma-mutageenisuustestissä ja klastogeeninen rotan mikrotumatestissä *in vivo*.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu eribuliinilla.

Eribuliinilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimusta, mutta toistuvien annosten tutkimuksissa, joissa havaittiin kivistoksisuutta sekä rotilla (siemennestettä muodostavan epiteelin solujen niukkuus, johon liittyy hypospermiaa/aspermiaa) että koirilla, havaittujen muiden kuin kliinisten löydösten perusteella eribuliinihoito saattaa vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Rotalla tehty alkion ja sikiön kehitystä koskeva tutkimus vahvisti eribuliinin olevan kehitystoksinen ja että sillä on teratogeenista vaikutusta. Tiineille rotille annettiin eribuliinimesilaattia, joka vastasi 0,009, 0,027, 0,088 ja 0,133 mg/kg eribuliinia tiineyden päivinä 8, 10 ja 12. Annokseen liittyvää resorptioiden määrän lisääntymistä ja sikiön painonlaskua havaittiin annoksilla $\geq 0,088$ mg/kg ja epämuodostumien (alaleukaluun, kielen, mahalaukun tai pernan puuttumisen) lisääntymistä havaittiin annoksella 0,133 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo, laimea (pH:n säätämistä varten)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektio pullot

2 vuotta.

Käytön aikainen kesto aika

Laimentamattoman liuoksen käytön aikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi stabiliteetiksi ruiskussa on osoitettu enintään 24 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa ja enintään 96 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Laimennetun liuoksen käytön aikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi stabiliteetiksi on osoitettu enintään 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Valmiste tulee mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset kestoajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa normaalisti ylittää 24:tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas, lasinen injektiopullo, jossa on halobutylikumitulppa, alumiininen suljin ja muovinen napsautuskorkki, ja joka sisältää 2 ml liuosta.

Pakkauskoot ovat 1 tai 6 injektiopulloa pahvikotelossa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Eribulin Stada on sytotoksinen syöpälääke ja muiden myrkyllisten yhdisteiden lailla sen käytössä on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatetuksen käyttämistä suositellaan. Jos iho joutuu kosketuksiin liuoksen kanssa, iho on pestävä välittömästi huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos liuos joutuu kosketuksiin limakalvojen kanssa, limakalvot tulee huuhdella perusteellisesti vedellä. Eribulin Stada -valmisteen saa valmistaa ja antaa vain henkilökunta, joka on saanut asianmukaisen koulutuksen sytotoksisten aineiden käsittelyssä. Raskaana oleva henkilökunta ei saa käsitellä Eribulin Stada -valmistetta.

Aseptista tapaa käyttämällä Eribulin Stada voidaan laimentaa korkeintaan 100 ml:aan natriumkloridi-injektioliuosta 9 mg/ml (0,9 %). Annon jälkeen on suositeltavaa huuhdella laskimolinja natriumkloridi-injektioliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) sen varmistamiseksi, että koko annos tulee annetuksi. Eribulin Stada -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä laimentaa 5 %:een glukoosi-infuusioliuokseen.

Jos käytät valmisteen antoon piikkiä, noudata laitevalmistajan ohjeita. Eribulin Stada -injektiopulloissa on 20 mm:n tulppa. Valitun laitteen on oltava yhteensopiva injektiopullojen pienten tulppien kanssa. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41393

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eribulin STADA 0,44 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,44 mg eribulin.

Varje injektionsflaska om 2 ml innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,88 mg eribulin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 40 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eribulin Stada är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer som har progredierat efter åtminstone en kemoterapiregim för avancerad sjukdom (se avsnitt 5.1). Tidigare behandling ska ha inkluderat ett antracyklin- och ett taxanpreparat, antingen adjuvant eller vid metastatisk sjukdom, utom i de fall då patienten inte var lämplig för dessa behandlingar.

Eribulin Stada är indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt liposarkom som tidigare erhållit antracyklin-innehållande behandling (såvida det inte är olämpligt) för avancerad eller metastatisk sjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Eribulin Stada får endast förskrivas av kvalificerad läkare med erfarenhet av behandling mot cancer. Det ska endast administreras av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

Dosering

Den rekommenderade dosen av eribulin som lösning färdig för användning är 1,23 mg/m² som ska administreras intravenöst under 2 till 5 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagarscykel.

Observera:

Inom EU avser den rekommenderade dosen basen av den aktiva substansen (eribulin). Beräkningen av den enskilda dos som ska administreras till en patient måste grundas på styrkan för den bruksfärdiga lösningen som innehåller 0,44 mg/ml eribulin och dosrekommendationen på 1,23 mg/m².

Nedanstående rekommendationer för dosreduktion avser också den dos av eribulin som ska administreras grundat på den bruksfärdiga lösningens styrka.

I de pivotala prövningarna och motsvarande publikationer samt i vissa andra regioner, t.ex. USA och Schweiz, grundas den rekommenderade dosen på saltformen (eribulinmesilat).

Patienter kan uppleva illamående eller kräkningar. Antiemetisk profylax inkluderat kortikosteroider bör övervägas.

Dosfördröjningar under behandlingen

Administreringen av Eribulin Stada ska skjutas upp på dag 1 eller dag 8 om något av följande föreligger:

- absolut antal neutrofiler (ANC) $<1 \times 10^9/l$
- trombocyter $<75 \times 10^9/l$
- icke-hematologisk toxicitet grad 3 eller 4.

Dosreduktion under behandlingen

Rekommendationer angående dosreduktion vid förnyad behandling visas i följande tabell.

Rekommendationer angående dosreduktion

Biverkning efter tidigare administrering av Eribulin Stada	Rekommenderad dos av eribulin
Hematologisk:	
ANC $<0,5 \times 10^9/l$ som varar i mer än 7 dagar	0,97 mg/m ²
ANC $<1 \times 10^9/l$ neutropeni som kompliceras av feber eller infektion	
Trombocytopeni med blodplättar $<25 \times 10^9/l$	
Trombocytopeni med blodplättar $<50 \times 10^9/l$ som kompliceras av blödning eller som kräver blod- eller trombocyttransfusion	
Icke-hematologisk:	
Samtliga av grad 3 eller 4 i föregående cykel	
Återkomst av hematologiska eller icke-hematologiska biverkningar som specificeras ovan	
Trots reduktion till 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Trots reduktion till 0,62 mg/m ²	Överväg avsluta behandlingen

Dosen av eribulin ska inte ökas igen efter att den har reducerats.

