

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eribulin Glenmark 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 injektiopullo sisältää eribuliinimesilaattia määrän, joka vastaa 0,88 mg eribuliinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 79 mg alkoholia (etanolia) per injektiopullo, mikä vastaa 40 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eribuliini on tarkoitettu niiden aikuispotilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta rintasyöpää ja joiden sairaus on edennyt sen jälkeen, kun he ovat saaneet pitkälle edenneeseen sairauteen vähintään yhden kemoterapiahoidon (ks. kohta 5.1). Edeltävään hoitoon on pitänyt kuulua jokin antrasykliini ja jokin taksaani joko adjuvanttihoitona tai metastaattisessa tilanteessa, paitsi silloin kun nämä hoidot eivät potilaalle sovi.

Eribuliini on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joiden liposarkooma ei ole poistettavissa 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

Eribuliini saa määrätä vain syöpälääkkeiden asianmukaiseen käyttöön pätevä lääkäri. Sen saa antaa vain asianmukaisesti pätevä terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Suosittelun eribuliiniannos käyttövalmiina liuksena on 1,23 mg/m², joka annetaan laskimoon 2–5 minuutin kestoisena antona kunkin 21 vuorokautta kestävästä hoitajakson päivinä 1 ja 8.

Huom.:

EU:ssa suositeltu annos tarkoittaa vaikuttavan aineen (eribuliinin) emästä. Potilaalle annettava yksilöllinen annos on laskettava käyttövalmiin liuksen vahvuuden 0,44 mg/ml eribuliinia ja annossuosituksen 1,23 mg/m² perusteella. Jäljempänä mainitut suositukset annoksen pienentämisestä on esitetty myös annettavana eribuliiniannoksena, joka perustuu käyttövalmiin liuksen vahvuuteen.

Keskeisissä tutkimuksissa, niitä vastaavissa julkaisuissa ja joillakin muilla alueilla, kuten Yhdysvalloissa ja Sveitsissä, suositeltu annos perustuu suolamuotoon (eribuliinimesilaatti).

Potilailla saattaa esiintyä pahoinvointia tai oksentelua. Pahoinvoinnin estohoitoa, esim. kortikosteroideja, pitää harkita.

Annnon viivästyttäminen hoidon aikana

Eribuliinin antoa tulee viivästyttää päivinä 1 tai 8 seuraavissa tapauksissa:

- absoluuttinen neutrofilien määrä (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- verihiutaleet $< 75 \times 10^9/l$
- gradus 3 tai 4 ei-hematologinen toksisuus.

Annoksen pienentäminen hoidon aikana

Annoksen pienentämiseen liittyvät suositukset uuden hoitokerran yhteydessä on esitetty seuraavassa taulukossa.

Annoksen pienentämistä koskevat suositukset

Haettavaikutus eribuliinin edellisen annon jälkeen	Suosittelut annos eribuliinia
Hematologinen:	
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ vähintään 7 vuorokauden ajan	0,97 mg/m ²
Neutropenia, jossa ANC $< 1 \times 10^9/l$ ja johon on komplikaationa liittynyt kuume tai infektio	
Trombosytopenia, jossa verihiutaleet $< 25 \times 10^9/l$	
Trombosytopenia, jossa verihiutaleet $< 50 \times 10^9/l$ ja joka on verenvuodon komplisoima tai vaatii verensiirtoa tai verihiutalesiirtoa	
Ei-hematologinen:	
Mikä tahansa gradus 3 tai 4 haettavaikutus edellisen hoitosyklin aikana	
Minkä tahansa edellä kuvatun hematologisen tai ei-hematologisen haettavaikutuksen uusiutumisen	
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

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka A) suositeltu eribuliiniannos on 0,97 mg/m², joka annetaan laskimoon 2–5 minuutin kestoisena antona kunkin 21 vuorokautta kestävä hoitjakson päivinä 1 ja 8. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka B) suositeltu eribuliiniannos on 0,62 mg/m², joka annetaan laskimoon 2–5 minuutin kestoisena antona kunkin 21 vuorokautta kestävä hoitjakson päivinä 1 ja 8. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) ei ole tutkittu, mutta jos eribuliinia käytetään näille potilaille, annosta on oletettavasti tarpeen pienentää enemmän.

Kirroosista aiheutuva maksan vajaatoiminta

Tätä potilasryhmää ei ole tutkittu. Edellä mainittuja annoksia voidaan käyttää lievää ja keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastaville, mutta huolellista seuranta suositellaan, sillä annosten muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Joidenkin keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma $< 50 \text{ ml/min}$) eribuliiniannostus saattaa olla lisääntynyt, ja heille annettavaa annosta voi olla tarpeen pienentää. Kaikkien munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta, ja turvallisuutta on seurattava (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää eribuliinia lapsille ja nuorille potilaille rintasyövän hoitoon. Ei ole asianmukaista käyttää eribuliinia pediatrisille potilaille pehmytkudossarkooman hoitoon (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Eribulin Glenmark annetaan laskimoon. Annos voidaan laimentaa korkeintaan 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Sitä ei saa laimentaa 5-prosenttiseen glukoosi-infusionesteeseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Ennen antoa on varmistettava hyvä perifeerinen laskimoyhteys tai avoin keskuslaskimoyhteys. Eribuliinimesilaatin ei ole osoitettu aiheuttavan rakkuloita tai ärsytystä. Mahdollinen ekstravasaatio tulee hoitaa oirenmukaisesti. Ks. sytostaattien käsittelyyn liittyvät oleelliset 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). Kaikilla potilailla pitää seurata täydellistä verenkuvaa ennen kutakin eribuliiniannosta. Eribuliinihoidon saa aloittaa vain potilaille, joilla absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutalemäärä on $> 100 \times 10^9/l$.

Kuumeista neutropeniaa esiintyi $< 5 \%$:lla eribuliinihoitoa saaneista potilaista. Potilaita, joilla on kuumeista neutropeniaa, vaikea-asteista neutropeniaa tai trombosytopeniaa, pitää hoitaa kohdassa 4.2. esitettyjen suositusten mukaisesti.

Potilailla, joiden alaniiniaminotransferaasi (ALAT)- tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvo oli yli kolminkertaisesti yli normaalin ylärajan (upper limit of normal, ULN), esiintyi yleisemmin asteen 4 neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa. Potilailla, joiden bilirubiinipitoisuus on $> 1,5 \times ULN$, esiintyy myös yleisemmin asteen 4 neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa, joskin tätä koskevat tiedot ovat suppeat.

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

Vaikea neutropenia voidaan hoitaa käyttämällä granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) 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 vaikea-asteista perifeeristä neurotoksisuutta, annosta tulee viivästyttää tai pienentää (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla oli vaikea-asteisempi kuin gradus 2 neuropatia, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Potilailla, joilla oli ennestään gradus 1 tai 2 neuropatia, ei uusien oireiden ilmaantumisen tai oireiden

pahenemisen todennäköisyys ollut suurempi kuin niillä, joilla ei tutkimukseen mukaan tullessaan ollut tätä sairautta.