Patienter med leverinsufficiens

Leverinsufficiens på grund av metastaser

Den rekommenderade dosen av eribulin till patienter med lätt leverinsufficiens (Child-Pugh A) är 0,97 mg/m² som ges intravenöst under 2 till 5 minuter på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av eribulin till patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh B) är 0,62 mg/m² som ges intravenöst under 2 till 5 minuter på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel.

Svår leverinsufficiens (Child-Pugh C) har inte studerats men troligen krävs en mer markant reduktion av dosen om eribulin används till dessa patienter.

Leverinsufficiens på grund av cirros

Denna patientgrupp har inte studerats. Doserna ovan kan användas vid lätt till måttlig insufficiens men noggrann övervakning rekommenderas eftersom doserna kan behöva justeras.

Patienter med njurinsufficiens

Hos vissa patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens (kreatininclearance <50 ml/min) kan exponeringen av eribulin vara förhöjd, och de kan därför behöva en dosreduktion. Försiktighet och noggrann säkerhetsövervakning rekommenderas för alla patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Inga specifika dosjusteringar rekommenderas baserat på patientens ålder (se avsnitt 4.8).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Eribulin Stada för barn och ungdomar för indikationen bröstcancer.

Det finns ingen relevant användning av Eribulin Stada för den pediatrika populationen för indikationen mjukdelssarkom (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

Eribulin Stada är avsett för intravenös användning. Dosen kan spädas i upp till 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den ska inte spädas i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Före administrering ska man försäkra sig om att patienten har en väl fungerande perifer eller central venkateter. Det finns inga belägg för att eribulinmesilat är ett blåsbildande eller irriterande medel. I händelse av extravasering bör behandlingen vara symtomatisk. För information angående hantering av cytotoxiska läkemedel, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- amning

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologi

Myelosuppression är dosberoende och visar sig huvudsakligen i form av neutropeni (avsnitt 4.8). Kontroll av fullständig blodstatus ska göras på samtliga patienter före varje dos av eribulin. Behandling med eribulin ska endast påbörjas hos patienter med ANC-värde $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $>100 \times 10^9/l$.

Febril neutropeni har förekommit hos $<5\%$ av patienter som behandlats med eribulin. Patienter med febril neutropeni, svår neutropeni eller trombocytopeni ska behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2.

Patienter med alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) >3 x den övre normalgränsen (ULN) hade en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4. Även om det bara finns begränsade uppgifter har patienter med bilirubin $>1,5$ x ULN också en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4.

Fatala fall av febril neutropeni, neutropen sepsis, sepsis och septisk chock har rapporterats.

Svår neutropeni kan behandlas med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) eller motsvarande enligt läkarens val i enlighet med tillämpliga riktlinjer (se avsnitt 5.1).

Perifer neuropati

Patienter ska övervakas noggrant med avseende på tecken på perifer motorisk och sensorisk neuropati. Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

I kliniska prövningar var patienter som redan hade allvarligare neuropati än grad 2 exkluderade. Bland patienter med existerande neuropati av grad 1 eller 2 var det dock inte vanligare att de utvecklade nya eller förvärrade symtom än de som inte hade neuropati när de påbörjade studien.

QT-förlängning

I en okontrollerad, oblindad EKG-studie på 26 patienter observerades QT-förlängning på dag 8, oberoende av eribulinkoncentration, utan att QT-förlängning sågs på dag 1. EKG-övervakning rekommenderas om behandling initieras hos patienter med hjärtsvikt, bradyarytmier eller samtidig

behandling med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet inklusive klass Ia och klass III antiarytmika, och vid elektrolytrubbningar. Hypokalemi, hypokalcemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan Eribulin Stada behandling påbörjas och dessa elektrolyter bör övervakas regelbundet under behandling. Eribulin bör undvikas hos patienter med medfött långt QT-syndrom.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 40 mg alkohol (etanol) per ml injektionsvätska, lösning. Mängden i varje ml av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller 0,4 ml vin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eribulin elimineras främst (upp till 70 %) via biliär utsöndring. Det är inte känt vilket transportprotein som är involverat i denna process. Eribulin är inte ett substrat av bröstcancerresistent transportprotein (BCRP), organiskt anjoniskt transportprotein (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), transportproteiner som är associerade med multiläkemedelsresistens (MRP2, MRP4) och proteiner som transporterar gallsalter (BSEP).

Inga läkemedelsinteraktioner förväntas med CYP3A4-hämmare och -inducerare. Exponeringen för eribulin (AUC och C_{max}) påverkades inte av ketokonazol, en CYP3A4- och P glykoprotein (Pgp)-hämmare, och rifampicin, en CYP3A4-inducerare.

Effekter av eribulin på farmakokinetiken för andra läkemedel

In vitro-data visar att eribulin är en svag hämmare av det viktiga läkemedelsmetaboliserande enzymet CYP3A4. Inga *in vivo*-data finns tillgängliga. Försiktighet och övervakning av biverkningar rekommenderas vid samtidig användning med substanser som har en snäv terapeutisk bredd och som huvudsakligen utsöndras via CYP3A4-medierad metabolism (t.ex. alfentanil, cyklosporin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, kinidin, sirolimus och takrolimus).

Eribulin hämmar inte CYP-enzymerna CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1 i relevanta kliniska koncentrationer.

Eribulin hämmade inte BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 och OATP1B3-transportörmedierad aktivitet i relevanta kliniska koncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av eribulin i gravida kvinnor. Eribulin är embryotoxiskt, fetotoxiskt och teratogent hos råttor. Eribulin ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast efter noggrant övervägande av moderns behov och risken för fostret.

Fertila kvinnor måste rekommenderas att undvika att bli gravida under tiden de eller deras manliga partner behandlas med eribulin och de måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till tre månader efter avslutad behandling.

Amning

Det är okänt om eribulin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk eller i mjölk från djur. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas och därför får eribulin inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Testikulär toxicitet har observerats hos råttor och hund (se avsnitt 5.3). Manliga patienter bör rådfråga om konservering av sperma före behandlingen på grund av risken för irreversibel infertilitet till följd av behandling med eribulin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eribulin kan orsaka biverkningar såsom trötthet och yrsel, vilket kan leda till mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att köra bil eller använda maskiner om de känner sig trötta eller yra.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling med eribulin är benmärgssuppression som visar sig som neutropeni, leukopeni, anemi och trombocytopeni med infektioner som associeras med dessa tillstånd. Nydebuterad perifer neuropati eller försämring av befintlig perifer neuropati har också rapporterats. Gastrointestinala toxiciteter som visar sig som anorexi, illamående, kräkningar, diarré, obstipation och stomatit hör till de biverkningar som rapporterats. Andra biverkningar inkluderar utmattnings, alopeci, förhöjda leverenzymvärden, sepsis och muskuloskeletalt smärtsyndrom.

Biverkningslista i tabellform

Såvida inget annat har noterats visar tabellen incidensfrekvenserna för biverkningar som iaktogs hos patienter med bröstcancer och mjukdelssarkom som fick den rekommenderade dosen i fas 2-studier och fas 3-studier.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgruppering efter fallande frekvens. Där biverkningar av grad 3 och 4 förekom anges den faktiska totala frekvensen och frekvensen av biverkningar av grad 3 eller 4.

Klassificering av organsystem	Biverkningar – samtliga grader			
	Mycket vanliga (frekvens %)	Vanliga (frekvens %)	Mindre vanliga (frekvens %)	Sällsynta eller ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Urinvägsinfektion (8.5 %) (G3/4: 0.7 %), pneumoni (1.6 %) (G3/4: 1.0 %), oral candidiasis, oral herpes, övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, rinit, herpes zoster.	Sepsis (0.5 %) (G3/4: 0.5 %) ^a , neutropen sepsis (0.2 %) (G3/4: 0.2 %) ^a , septisk chock (0.2 %) (G3/4: 0.2 %) ^a .	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) leukopeni (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) anemi (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Lymfopeni (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) febril neutropeni (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a trombocytopeni (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Disseminerad intravaskulär koagulation ^b
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hypokalemi (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) hypomagnesemi (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) dehydrering (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d hyperglykemi hypofosfatemi hypokalcemi		
Psykiska störningar		Insomni Depression		

Klassificering av organsystem	Biverkningar – samtliga grader			
	Mycket vanliga (frekvens %)	Vanliga (frekvens %)	Mindre vanliga (frekvens %)	Sällsynta eller ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) huvudvärk (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeusiyrsel (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d hypestesi letargi neurotoxicitet		
Ögon		Ökat tårflöde (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d konjunktivit .		
Öron och balansorgan		Vertigo Tinnitus		
Hjärtat		Takykardi		
Blodkärl		Blodvällning lungemboli (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Djup ventrombos	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a hosta (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Orofaryngeal smärta epistaxis rinorré	Interstitiell lungsjukdom (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Magtarmkanalen	Illamående (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) ^d obstipation (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d diarré (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) kräkningar (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Buksmärta Stomatit (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d muntorrhet Dyspepsi (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d gastroesofagal refluxsjukdom utspänd buk	Sårbildning i munnen pankreatit	
Lever och gallvägar		Förhöjda värden av aspartataminotransferas (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d förhöjda värden av alaninaminotransferas (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d förhöjda värden av gammaglutamyltransferas (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d hyperbilirubinemi (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicitet (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Utslag (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) pruritus (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d nagelförändringar nattliga svettningar torr hud Erytem hyperhidros palmar-plantar erytrodysatesi (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioödem	**Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys ^b
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi och myalgi	Skelettsmärta (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) muskelkramper		

Klassificering av organsystem	Biverkningar – samtliga grader			
	Mycket vanliga (frekvens %)	Vanliga (frekvens %)	Mindre vanliga (frekvens %)	Sällsynta eller ingen känd frekvens
	(20,4 %) (G3/4: 1,0 %) ryggsmärta (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) smärta i extremiteter (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	(5,3 %) (G3/4: 0,1 %) ^d muskuloskeletal smärta muskuloskeletal bröstsmärta muskulär svaghet		
Njurar och urinvägar		Dysuri	Hematuri Proteinuri Njursvikt	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning/asteni (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) pyrexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Slemhinneinflammation (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d perifert ödem smärta frossbrytningar bröstsmärta influensaliknande sjukdom		
Undersökningar	Minskad vikt (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Inkluderar händelser av grad 5

^b Från spontana rapporter

^c Inkluderar rekommenderade termer för perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, polyneuropati, parestesi, perifer sensorisk neuropati, perifer sensorimotorisk neuropati och demyeliniserande polyneuropati

^d Inga händelser av grad 4

* Sällsynta

** Ingen känd frekvens

Totalt sett var säkerhetsprofilerna likartade för patientpopulationerna med bröstcancer respektive mjukdelssarkom.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni

Den neutropeni som observerades var reversibel och inte kumulativ; den genomsnittliga tiden till nadirvärde var 13 dagar och den genomsnittliga tiden till återhämtning från svår neutropeni (<0,5 x 10⁹/l) var 8 dagar.

Antal neutrofiler <0,5 x 10⁹/l som varade i mer än 7 dagar förekom hos 13 % av de bröstcancerpatienter som behandlades med eribulin i EMBRACE-studien.

Neutropeni rapporterades som en behandlingsframkallad biverkning (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) hos 151/404 (37,4 % för alla grader) i sarkompopulationen, jämfört med 902/1 559 (57,9 % för alla grader) i bröstcancerpopulationen. De kombinerade frekvenserna för grupperade TEAE och avvikande neutrofilvärden i laboratorieprover var 307/404 (76,0 %) respektive 1 314/1 559 (84,3 %). Medianen för behandlingens varaktighet var 12,0 veckor för sarkompatienter och 15,9 veckor för bröstcancerpatienter.

Fatala fall av febril neutropeni, neutropen sepsis, sepsis och septisk chock har rapporterats. Av 1 963 patienter med bröstcancer och mjukdelssarkom som fick eribulin i den rekommenderade dosen i kliniska prövningar inträffade en fatal händelse av vardera neutropen sepsis (0,1 %) och febril neutropeni (0,1 %). Det förekom även 3 fatala händelser av sepsis (0,2 %) och en med septisk chock (0,1 %).

Svår neutropeni kan behandlas med G-CSF eller motsvarande enligt läkarens val i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 18 % respektive 13 % av eribulinbehandlade patienter fick G-CSF i de två fas 3-bröstcancerstudierna (studie 305 respektive 301). I fas 3-sarkomstudien (studie 309) fick 26 % av de eribulinbehandlade patienterna G-CSF.

Neutropeni ledde till avbrytande av behandlingen hos <1 % av de patienter som fick eribulin.

Disseminerad intravaskulär koagulation

Fall av disseminerad intravaskulär koagulation har rapporterats, typiskt i samband med neutropeni och/eller sepsis.

Perifer neuropati

Hos de 1 559 bröstcancerpatienterna var perifer neuropati (3,4 %) den vanligaste biverkningen som ledde till avbrytande av behandlingen med eribulin. Mediantiden till perifer neuropati av grad 2 var 12,6 veckor (efter 4 cykler). Av de 404 sarkompatienterna avbröt 2 patienter behandlingen med eribulin beroende på perifer neuropati. Mediantiden fram till perifer neuropati av grad 2 var 18,4 veckor.