QT-ajan piteneminen

Kontrolloimattomassa avoimessa 26 potilaan EKG-tutkimuksessa havaittiin eribuliinipitoisuudesta riippumattomasti QT-ajan pidentymistä päivänä 8, mutta QT-ajan pidentymistä ei havaittu päivänä 1. EKG-seuranta suositellaan, jos hoito aloitetaan potilaille, joilla on kongestiivista sydämen vajaatoimintaa tai bradyarytmiaa, joilla on QT-aikaa tunnetusti pidentävä samanaikainen lääkitys, kuten luokan Ia ja III rytmihäiriölääkkeet, tai joilla on elektrolyyttihäiriö. Hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagnesemia tulee korjata ennen eribuliinilääkityksen aloittamista, ja näitä elektrolyyttejä tulee seurata säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Eribuliinin käyttöä tulee välttää, jos potilaalla on synnyntäinen pitkä QT:n oireyhtymä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 79 mg alkoholia (etanolia) per injektiopullo, mikä vastaa 40 mg:aa/ml. Alkoholimäärä yhdessä injektiopullossa tätä lääkettä vastaa alle 2 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eribuliini eliminoituu pääasiallisesti (jopa 70-prosenttisesti) erittymällä sappeen. 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 oletettavasti esiinny CYP3A4:n estäjien ja indusoiden kanssa. Ketokonatsoli, joka on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin (Pgp) estäjä, ja rifampisiinilla, joka on CYP3A4:n indusoija, ei vaikuttanut eribuliinialtistukseen (AUC ja C_{max}).

Eribuliinin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

In vitro -tiedot osoittavat eribuliinin olevan heikko CYP3A4:n estäjä; CYP3A4 on tärkeä lääkkeitä metaboloiva entsyymi. *In vivo* -tietoja ei ole saatavissa. Varovaisuutta ja potilaan huolellista seuranta haittavaikutusten varalta suositellaan samanaikaisessa käytössä sellaisten lääkeaineiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen leveys ja jotka eliminoituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisen metabolian kautta (esim. alfentaniili, siklosporiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi, takrolimuusi).

Eribuliini ei oleellisia kliinisiä pitoisuuksina estä CYP-entsyymejä CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 tai 2E1.

Eribuliini ei oleellisia kliinisiä pitoisuuksina estänyt BCRP-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajaproteiinivälitteistä toimintaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 7 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miehiä kehoitetaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana, joten tehokasta ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta hoidon jälkeen.

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eribuliini/metaboliitit ihmisillä maitoon tai eläimillä nisämaitoon. Vastasyntyneeseen / imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, joten eribuliinia ei pidä käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Jos potilas suunnittelee lasten saamista eribuliinihoidon jälkeen, perinnöllisyysneuvontaa suositellaan. Rotalla ja koiralla on havaittu kivistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Miespotilaiden tulee ennen hoitoa hakeutua neuvontaan saadakseen sperman säilyttämiseen liittyviä ohjeita, sillä eribuliinihoito saattaa aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Eribuliini saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja heitehuimausta, joilla saattaa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Potilaita tulee neuvoa oleman ajamatta ajoneuvoa ja käyttämättä koneita, jos heillä on väsymystä tai heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu eribuliiniin liittyvä haittavaikutus on luuydinlama, joka ilmenee neutropeniana, leukopeniana, anemiana ja trombositopeniana sekä näihin liittyvinä infektioina. Myös aiemmin perifeerisen neuropatian ilmentymistä tai ennestään olevan perifeerisen neuropatian pahenemista on raportoitu. Raportoitu haittavaikutus on myös maha-suolikanavan toksisuus, joka ilmenee anoreksiana, pahoinvointina, oksenteluna, ripulina, ummetuksena ja suutulehduksena. Muita haittavaikutuksia ovat väsymys, hiustenlähtö, suurentuneet maksaentsyymi-arvot, sepsis ja muskuloskeletaalinen kipuoireyhtymä.

Haittavaikutustaulukko

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

Esiintyvyyssuokat määritellään 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 ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Jos graduksen 3 tai 4 haittavaikutuksia ilmaantui, mainitaan varsinainen kokonaisesiintyvyys sekä graduksen 3 tai 4 haittavaikutusten esiintyvyys.

Elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutukset - kaikki asteet			
	Hyvin yleinen (Esiintyvyys, %)	Yleinen (Esiintyvyys, %)	Melko harvinainen (Esiintyvyys, %)	Harvinainen tai tuntematon
Infektiot		Virtsatieinfektio (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumonia (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Suun kandidiaasi Suun herpesinfektio Ylähengitystieinfektio Nenän ja nielun tulehdus Riniitti Vyöruusu	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	
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 intra- vaskulaarinen koagulaatio ^b
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt 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 %)	Makuuainin häiriö Heitehuimaus (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hypestesia 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 %)	

Elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutukset - kaikki asteet			
	Hyvin yleinen (Esiintyvyys, %)	Yleinen (Esiintyvyys, %)	Melko harvinainen (Esiintyvyys, %)	Harvinainen tai tuntematon
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi (35,7 %) (G3/4: 1,1 %)d Ummetus (22,3 %) (G3/4: 0,7 %)d Ripuli (18,7 %) (G3/4: 0,8 %)d Oksentelu (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)d	Vatsakipu Suutulehdus (11,1 %) (G3/4: 1,0 %)d Suun kuivuminen Dyspepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %)d Ruokatorven refluksitauti Vatsan turvotus	Suuhaavauma Haimatulehdus	
Maksa ja sappi		Kohonnut aspartaattiamino- transferaasipitoisuus (7,7 %) (G3/4: 1,4 %)d Kohonnut alaniiniamino- transferaasipitoisuus (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)d Kohonnut gamma- glutamyyli transferaasi- pitoisuus (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)d Hyperbilirubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)d	Maksatoksisuus (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	Ihottuma (4,9 %) (G3/4: 0,1 %)d Kutina (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)d Kynsimuutos Yöhikoilu Kuiva iho Eryteema Liikahikoilu Käsi-jalkaoireyhtymä (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)d	Angioedeema	**Stevens- Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu ja lihaskipu (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Selkäkipu (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Raajakipu (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)d	Luukipu (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Lihasspasmit (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)d Luustolihaskipu Luustolihaskipu rintakehässä Lihasjeikkous		
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria	Hematuria Proteinuria Munuaisten vajaatoiminta	

Elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutukset - kaikki asteet			
	Hyvin yleinen (Esiintyvyys, %)	Yleinen (Esiintyvyys, %)	Melko harvinainen (Esiintyvyys, %)	Harvinainen tai tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus/ voimattomuus (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Kuumete (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Limakalvotulehdus (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Perifeerinen turvotus Kipu Vilunväreet Rintakipu Influenssan kaltainen sairaus		
Tutkimukset	Painonlasku (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Sisältää graduksen 5 tapaukset

^b Spontaaniraportoinnista

^c Sisältää preferred term -termit perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, polyneuropatia, parestesiat, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen sensomotorinen neuropatia ja demyelinoiva polyneuropatia

^d Ei graduksen 4 tapahtumia

* Harvinainen

** Esiintyvyys tuntematon

Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen rintasyöpää ja pehmytkudossarkoomaa sairastavissa potilasjoukoissa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

Todettu neutropenia oli korjautuvaa eikä se ollut kumulatiivista; keskimääräinen aika, jonka jälkeen pienin arvo oli mitattavissa, oli 13 vuorokautta ja keskimääräinen vaikeasta neutropeniasta (< 0,5 x 10⁹/l) toipumiseen kulunut aika oli 8 vuorokautta.

Eribuliinia EMBRACE-tutkimuksessa saaneista rintasyöpäpotilaista 13 %:lla neutrofiiliarvo oli < 0,5 x 10⁹/l pitempään kuin 7 vuorokautta.