Utveckling av perifer neuropati av grad 3 eller 4 förekom hos 7,4 % av bröstcancerpatienterna och 3,5 % av sarkompatienterna. I kliniska prövningar var det lika vanligt att patienter med tidigare neuropati utvecklade nya eller förvärrade symtom som de som inte hade neuropati när de påbörjade studien.

Hos bröstcancerpatienter med tidigare perifer neuropati av grad 1 eller 2 var frekvensen av behandlingsrelaterad perifer neuropati av grad 3 14 %.

Hepatotoxicitet

Hos några patienter med normala/avvikande leverenzymers följande behandling med eribulin har förhöjda värden av leverenzymers rapporterats vid initiering av behandling med eribulin. Dessa ökningars tycks ha förekommit tidigt i behandlingen med eribulin i cykel 1–2 hos de flesta av patienterna, och även om de sannolikt ansågs vara en företeelse som avser leverns anpassning till eribulinbehandlingen och inte ett tecken på signifikant levertoxicitet hos de flesta patienterna, har även hepatotoxicitet rapporterats.

Särskilda populationer

Äldre population

Av de 1 559 bröstcancerpatienter som behandlades med den rekommenderade dosen av eribulin var 283 patienter (18,2 %) i åldern ≥ 65 år. Av de 404 sarkompatienterna var 90 patienter (22,3 %) som behandlades med eribulin ≥ 65 år. Säkerhetsprofilen för eribulin hos äldre patienter (≥ 65 år) var liknande den för patienter i åldern < 65 år, förutom med avseende på asteni/utmattning som visade en ökande tendens med ålder. Inga dosjusteringar rekommenderas för den äldre populationen.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter med ALAT eller ASAT > 3 x ULN hade en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4. Även om det bara finns begränsade uppgifter har patienter med bilirubin $> 1,5$ x ULN också en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4 (se även avsnitt 4.2 och 5.2).

Pediatrik population

Tre öppna studier, studierna 113, 213 och 223, utfördes på pediatrika patienter med refraktära eller recidiverande solida tumörer och lymfom, men exklusive tumörer i centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 5.1).

Säkerheten för eribulin som enda läkemedel utvärderades hos 43 pediatrika patienter som fick upp till $1,58 \text{ mg/m}^2$ på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel (studierna 113 och 223). Säkerheten för eribulin i kombination med irinotekan utvärderades också hos 40 pediatrika patienter som fick eribulin $1,23 \text{ mg/m}^2$ på dag 1 och 8 och irinotekan 20 eller 40 mg/m^2 på dag 1 till 5 i en 21-dagarscykel, eller 100 eller 125 mg/m^2 på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel (studie 213).

I studie 113 (fas 1) var de vanligaste rapporterade biverkningarna minskat antal vita blodkroppar, minskat antal lymfocyter, anemi och minskat antal neutrofiler.

I studie 213 (fas 1/2) var de vanligaste rapporterade biverkningarna neutropeni (fas 1) och diarré samt minskat antal neutrofiler (fas 2).

I studie 223 (fas 2) var de vanligaste rapporterade biverkningarna minskat antal neutrofiler, anemi och minskat antal vita blodkroppar.

Säkerhetsprofilen för eribulin som enda läkemedel eller i kombination med irinotekanhydroklorid i denna pediatrika population överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för båda studieläkemedlen i den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I ett fall med överdosering fick patienten oavsiktligt 7,6 mg eribulin (ca fyra gånger den planerade dosen) och utvecklade till följd av detta en överkänslighetsreaktion (grad 3) på dag 3 och neutropeni (grad 3) på dag 7. Båda dessa biverkningar försvann med understödande behandling.

Det finns ingen känd antidot mot överdosering av eribulin. I händelse av överdosering måste patienten övervakas noggrant. Behandling vid överdosering ska omfatta understödande medicinska åtgärder för att behandla de kliniska manifestationer som föreligger.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX41

Eribulinmesilat är en mikrotubulidynamikhämmare som tillhör halichondrin-klassen av antineoplastiska medel. Det är en strukturellt förenklad syntetisk analog av halichondrin B, en naturlig produkt isolerad ur den marina svampen *Halichondria okadai*.

Eribulin inhiberar tillväxtfasen av mikrotubuli utan att påverka förkortningsfasen och isolerar tubulin i icke-produktiva aggregat. Eribulin utövar sina effekter via en tubulinbaserad antimitotisk mekanism som leder till blockering av cellcykelns G2- och M-faser, rubbning av den mitotiska spindeln och slutligen apoptotisk celledöd efter förlängd och irreversibel blockering av mitosen.