Neutropeniaa raportoitiin hoidon aikaisena haittatapahtumana (TEAE) 151 potilaalla 404:stä (37,4 %, kaikki gradukset) sarkoomapopulaatiossa ja 902 potilaalla 1 559:stä (57,9 %, kaikki gradukset) rintasyöpäpopulaatiossa. Hoidon aikaisten haittatapahtumien ja neutrofiilien poikkeavien laboratoriolöydösten yhteen ryhmitelty esiintyvyys oli vastaavasti 307 potilaalla 404:stä (76,0 %) ja 1 314 potilaalla 1 559:stä (84,3 %). Hoidon keston mediaani 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 %).

Vaikea-asteista neutropeniaa voidaan hoitaa käyttämällä G-CSF:ää tai vastaavaa lääkärin harkinnan mukaan ja oleellisia ohjeistoja noudattamalla. Kahdessa faasin 3 rintasyöpätutkimuksessa 18 % (tutkimus 305) ja 13 % (tutkimus 301) eribuliinia saaneista potilaista 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

Disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota on raportoitu, ja tapaukset ovat tavallisesti 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 hoitosyklin 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 %:lle rintasyöpäpotilaista ja 3,5 %:lle sarkoomapotilaista. Kliinisissä tutkimuksissa neuropatiaa jo ennestään sairastaneilla potilailla oli yhtä suuri uusien tai pahentuneiden oireiden todennäköisyys kuin niillä, joilla ei ollut kyseistä sairautta tutkimukseen tullessaan.

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

Maksatoksisuus

Suurentuneita maksaentsyymipitoisuuksia eribuliinihoidon aloittamisen jälkeen on raportoitu joillakin potilailla riippumatta siitä, olivatko hoitoa edeltävä pitoisuus normaali vai ei. Useimmilla näistä potilaista pitoisuuden kohoaminen vaikutti tapahtuneen eribuliinihoidon aikaisessa vaiheessa, hoitosykleissä 1–2. Vaikka pitoisuuksien kohoamista pidetään useimmilla potilailla todennäköisenä merkinä maksan adaptaatiosta eribuliinihoitoon eikä merkinä merkittävästä maksatoksisuudesta, myös maksatoksisuutta on raportoitu.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Hoitoa suositeltuna eribuliiniannoksena saaneista 1 559 rintasyöpäpotilaasta 283 potilasta (18,2 %) oli iältään ≥ 65 vuotta. Eribuliinia saanee sarkoomapotilasjoukon 404 potilaasta 90 potilasta (22,3 %) oli iältään ≥ 65 vuotta. Eribuliinin turvallisuusprofiili iäkkäillä potilailla (iältään ≥ 65 vuotta) oli samankaltainen kuin < 65 vuoden ikäisillä lukuun ottamatta voimattomuutta/väsymystä, jonka esiintyvyys lisääntyi iän myötä. Iäkkäiden potilaiden annoksen säätämistä ei suositella.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, joiden ALAT- tai ASAT-arvo oli yli kolme kertaa yli normaalin ylärajan, graduksen 4 neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuus oli suurempi. Potilailla, joiden bilirubiinipitoisuus on yli 1,5 kertaa yli normaalin ylärajan, on myös suurempi graduksen 4 neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuus, joskin tiedot ovat suppeat (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2).

Pediatriset 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 pediatrisella potilaalla, jotka saivat eribuliinia enimmillään $1,58 \text{ mg/m}^2$ kunkin 21 vrk kestäväen hoitosyklin päivinä 1 ja 8 (tutkimukset 113 ja 223). Eribuliinin turvallisuutta arvioitiin myös yhdistelmähoidossa irinotekaanin kanssa 40 pediatrisella potilaalla, jotka saivat kussakin 21 vrk kestävässä hoitosyklissä eribuliinia $1,23 \text{ mg/m}^2$ päivinä 1 ja 8 ja irinotekaaania 20 tai 40 mg/m^2 21 vrk kestäväen hoitosyklin päivinä 1–5 tai 100 tai 125 mg/m^2 21 vrk kestäväen hoitosyklin päivinä 1 ja 8 (tutkimus 213).

Tutkimuksessa 113 (faasi 1) yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat vähentynyt veren valkosolumäärä, vähentynyt lymfosyyttimäärä, anemia ja vähentynyt neutrofiilimäärä.

Tutkimuksessa 213 (faasit 1 ja 2) yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat neutropenia (faasi 1) ja ripuli ja vähentynyt neutrofiilimäärä (faasi 2).

Tutkimuksessa 223 (faasi 2) yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat vähentynyt neutrofiilimäärä, anemia ja vähentynyt veren valkosolumäärä.

Eribuliinin turvallisuusprofiili oli näillä pediatrisilla 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) yliherkkyysoireyhtiö 3. vuorokautena ja (asteen 3) neutropenia 7. vuorokautena. Molemmat haittavaikutukset hävisivät tukihoidolla.

Eribuliiniyliannokselle ei tunneta vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata tarkoin. Yliannostuksen hoitoon pitää kuulua lääkärin tekemät elintoimintoja tukevat hoitotoimet kliinisten ilmenemismuotojen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XX41

Eribuliinimesilaatti on mikrotubulusdynamikan estäjä ja se kuuluu syöpälääkkeiden halikondriinien luokkaan. Rakenteeltaan se on yksinkertaistettu halikondriini B:n synteettinen analogi; halikondriini B 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 mitosisalpaamisen jälkeen apoptoottiseen solukuolemaan.

Kliininen teho

Rintasyöpä

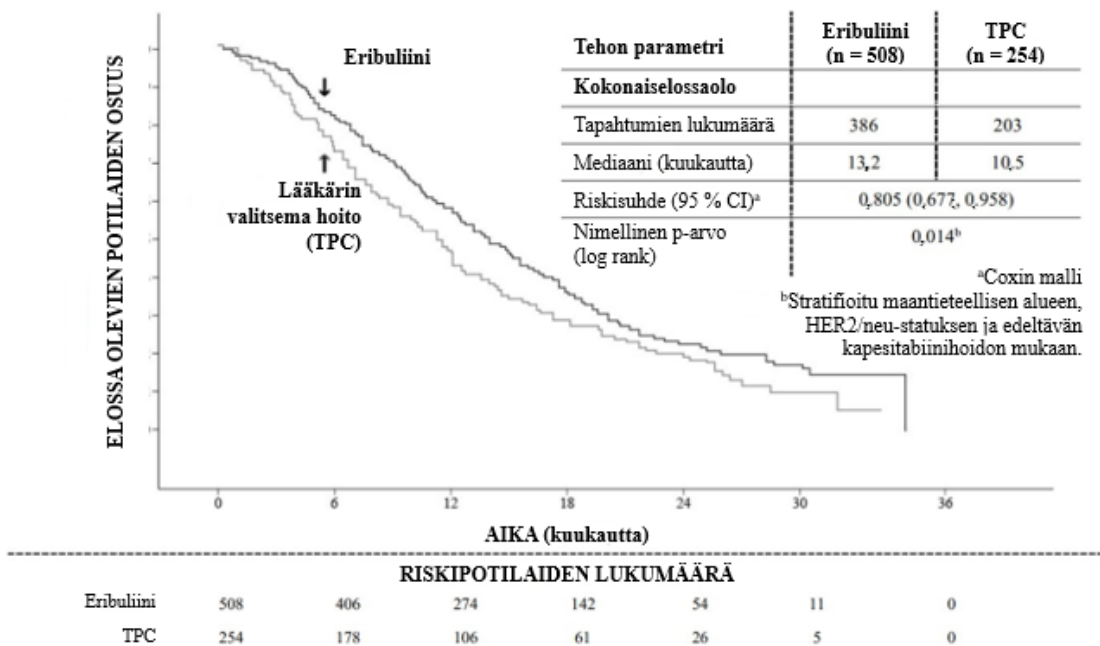
Eribuliinin tehoa rintasyövän hoidossa tukee ensisijaisesti kaksi satunnaistettua faasin 3 vertailututkimusta.

Keskeiseen faasin 3 EMBRACE-tutkimukseen (tutkimus 305) osallistuneilla 762 potilaalla oli paikallisesti uusiutunut tai metastasoitunut rintasyöpä, ja he olivat aikaisemmin saaneet vähintään kaksi ja enintään viisi kemoterapiahoitajaksoa, antrasykliini ja taksaani mukaan lukien (elleivät ne olleet vasta-aiheisia). Potilaiden sairauden oli täytynyt edetä 6 kuukauden kuluessa viimeisimmästä kemoterapiahoitajaksosta. 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 eribuliinia tai lääkärin valitsemaa hoitoa (TPC). Lääkärin valitsemista hoidoista 97 % oli kemoterapiaa (26 % vinorelbiinia, 18 % gemitabiinia, 18 % kapesitabiinia, 16 % taksaania, 9 % antrasykliinia, 10 % muuta kemoterapiahoitoa) ja 3 % hormonihoidoa.

Tutkimus saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, sillä kokonaiselossaolon tulos oli eribuliiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lääkärin valitsemaa hoitoa saaneiden ryhmässä (TPC) aikapisteessä, jossa oli 55 % tapahtumista.

Tämä tulos vahvistettiin päivitetyllä kokonaiselossaoloanalyysillä, joka tehtiin aikapisteessä, jossa oli 77 % tapahtumista.

Tutkimus 305 – Päivitetty kokonaiselossaolo (ITT-potilasjoukko)



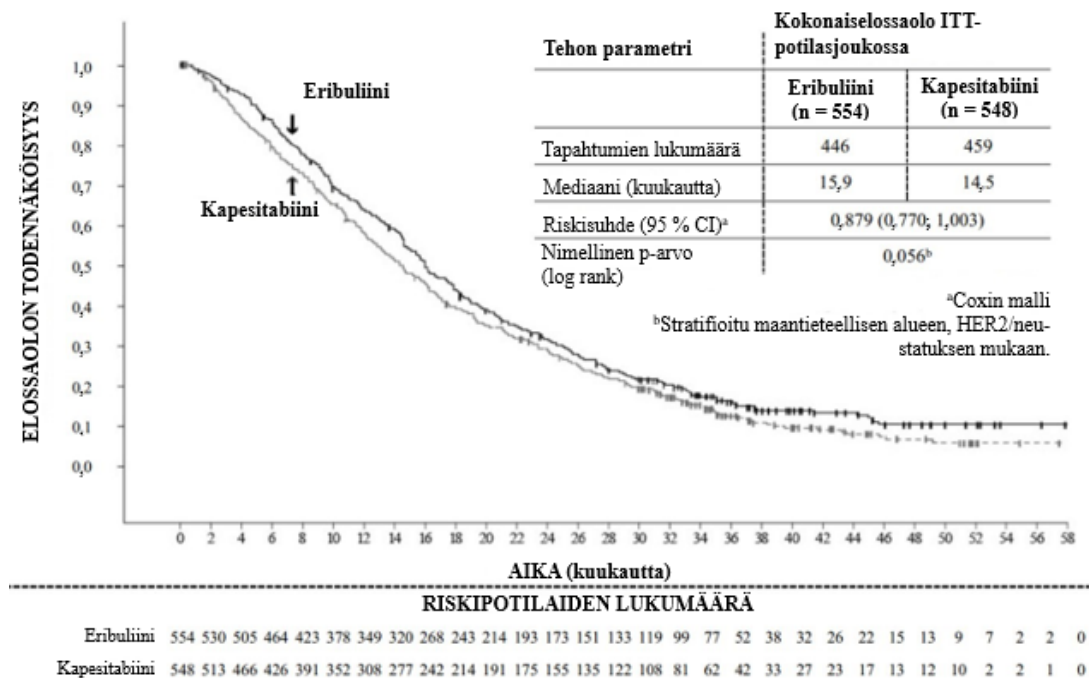
Riippumattoman arvioon mukaan eribuliinin etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 3,7 kuukautta verrattuna TPC-ryhmän 2,2 kuukauteen (riskisuhde 0,865, 95 % CI: 0,714; 1,048, p = 0,137). Potilailla, jotka olivat arvioitavissa, objektiivisen vasteen osuus RECIST-kriteereillä mitattuna oli riippumattoman arvioon mukaan eribuliiniryhmässä 12,2 % (95 % CI: 9,4 %; 15,5 %) ja TPC-ryhmässä 4,7 % (95 % CI: 2,3 %; 8,4 %).

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

Positiivinen vaikutus kokonaiselossaoloon todettiin sekä aiemmin kapesitabiinia saamattomissa että kapesitabiinia aiemmin hoitona saaneissa potilasryhmissä. Päivitetyn kokonaiselossaolon analyysi osoittaa elossaolon olevan parempi eribuliiniryhmässä verrattuna TPC-ryhmään sekä kapesitabiinia aiemmin hoitona saaneiden ryhmässä, jossa riskisuhde oli 0,787 (95 % CI: 0,645; 0,961), että kapesitabiinia aiemmin 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 edennyt tai metastasoitunut. Tutkimuksessa selvitettiin eribuliinimonoterapian tehoa kapesitabiinimonoterapiaan verrattuna siten, että kokonaiselossaolo ja etenemisvapaa elossaolo olivat molemmat ensisijaisia päätetapahtumia. Potilaat olivat aiemmin saaneet enintään kolme kemoterapiahoitojaksoa, antrasykliini ja taksaani mukaan lukien, ja enintään kahta pitkälle edenneeseen sairauteen. Potilaista 20,0 % ei ollut saanut yhtään kemoterapiahoitojaksoa metastasoituneeseen rintasyöpään, kun taas 52,0 % oli saanut yhden ja 27,2 % kaksi. Potilaiden HER2-statuset olivat: 15,3 % positiivisia, 68,5 % negatiivisia ja 16,2 % tuntemattomia. Potilaista 25,8 % oli kolmoisnegatiivisia.

Tutkimus 301 - Kokonaiselossaolo (ITT-potilasjoukko)



Riippumattoman arvion mukainen etenemisvapaa elossaolo oli eribuliinin ja kapesitabiinin yhteydessä samankaltainen; mediaanit olivat 4,1 kuukautta vs. 4,2 kuukautta (riskisuhde 1,08; [95 % CI: 0,932; 1,250]). Riippumattoman arvion mukaan myös objektiivisen vasteen osuus oli eribuliinin ja kapesitabiinin yhteydessä samankaltainen; 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-potilasjoukko)			
	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-potilasjoukko)			
	HER2-negatiivinen		HER2-positiivinen	
	Eribuliini (n = 375)	Kapesitabiini (n = 380)	Eribuliini (n = 86)	Kapesitabiini (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 pehmytkudossarkooma, jonka alatyyppejä olivat joko leiomyosarkooma tai liposarkooma.

Potilaat olivat aiemmin saaneet vähintään kahta kemoterapiahoitoa, joista toisen piti olla antrasykliini (ellei vasta-aiheinen).