Klinisk effekt

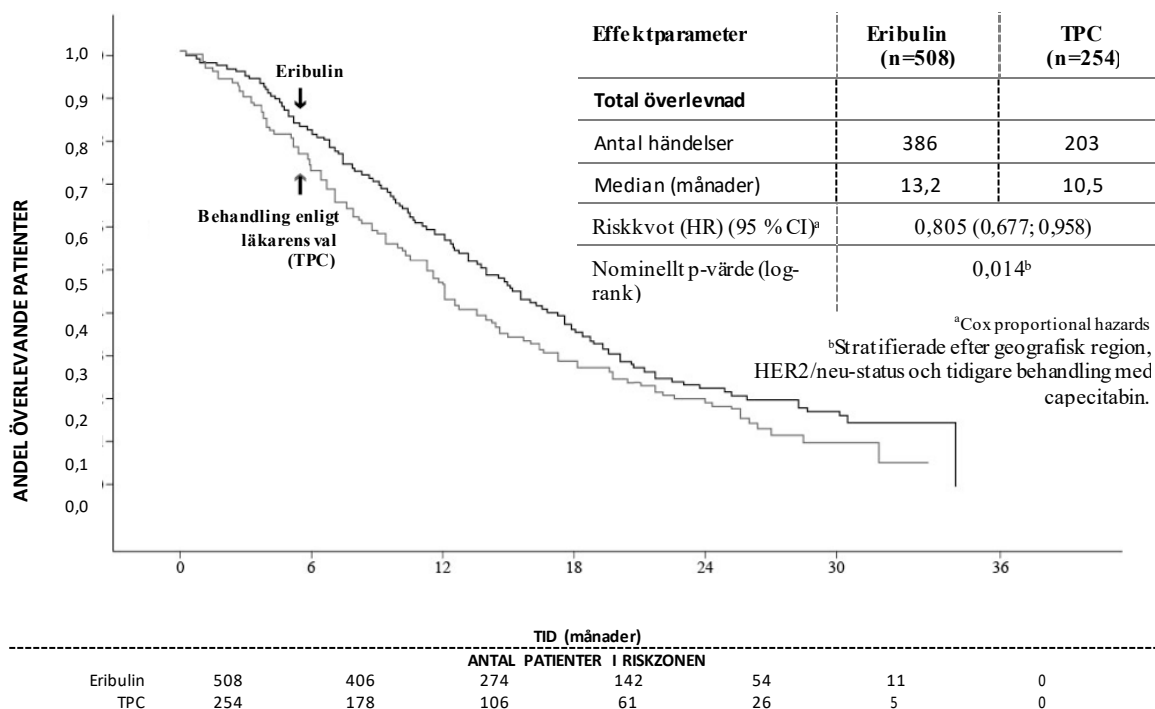
Bröstcancer

Effekten av eribulin vid bröstcancer stöds primärt av två randomiserade, komparativa fas 3-studier. De 762 patienterna i den pivotala fas 3-studien EMBRACE (studie 305) hade lokalt återkommande eller metastaserande bröstcancer och hade tidigare fått åtminstone två och maximalt fem kemoterapiregimer, som inkluderade ett antracyklin- och ett taxanpreparat (såvida inte kontraindicerat). En förutsättning var att patienterna skulle ha progredierat inom 6 månader efter den senaste kemoterapiregimen. Patienternas HER2-status var: 16,1 % positiva, 74,2 % negativa och 9,7 % okända, medan 18,9 % av patienterna var trippelnegativa. De randomiserades (2:1) till antingen eribulin eller behandling enligt läkarens val (TPC, treatment of physician's choice), som bestod av 97 % kemoterapi (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % capecitabin, 16 % taxan, 9 % antracyklin och 10 % annan kemoterapi) eller 3 % hormonbehandling.

Det primära resultatmättet i studien uppnåddes med ett resultat för total överlevnad (overall survival, OS) som var statistiskt signifikant bättre i eribulingruppen jämfört med TPC-gruppen i 55 % av händelserna.

Detta resultat bekräftades med en uppdaterad analys av total överlevnad som utfördes vid 77 % av händelserna.

Studie 305 – Uppdaterad total överlevnad (ITT-population)



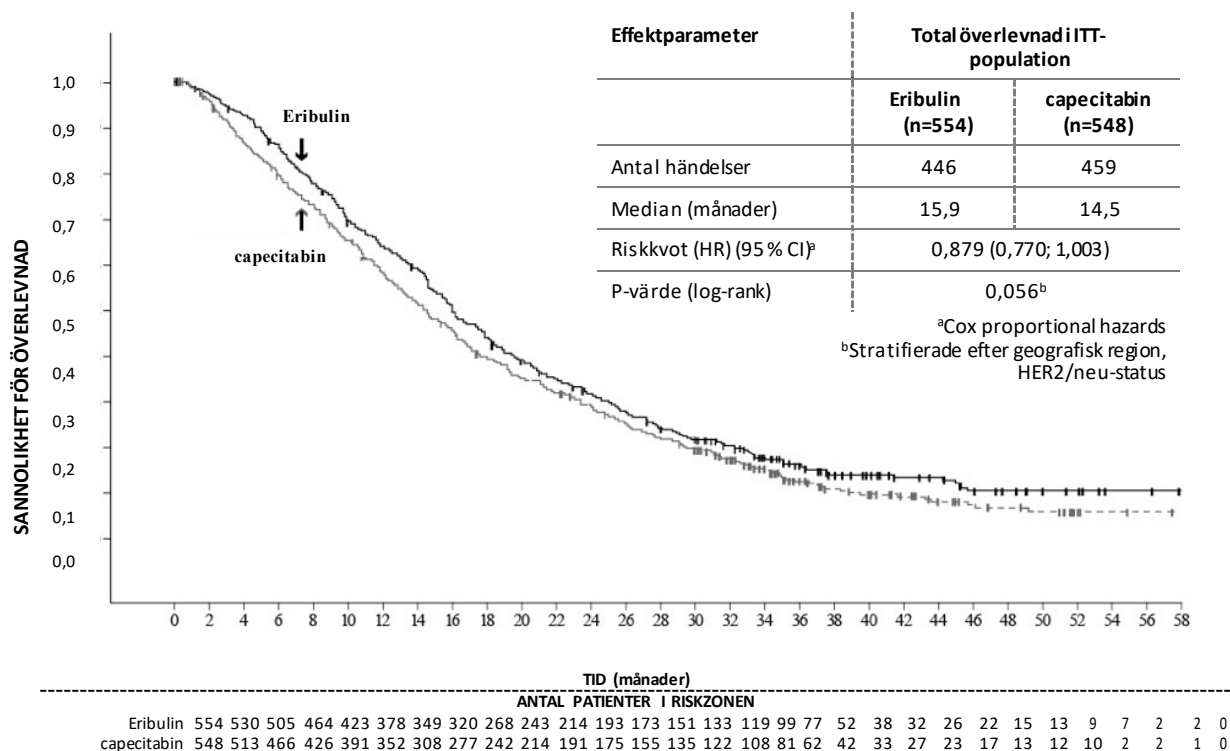
Vid oberoende granskning var medianvärdet för progressionsfri överlevnad (PFS) 3,7 månader för eribulin jämfört med 2,2 månader för TPC-armen (HR 0,865, 95 % CI: 0,714; 1,048, p=0,137). Hos utvärderingsbara patienter med respons var den objektiva responsfrekvensen enligt RECIST-kriterierna 12,2 % (95 % CI: 9,4 %; 15,5 %) vid oberoende granskning för eribulin-armen jämfört med 4,7 % (95 % CI: 2,3 %; 8,4 %) för TPC-armen.

Den positiva effekten på total överlevnad sågs i både de taxanrefraktära och de icke taxanrefraktära patientgrupperna. I den uppdaterade analysen av total överlevnad var riskkvoten för eribulin jämfört med TPC 0,90 (95 % CI: 0,71; 1,14) till fördel för eribulin för taxanrefraktära patienter och 0,73 (95 % CI: 0,56; 0,96) för icke taxanrefraktära patienter.