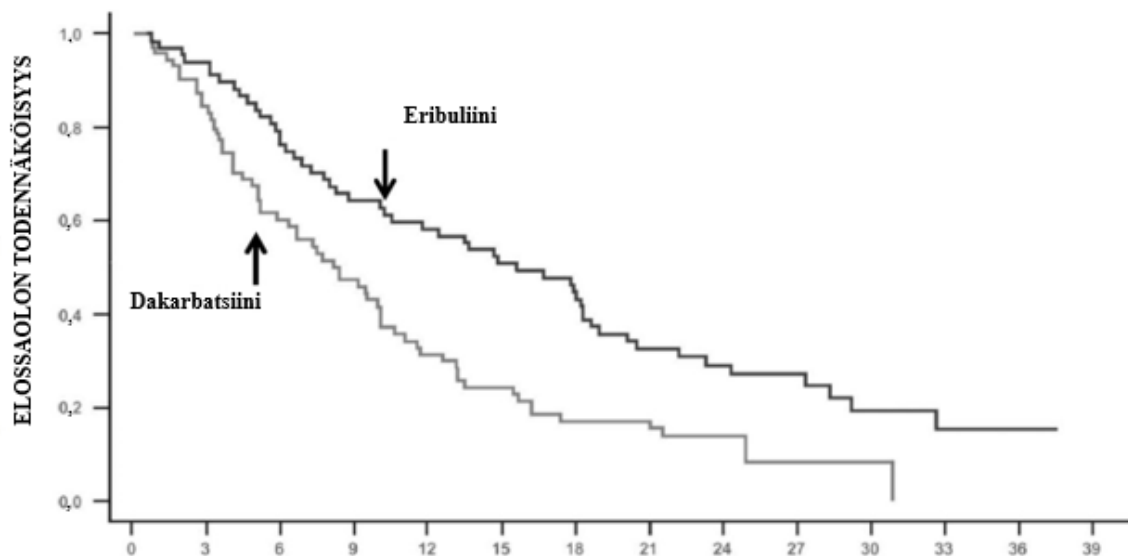
Potilaiden sairauden oli täytynyt edetä 6 kuukauden kuluessa viimeisimmästä kemoterapiahoitosta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 1,23 mg/m² eribuliinia 21 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1 ja 8 tai 850 mg/m², 1 000 mg/m² tai 1 200 mg/m² dakarbatsiinia 21 vuorokauden välein (tutkija määrittäi annoksen ennen satunnaistamista).

Tutkimuksen 309 eribuliinihaaraan satunnaistetuilla potilailla havaittiin tilastollisesti merkitsevä kokonaiselossaolon piteneminen verrokkahaaraan nähden, mikä tarkoitti elossaolon mediaanin 2 kuukauden pitenemistä (13,5 kuukautta eribuliinia saaneilla ja 11,5 kuukautta dakarbatsiinia saaneilla potilailla). Tutkimuksen kokonaispotilasjoukossa elossaolossa ilman taudin etenemistä ja kokonaisvasteosuudessa ei havaittu merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä.

Ennalta suunniteltujen kokonaiselossaoloa ja elossaoloa ilman taudin etenemistä koskevien alaryhmäanalyysien perusteella eribuliinin hoitovaikutukset rajoittuivat potilaisiin, joilla oli liposarkooma (dedifferentioitunut 45 %, myksoidinen/pyörösoluinen 37 % ja pleomorfinen 18 % tutkimuksessa 309). Eribuliinin ja dakarbatsiinin välillä ei havaittu tehossa eroa pitkälle edennyttä tai metastasoitunutta leiomyosarkoomaa sairastavilla potilailla.

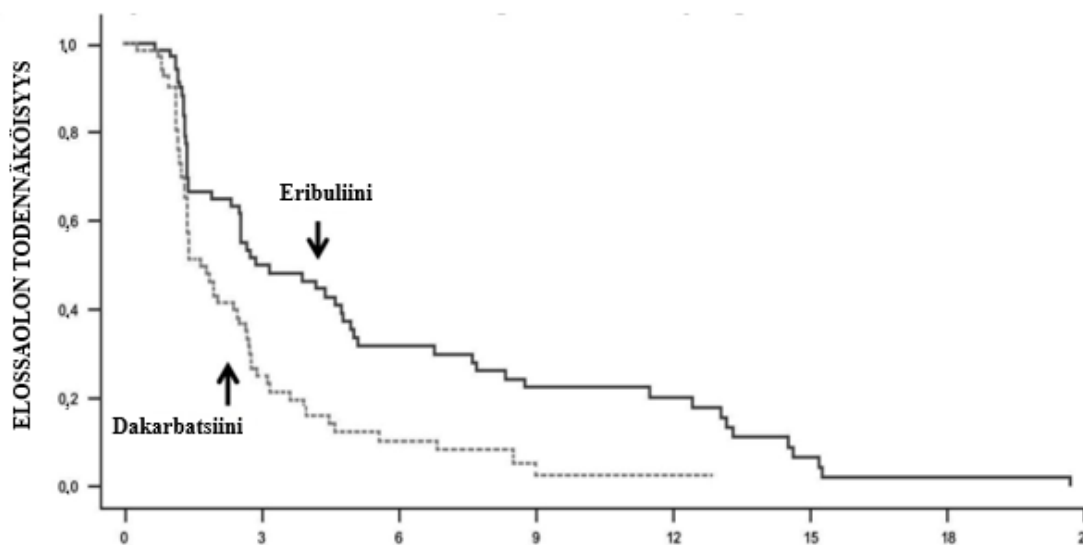
	Tutkimus 309 Liposarkoomaa sairastavien alaryhmä		Tutkimus 309 Leiomyosarkoomaa sairastavien alaryhmä		Tutkimus 309 ITT-potilasjoukko	
	Eribuliini (n = 71)	Dakarbatsiini (n = 72)	Eribuliini (n = 157)	Dakarbatsiini (n = 152)	Eribuliini (n = 228)	Dakarbatsiini (n = 224)
Kokonaiselossaolo						
Tapahtumien 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	
Elosaolo 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													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
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 etenemistä liposarkoomaa sairastavien alaryhmässä



	RISKIPOTILAIDEN LUKUMÄÄRÄ							
	0	3	6	9	12	15	18	21
Eribuliini	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbatsiini	72	15	5	2	1	0	0	0

Pediatriset potilaat

Rintasyöpä

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

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

Tutkimus 213 oli faasin 1/2 avoin monikeskustutkimus: faasissa 1 arvioitiin eribuliinin turvallisuutta ja tehoa yhdistelmänä irinotekaanihydrokloridin kanssa pediatriisilla potilailla, joilla oli uusiutuneita tai hoitoon vastaamattomia kiinteitä kasvaimia ja lymfoomia, pois lukien keskushermoston kasvaimet; faasissa 2 arvioitiin yhdistelmähoidon tehoa pediatriisilla potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton rabdomyosarkooma, jokin muu pehmytkudossarkooma kuin rabdomyosarkooma tai Ewingin sarkooma. Tähän tutkimukseen otettuja ja hoitoa saaneita pediatriisia potilaita oli yhteensä 40. Faasiin 1 otettuja ja hoitoa saaneita pediatriisia potilaita (4–17-vuotiaita) oli 13. RP2D-annokseksi määritettiin kussakin 21 vrk kestävässä hoitosyklissä 1,23 mg/m² eribuliinia päivinä 1 ja 8 sekä 40 mg/m² irinotekaanihydrokloridia 21 vrk kestävä hoitosyklin päivinä 1–5. Faasiin 2 otettiin 27 pediatriista potilasta (4–17-vuotiaita), joita hoidettiin RP2D-annoksella. Kolmella potilaalla varmistettiin osittainen vaste (1 potilaalla kussakin rabdomyosarkooman, jonkin muun pehmytkudossarkooman kuin rabdomyosarkooman tai Ewingin sarkooman histologisessa kohortissa). Objektivisen vasteen osuus oli 11,1 %.

Näissä kolmessa pediatriisessa tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuutta koskevia signaaleja (ks. kohta 4.8), mutta potilasryhmien pienen koon vuoksi mitään varmoja päätelmiä ei voida tehdä.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Eribuliinin farmakokinetikalle luonteenomaista on nopea jakautumisvaihe, jota seuraa pitkittynyt eliminaatiovaihe, jolloin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia. Eribuliinilla on suuri jakautumistilavuus (vaihteluväli keskimäärin 43–114 l/m²).

Eribuliini sitoutuu plasman proteiineihin heikosti. Ihmisen plasmassa eribuliinin (100–1000 ng/ml) sitoutuminen plasman proteiineihin vaihteli 49 %:n ja 65 %:n välillä.

Biotransformaatio

Kun potilaille oli annettu ¹⁴C-eribuliinia, muuttumaton eribuliini oli plasmassa oleva pääasiallinen muoto. Metaboliittipitoisuudet olivat < 0,6 % kanta-aineesta, mikä osoittaa, että eribuliinilla ei ole merkittäviä ihmisessä esiintyviä metaboliitteja.

Eliminaatio

Eribuliinin puhdistuma on vähäistä (vaihteluväli keskimäärin 1,16–2,42 l/h/m²). Eribuliinin ei havaita kumuloituvan merkittävästi viikoittaisen annon yhteydessä. Farmakokineettiset ominaisuudet eivät ole annoksesta tai ajasta riippuvaisia eribuliiniannoksilla 0,22–3,53 mg/m².

Eribuliini eliminoituu pääasiallisesti erittymällä sappeen. Eritymiseen liittyvää kuljettajaproteiinia ei tällä hetkellä tunneta. Prekliiniset *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että Pgp toimii eribuliinin kuljettajana. On kuitenkin osoitettu, että eribuliini ei kliinisesti olennaisina pitoisuuksina ole Pgp:n estäjä *in vitro*. Lisäksi ketokonatsolin (Pgp:n estäjä) samanaikainen anto *in vivo* ei vaikuta eribuliinialtistukseen (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 ulosteisiin ja 9 % virtsaan, mikä osoittaa, ettei munuaispuhdistuma ole eribuliinin merkittävä eliminaatioreitti.

Muuttumaton eribuliini käsitti suurimman osan ulosteessa ja virtsassa havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa arvioitiin eribuliinin farmakokinetiikkaa potilailla, jotka sairastivat maksametastaaseista johtuvaa lievää (Child–Pugh A; n = 7) ja keskivaikeaa (Child–Pugh B; n = 4) maksan vajaatoimintaa. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla eribuliinialtistus suureni 1,8-kertaiseksi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 3-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaali (n = 6). Eribuliinin anto annoksena 0,97 mg/m² potilaille, jotka sairastivat lievää maksan vajaatoimintaa, ja annoksena 0,62 mg/m² potilaille, jotka sairastivat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, sai aikaan hieman suuremman altistuksen kuin annos 1,23 mg/m² potilaille, joilla maksan toiminta oli normaali. Eribuliinia ei tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) sairastavilla potilailla. Kirroosin aiheuttamaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimusta. Ks. annossuositus kohdasta 4.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Joillakin keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla todettiin lisääntynyt eribuliinialtistus, joskin yksilöiden välinen vaihtelu oli suurta. Eribuliinin farmakokinetiikkaa arvioitiin faasin I tutkimuksessa potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min, n = 6) tai joilla oli keskivaikea (30–50 ml/min, n = 7) tai vaikea (15 – < 30 ml/min, n = 6) munuaisten vajaatoiminta. Kreatiniinipuhdistuma arvioitiin käyttämällä Cockcroft–Gaultin kaavaa. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annoksen suhteen normalisoidun AUC_(0–inf):n havaittiin olevan 1,5 kertaa suurempi (90 % CI: 0,9–2,5). Ks. hoitosuositukset 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 pediatrisilla potilailla verrannollinen niihin aikuisiin potilaisiin nähden, joilla oli pehmytkudossarkooma tai muun tyyppinen kasvain. Pediatristen potilaiden eribuliinialtistus oli samankaltainen kuin aikuispotilailla. Samanaikaisesti annettu irinotekaani ei vaikuttanut eribuliinin farmakokinetiikkaan pediatrisilla potilailla, joilla oli hoitoon vastaamattomia tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Eribuliinilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Eribuliinilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimusta, mutta toistuvaa altistusta koskeneissa tutkimuksissa, joissa havaittiin kivestoksisuutta sekä rotilla (siemennestettä muodostavan epiteelin solujen niukkuus, johon liittyy hypospermiaa/aspermiaa) että koirilla havaittujen prekliinisten löydösten perusteella eribuliinihoito saattaa vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Rotalla tehty alkion ja sikiön kehitystä koskeva tutkimus vahvisti eribuliinin olevan kehitystoksinen ja teratogeeninen. Tiineille rotille annettiin eribuliinimesilaattia määrä, joka vastasi 0,009, 0,027, 0,088 ja 0,133 mg:aa/kg eribuliinia gestaatiopäivinä 8, 10 ja 12. Annokseen liittyvää resorptioiden määrän lisääntymistä ja sikiöiden painonlaskua havaittiin annoksilla $\geq 0,088$ mg/kg ja epämuodostumien (alaleuan, kielen, mahalaukun tai pernan puuttumisen) lisääntymistä havaittiin annoksella 0,133 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

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 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot

2 vuotta.

Käytönaikainen kesto aika

Ruiskussa olevan laimentamattoman liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:ssa ja 96 tuntia 2–8 °C:ssa.

Laimennetun liuoksen (0,018–0,18 mg/ml eribuliinia 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridiliuoksessa) käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 48 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

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 halobutyylilikumitulppa, alumiinisinetti ja muovinen irti napsautettava (flip-off) korkki ja joka sisältää 2 ml liuosta.

Pakkauskoot ovat 1 tai 6 injektiopullon kartonkipakkaukset. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Eribuliini on sytotoksinen syöpälääke, ja muiden toksisten yhdisteiden lailla sen käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatetuksen käyttämistä suositellaan. Jos iho joutuu kosketuksiin liuoksen kanssa, se on pestävä välittömästi huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos liuosta joutuu kosketuksiin limakalvojen kanssa, limakalvot tulee huuhdella huolellisesti vedellä. Eribulin Glenmark -valmisteen saa valmistaa ja antaa vain henkilökunta, joka on saanut asianmukaisen koulutuksen sytotoksisten aineiden käsittelyyn. Raskaana oleva henkilökunta ei saa käsitellä eribuliinia.

Eribuliini voidaan laimentaa aseptista tekniikkaa noudattaen korkeintaan 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Annon jälkeen on suositeltavaa huuhdella laskimoletku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä sen varmistamiseksi, että koko annos tulee annetuksi. Valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä sitä saa laimentaa 5-prosenttiseen glukoosi-infuusionesteeseen.

Jos käytät valmisteen annossa piikkiä, noudata laitevalmistajan ohjeita. Eribulin Glenmark 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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41648

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä;

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eribulin Glenmark 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

Detta läkemedel innehåller 79 mg alkohol (etanol) i varje injektionsflaska motsvarande 40 mg/ml.