Den positiva effekten på total överlevnad sågs både i capecitabinnaiva patientgrupper och i patientgrupper som tidigare behandlats med capecitabin. Den uppdaterade analysen av total överlevnad visade en överlevnadsfördel för eribulingruppen jämfört med TPC-gruppen både hos patienter som tidigare behandlats med capecitabin, med en riskkvot på 0,787 (95 % CI: 0,645; 0,961), och för de capecitabinnaiva patienterna med en motsvarande riskkvot på 0,865 (95 % CI: 0,606; 1,233).

I den andra fas 3-studien av patienter med metastaserande bröstcancer i ett tidigare behandlingsstadium, studie 301, som var en öppen randomiserad studie på patienter (n=1 102) med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer undersöktes effekten av eribulin som enda läkemedel jämfört med capecitabin som enda läkemedel med avseende på total överlevnad och progressionsfri överlevnad som co-primära effektmått. Patienterna hade tidigare fått upp till tre kemoterapiregimer, inklusive både ett antracyklin- och ett taxanpreparat och maximalt två för avancerad sjukdom, där procentandelen som hade fått 0, 1 eller 2 tidigare kemoterapibehandlingar för metastaserande bröstcancer var 20,0 %, 52,0 % respektive 27,2 %. Patienternas HER2-status var: 15,3 % positiva, 68,5 % negativa och 16,2 % okända, medan 25,8 % av patienterna var trippelnegativa.

Studie 301 – Total överlevnad (ITT-population)



Progressionsfri överlevnad bedömd genom oberoende granskning var likartad mellan eribulin och capecitabin med medianvärden på 4,1 månader jämfört med 4,2 månader (HR 1,08; [95 % CI: 0,932; 1,250]). Objektiv responsfrekvens enligt oberoende granskning var också likartad mellan eribulin och capecitabin; 11,0 % (95 % CI: 8,5; 13,9) i eribulingruppen och 11,5 % (95 % CI: 8,9; 14,5) i capecitabingruppen.

Den totala överlevnaden för HER2-negativa och HER2-positiva patienter i eribulingruppen och kontrollgruppen i studie 305 och studie 301 visas nedan:

Effektparameter	Studie 305 Uppdaterad total överlevnad i ITT-populationen			
	HER2-negativa		HER2-positiva	
	Eribulin (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulin (n = 83)	TPC (n = 40)
Antal händelser	285	151	66	37
Median, månader	13,4	10,5	11,8	8,9
Riskkvot (95 % CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-värde (log-rank)	0,106		0,015	

Effektparameter	Studie 301 Total överlevnad i ITT-populationen			
	HER2 Negativa		HER2 Positiva	
	Eribulin (n = 375)	Capecitabin (n = 380)	Eribulin (n = 86)	Capecitabin (n = 83)
Antal händelser	296	316	73	73
Median, månader	15,9	13,5	14,3	17,1
Riskkvot (95 % CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-värde (log-rank)	0,030		0,837	

Observera: Samtidig anti-HER2-behandling inkluderades inte i studie 305 och studie 301.

Liposarkom

Vid liposarkom stöds effekten av eribulin av den pivotala fas 3-sarkomstudien (studie 309). Patienterna i denna studie (n=452) hade lokalt återkommande, inoperabelt och/eller metastaserande mjukdelssarkom av en av två subtyper – leiomyosarkom eller liposarkom. Patienterna hade fått minst

två tidigare kemoterapiregimer, av vilka en måste ha varit en antracyclin (såvida inte detta var kontraindicerat).

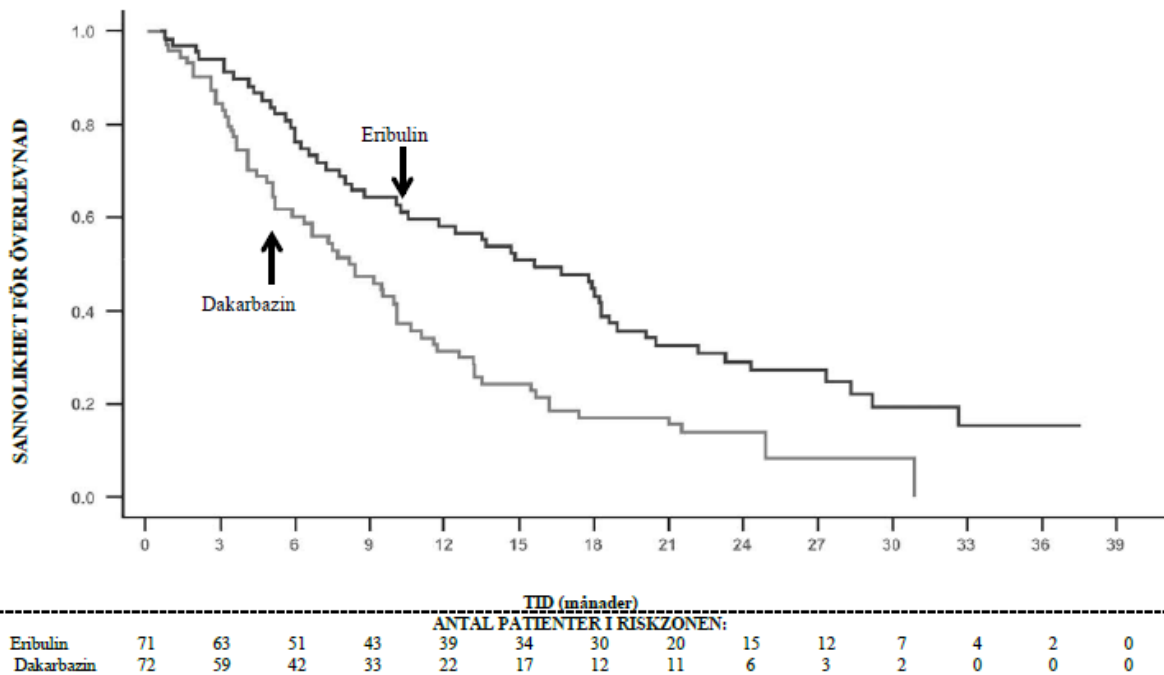
Patienterna måste ha progredierat inom 6 månader efter sin sista kemoterapiregim. De randomiserades 1:1 till att få antingen eribulin 1,23 mg/m² på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel eller dakarbazin 850 mg/m², 1 000 mg/m² eller 1 200 mg/m² (dosen bestämdes av provaren före randomisering), med 21 dagars mellanrum.

I studie 309 sågs en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad (OS) hos patienter som randomiserats till eribulinarmen jämfört med kontrollarmen. Detta översattes till en förbättring på 2 månader av median-OS (13,5 månader för eribulinbehandlade patienter mot 11,5 månader för dakarbazinbehandlade patienter). Det fanns ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad eller total svarsfrekvens mellan behandlingsarmarna i den totala populationen.