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 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 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 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 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	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 $< 1 \times 10^9/l$ neutropenisom 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 att 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 för barn och ungdomar för indikationen bröstcancer. Det finns ingen relevant användning av eribulin för den pediatrika populationen för indikationen mjukdelssarkom (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Eribulin 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 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) $> 3 \times$ 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 $> 1,5 \times$ 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, oblandad 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-behandling påbörjas och dessa elektrolyter bör övervakas regelbundet under behandling. Eribulin bör undvikas hos patienter med medfött långt QT-syndrom.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 79 mg alkohol (etanol) per injektionsflaska motsvarande 40 mg/ml. Mängden i varje injektionsflaska av detta läkemedel motsvarar mindre än 2 ml öl eller 1 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

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, pimozid, 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

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektivt preventivmedel under och i minst 7 månader efter behandlingen. Män ska rådas att inte skaffa barn under behandlingen och måste använda effektivt preventivmedel under och i minst 4 månader efter behandlingen.

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.

Amning

Det är okänt om eribulin/metaboliter utsöndras i bröstmjölk 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

Genetisk konsultation rekommenderas om en patient avser att skaffa barn efter behandling med eribulin.

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 utmattning, 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

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 %) Hypomagneseми (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydrering (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hyperglykemi Hypofosfatemi Hypokalcemi		

Psykiska störningar		Insomni Depression		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Huvudvärk (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeusi Yrsel (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		Blodvallning 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 lunjsjukdom (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 gammaglutamyl- transferas (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 erytrodysestesi (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angiödem	**Stevens- Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys ^b

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi och myalgi (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Ryggsmärta (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Smärta i extremiteter (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)d	Skelettsmärta (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Muskelkramper (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)d Muskuloskeletal smärta Muskuloskeletal bröstsmärta Muskulär svaghet		
Njurar och urinvägar		Dysuri	Haematuri 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 ($< 0,5 \times 10^9/l$) var 8 dagar. Antal neutrofiler $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 eribulin-behandlade patienter fick G-CSF i de två fas 3-bröstcancerstudierna (studie 305 respektive 301). I fas 3-sarkomstudien (studie 309) fick 26 % av de eribulin-behandlade 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 sarkom-patienterna 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 öknings 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 eribulin-behandlingen 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 $> 3 \times$ ULN hade en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni av grad 4. Även om det bara finns begränsade uppgifter har patienter med bilirubin $> 1,5 \times$ 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 godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

I Finland:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 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

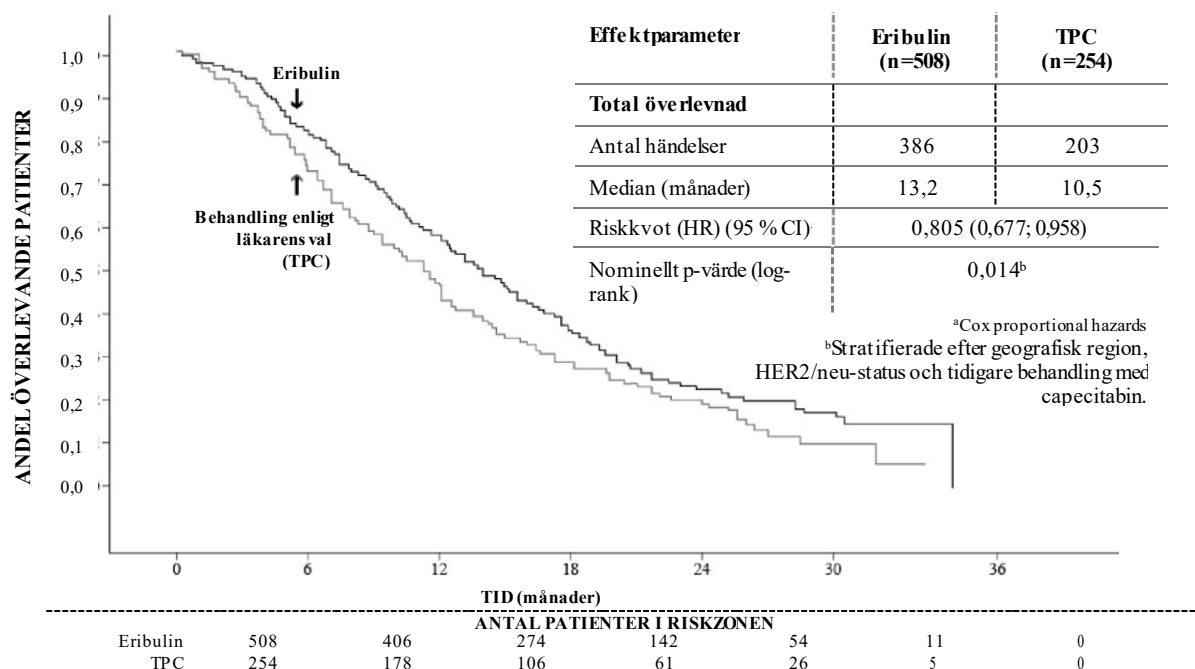
Effekten av eribulin vid bröstcancer stöds primärt av två randomiserade, komparativa fas 3-studier. De 762 patienterna i den pivotala fas 3-studien EMBRACE (studie 305) hade lokalt återkommande eller metastaserande bröstcancer och hade tidigare fått åtminstone två och maximalt fem kemoterapiregimer, 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 % antracyclin 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.

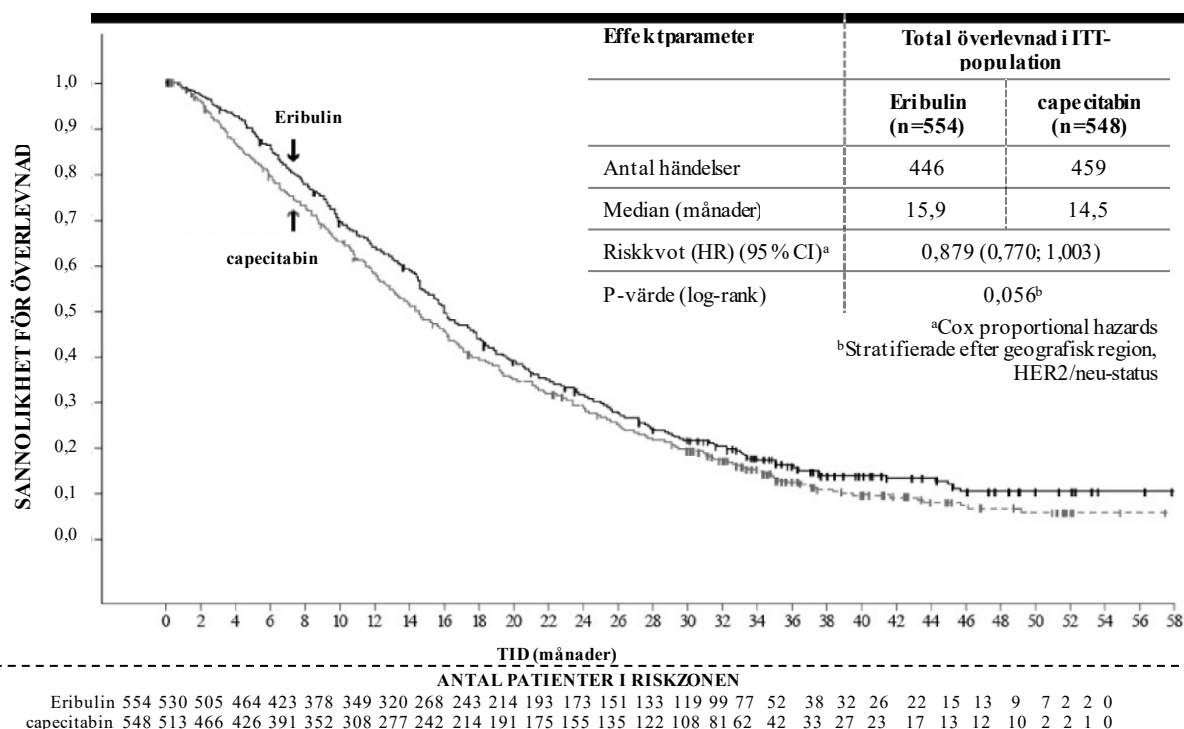
Den positiva effekten på total överlevnad sågs i både de taxanrefraktära och de icke taxanrefraktära patientgrupperna. I den uppdaterade analysen av total överlevnad var riskkvoten för eribulin jämfört med TPC 0,90 (95 % CI: 0,71; 1,14) till fördel för eribulin för taxanrefraktära patienter och 0,73 (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 antracyclin- 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
Risikovot (HR) (95 % CI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
p-value (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
Risikovot (HR) (95 % CI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
p-value (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 antracyklin (såvida inte detta var kontraindicerat).