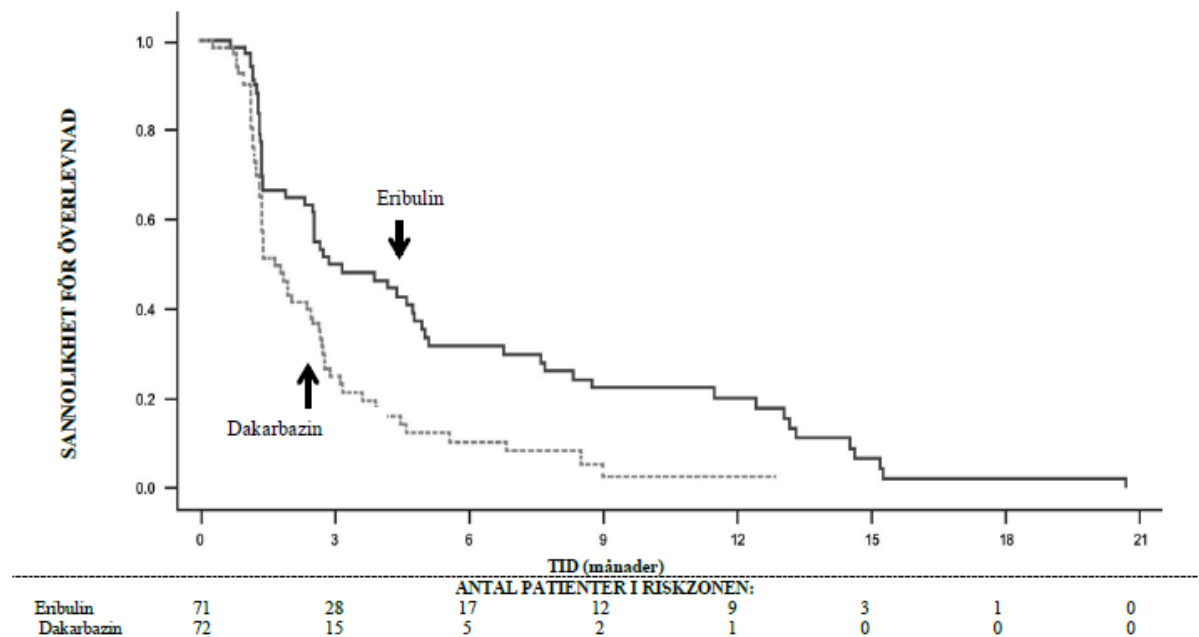
Behandlingseffekter av eribulin begränsades till patienter med liposarkom (45 % dedifferentierade, 37 % myxoida/rundcelliga och 18 % pleomorfa i studie 309) baserat på i förväg planerade subgruppsanalyser av OS och PFS. Det fanns ingen skillnad i effekt mellan eribulin och dakarbazin hos patienter med avancerat eller metastaserande leiomyosarkom.

	Studie 309 Liposarkom-subgrupp		Studie 309 Leiomyosarkom-subgrupp		Studie 309 ITT-population	
	Eribulin (n=71)	Dakarbazin (n=72)	Eribulin (n=157)	Dakarbazin (n=152)	Eribulin (n=228)	Dakarbazin (n=224)
Total överlevnad						
Antal händelser	52	63	124	118	176	181
Median, månader	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Risikkvot (HR) (95 % CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominellt p-värde	0,0006		0,5730		0,0169	
Progressionsfri överlevnad						
Antal händelser	57	59	140	129	197	188
Median, månader	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Risikkvot (HR) (95 % CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominellt p-värde	0,0015		0,5848		0,2287	

Studie 309 – Total överlevnad i liposarkomsubgruppen



Studie 309 – Progressionsfri överlevnad i liposarkomsubgruppen



Pediatrik population

Bröstcancer

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för eribulin för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Mjukdelssarkom

Effekten av eribulin utvärderades men fastställdes inte i tre öppna studier:

Studie 113 var en öppen fas 1, multicenter, dosfinnande studie som utvärderade eribulin hos pediatrika patienter med refraktära eller recidiverande solida tumörer och lymfom men exklusive tumörer i CNS. Totalt 22 pediatrika patienter (åldersintervall: 3 till 17 år) inkluderades och behandlades. Patienterna gavs eribulin intravenöst på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel vid tre dosnivåer (0,97, 1,23 och 1,58 mg/m²). Den maximalt tolererade dosen (MTD)/rekommenderade fas 2-dosen (RP2D) av eribulin bestämdes till 1,23 mg/m² på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel.

Studie 223 var en öppen fas 2, multicenterstudie som utvärderade säkerheten och den preliminära aktiviteten av eribulin hos pediatrika patienter med refraktärt eller recidiverande rabdomyosarkom (RMS), icke-rabdomyosarkom-mjukdelssarkom (NRSTS) eller Ewings sarkom (EWS). Tjugoen pediatrika patienter (åldersintervall: 2 till 17 år) inkluderades och behandlades med eribulin i en dos på 1,23 mg/m² intravenöst på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel (RP2D från studie 113). Ingen patient uppnådde bekräftat partiellt svar (PR) eller fullständigt svar (CR).

Studie 213 var en öppen fas 1/2, multicenterstudie för att utvärdera säkerheten och effekten av eribulin i kombination med irinotekanhydroklorid hos pediatrika patienter med recidiverande/refraktära solida tumörer och lymfom men exklusive tumörer i CNS (fas 1), och för att bedöma effekten av kombinationsbehandlingen hos pediatrika patienter med recidiverande/refraktärt RMS, NRSTS och EWS (fas 2). Totalt 40 pediatrika patienter inkluderades och behandlades i denna studie. I fas 1 inkluderades och behandlades 13 pediatrika patienter (åldersintervall: 4 till 17 år); RP2D bestämdes som eribulin 1,23 mg/m² på dag 1 och 8 med irinotekanhydroklorid 40 mg/m² på dag 1 till 5 i en 21-dagarscykel. I fas 2 inkluderades 27 pediatrika patienter (åldersintervall: 4 till 17 år) och behandlades vid RP2D. Tre patienter hade bekräftat PR (1 patient i var och en av RMS-, NRSTS- och EWS-histologikohorterna). Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) var 11,1 %.

Inga nya säkerhetssignaler observerades i de tre pediatrika studierna (se avsnitt 4.8); men på grund av den lilla patientpopulationen kan inga säkra slutsatser dras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Farmakokinetiken för eribulin karakteriseras av en snabb distributionsfas följt av en förlängd eliminationsfas, med en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 40 timmar. Det har en stor distributionsvolym (medelvärdesintervall 43 till 114 l/m²).

Eribulin binds svagt till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen för eribulin (100–1 000 ng/ml) varierade mellan 49 % och 65 % i humanplasma.

Metabolism

Oförändrat eribulin var den huvudsakliga cirkulerande komponenten i plasma till följd av administrering av ¹⁴C-eribulin till patienter. Metabolitkoncentrationerna motsvarade <0,6 % av modersubstansen, vilket bekräftar att det inte finns några huvudmetaboliter av eribulin hos människa.

Eliminering

Eribulin har ett lågt clearance (medelvärdesintervall 1,16 till 2,42 l/h/m²). Ingen signifikant ackumulering av eribulin observeras vid veckovis behandling. De farmakokinetiska egenskaperna är inte dos- eller tidsberoende i dosintervallet 0,22 till 3,53 mg/m² eribulin.

Eribulin elimineras främst via biliär utsöndring. Det är för närvarande inte känt vilket transportprotein som är involverat i utsöndringen. Prekliniska studier *in vitro* tyder på att eribulin transporteras via Pgp. Det har dock visat sig att kliniskt relevanta koncentrationer av eribulin inte är en Pgp-hämmare *in vitro*. Dessutom har samtidig administrering *in vitro* av ketokonazol, en Pgp-hämmare, ingen effekt på exponeringen för eribulin (AUC och C_{max}). Studier *in vitro* har också påvisat att eribulin inte är ett substrat för OCT1.

Efter administrering av ¹⁴C-eribulin till patienter eliminerades ca 82 % av dosen i feces och 9 % i urin, vilket tyder på att renalt clearance inte är någon viktig eliminationsväg för eribulin.

Oförändrat eribulin utgjorde den största delen av den totala radioaktiviteten i feces och urin.

Leverinsufficiens

I en studie utvärderades farmakokinetiken för eribulin hos patienter med lätt (Child-Pugh A, n = 7) och måttlig (Child-Pugh B, n = 4) leverinsufficiens på grund av levermetastaser. Jämfört med patienter med normal leverfunktion (n = 6) ökade exponeringen för eribulin 1,8-faldigt och trefaldigt hos patienter med lätt respektive måttlig leverinsufficiens. Administrering av eribulin i en dos om 0,97 mg/m² till patienter med lätt leverinsufficiens och 0,62 mg/m² till patienter med måttlig leverinsufficiens ledde till en något högre exponering än efter 1,23 mg/m² till patienter med normal leverfunktion. Eribulin har inte studerats hos patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh C). Det saknas studier av patienter med leverinsufficiens på grund av cirros. Se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer.

Njurinsufficiens

Exponeringen av eribulin har visats öka hos vissa patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens, med stor variation mellan olika studerade patienter. Farmakokinetiken för eribulin har utvärderats i en fas I-studie på patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance: ≥ 80 ml/min; n=6), måttlig njurinsufficiens (30-50 ml/min; n=7) eller svår njurinsufficiens (15 - <30 ml/min; n=6). Kreatininclearance uppskattades med hjälp av Cockcroft-Gaults formel. En 1,5 gånger högre (90 % CI: 0,9-2,5) dosnormaliserad AUC(0-inf) observerades hos patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens. Se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer.

Pediatrik population

Plasmakoncentrationer av eribulin samlades in från 83 pediatrika patienter (åldersintervall: 2 till 17 år), med refraktära/återkommande och recidiverande solida tumörer och lymfom, som fick eribulin i studierna 113, 213 och 223. Farmakokinetiken för eribulin hos pediatrika patienter var jämförbar med den hos vuxna patienter med STS och patienter med andra typer av tumörer. Exponeringen för eribulin hos pediatrika patienter liknade exponeringen hos vuxna patienter. Samtidig behandling med irinotekan hade ingen effekt på farmakokinetiken för eribulin hos pediatrika patienter med refraktära/återkommande och recidiverande solida tumörer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eribulin var inte mutagent *in vitro* i test för bakteriell återmutation (Ames test). Eribulin var positivt i muslymfomtest och klastogent *in vivo* i mikrokärntest på råttor.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med eribulin.

Fertilitetsstudier har inte utförts med eribulin, men baserat på icke-kliniska fynd i studier med upprepade doser där testikeltoxicitet observerades hos både råttor (hypo cellularitet i sädespitelet med hypospermi/aspermi) och hundar, kan manlig fertilitet nedsättas av behandling med eribulin. I en studie av embryofetal utveckling på råttor bekräftades utvecklingstoxikologisk och teratogen potential av eribulin. Dräktiga råttor behandlades med eribulinmesilat motsvarande 0,009; 0,027; 0,088 och 0,133 mg/kg eribulin på gestationsdag 8, 10 och 12. En dosrelaterad ökning av antalet fetala resorptioner och minskad fostervikt observerades vid doser $\geq 0,088$ mg/kg och en ökad incidens av missbildningar (avsaknad av underkäke, tunga, magsäck och mjälte) registrerades vid dosen 0,133 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra, utspädd (för justering av pH-värdet)
Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnade injektionsflaskor

2 år.

Hållbarhet under användning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av en utspädd lösning i en spruta har påvisats i 24 timmar vid 25 °C och 96 timmar vid 2 till 8 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den utspädda lösningen har påvisats i 48 timmar vid 2 till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C om inte utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig glasflaska med halobutylgummipropp, en aluminiumförsegling och ett plast snäpplock innehållande 2 ml lösning.

Förpackningsstorlekarna är kartonger med 1 eller 6 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Eribulin är ett cytotoxiskt anticancermedel och, liksom med andra toxiska föreningar, ska försiktighet iakttas vid hantering. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas. Om lösningen kommer i kontakt med huden ska huden omedelbart tvättas grundligt med tvål och vatten. Om lösningen kommer i kontakt med slemhinnor ska slemhinnorna spolas ordentligt med vatten. Eribulin ska endast beredas och administreras av personal som är utbildad i hantering av cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera eribulin.

Eribulin kan spädas med aseptisk teknik i upp till 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Efter administrering rekommenderas det att den intravenösa infarten spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela dosen administreras. Det får inte blandas med andra läkemedel och ska inte spädas i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion.

Se anvisningarna som tillhandahålls av tillverkaren av enheten om en spike används för att administrera läkemedlet. Eribulin Stada-injektionsflaskor har en propp på 20 mm. Den valda enheten ska vara kompatibel med proppar för små injektionsflaskor. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41393

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.10.2023