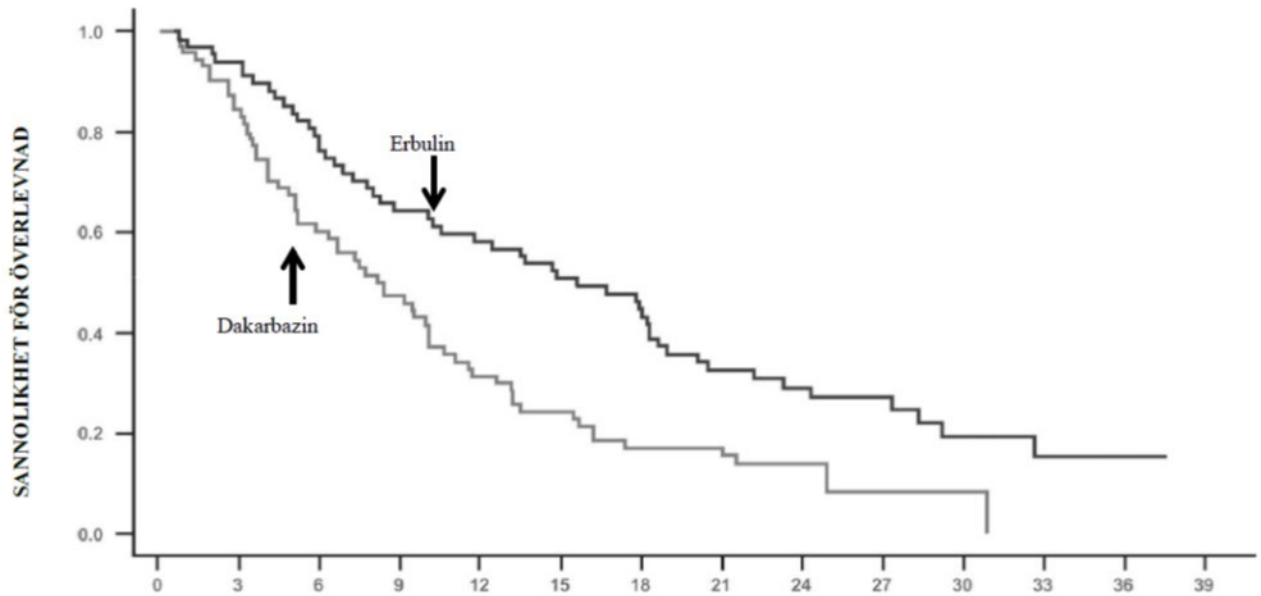
Patienterna måste ha progredierat inom 6 månader efter sin sista kemoterapiregim. De randomiserades 1:1 till att få antingen eribulin 1,23 mg/m² på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel eller dakarbazin 850 mg/m², 1000 mg/m² eller 1200 mg/m² (dosen bestämdes av prövaren före randomisering), med 21 dagars mellanrum.

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.

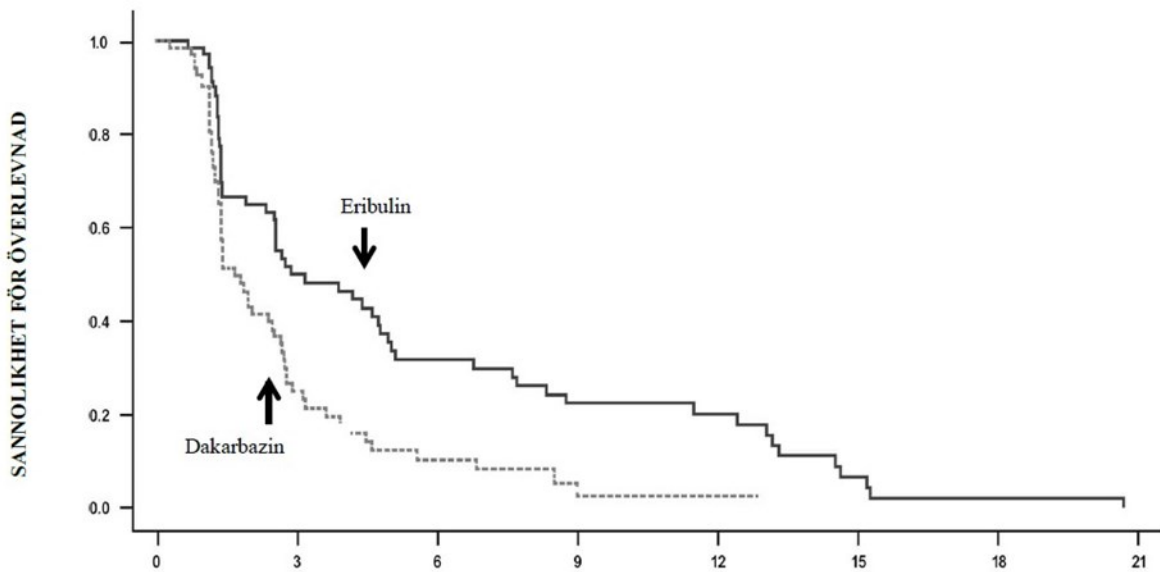
	Studie 309 Liposarkom-subgrupp		Studie 309 Leiomyosarkom-subgrupp		Studie 309 ITT-population	
	Eribulin (n = 71)	Dakarbazin (n = 72)	Eribulin (n = 157)	Dakarbazin (n = 152)	Eribulin (n = 228)	Dakarbazin (n = 224)
Total överlevnad						
Antal händelser	52	63	124	118	176	181
Median, månader	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Risikovot (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
Risikovot (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 liposarkomsgruppen



	TID (månader)													
	ANTAL PATIENTER I RISKZONEN:													
Eribulin	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazin	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Studie 309 – Progressionsfri överlevnad i liposarkomsgruppen



	TID (månader)							
	ANTAL PATIENTER I RISKZONEN:							
Eribulin	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0

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 (100-1000 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 (hypocellularitet i sädesepitelet 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 (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

Oöppnade injektionsflaskor

2 år

Hållbarhet under användning

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

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av utspädd lösning (0,018 mg/ml till 0,18 mg/ml eribulin i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)) har påvisats i upp till 48 timmar vid 2°C–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.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska av glas (typ I) med halobutylgummipropp, aluminiumförsegling och ett snäpplock av plast innehållande 2 ml lösning.

Förpackningsstorlekar 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 5 % glukoslösning för infusion.

Se anvisningarna som tillhandahålls av tillverkaren av enheten om en spike används för att administrera läkemedlet. Eribulin Glenmark-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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41648

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.11.2023