

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eribulin EVER Pharma, 0,44 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mL zawiera erybuliny mezylan w ilości odpowiadającej 0,44 mg erybuliny.

Każda fiolka z 2 mL roztworu zawiera erybuliny mezylan w ilości odpowiadającej 0,88 mg erybuliny.

Każda fiolka z 3 mL roztworu zawiera erybuliny mezylan w ilości odpowiadającej 1,32 mg erybuliny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 39,5 mg etanolu.

Każda fiolka z 2 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 79 mg etanolu.

Każda fiolka z 3 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 118,5 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Klarowny, bezbarwny roztwór wodny, praktycznie bez widocznych cząstek stałych.

pH = 6,0-9,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Eribulin EVER Pharma jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej jednego cyklu chemioterapii w zaawansowanej postaci choroby (patrz punkt 5.1).

Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów w terapii adjuwantowej lub w leczeniu przerzutowej choroby nowotworowej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.

Produkt leczniczy Eribulin EVER Pharma jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym tłuszczakomięsakiem, którzy otrzymali uprzednio terapię zawierającą antracyklinę (chyba, że była przeciwwskazana) w leczeniu choroby zaawansowanej lub dającej przerzuty (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Eribulin EVER Pharma powinien być przepisywany wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w odpowiednim stosowaniu terapii przeciwnowotworowej. Powinien być podawany wyłącznie przez odpowiednio wykwalifikowany fachowy personel medyczny.

Dawkowanie

Zalecana dawka erybuliny w postaci gotowego do użycia roztworu wynosi 1,23 mg/m² pc., którą należy podać dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Uwaga

Zalecana w UE dawka odnosi się do części zasadowej substancji czynnej (erybuliny). Wyliczenie indywidualnej dawki, jaką należy podać pacjentowi, należy przeprowadzić w oparciu o moc gotowego do użycia roztworu zawierającego 0,44 mg/mL erybuliny oraz zalecaną dawkę wynoszącą 1,23 mg/m² pc. Przedstawione poniżej zalecenia, dotyczące zmniejszania dawki, są również podane jako dawka erybuliny, którą należy podać w oparciu o moc gotowego do użycia roztworu.

W głównych badaniach, odpowiadających im publikacjach oraz w niektórych innych regionach np. w Stanach Zjednoczonych i Szwajcarii, zalecana dawka wyrażona jest w oparciu o formę soli (erybuliny mezylan).

U pacjentów mogą wystąpić nudności i wymioty. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków przeciwwymiotnych, w tym kortykosteroidów.

Opóźnienia podania dawki w trakcie leczenia

W poniższych przypadkach podanie produktu leczniczego Eribulin EVER Pharma należy wstrzymać w 1. i 8. dniu:

- całkowita liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/L$
- płytki krwi $<75 \times 10^9/L$
- toksyczność niehematologiczna 3. lub 4. stopnia.

Zmniejszenie dawki w trakcie leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki w trakcie leczenia.

Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki

Działanie niepożądane, które wystąpiło po poprzednim podaniu produktu leczniczego Eribulin EVER Pharma	Zalecana dawka erybuliny
Hematologiczne:	
Bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>Absolute neutrophil count</i> , ANC) $<0,5 \times 10^9/L$ trwająca dłużej niż 7 dni	0,97 mg/m ² pc.
ANC $<1 \times 10^9/L$, z gorączką lub zakażeniem	
Trombocytopenia z liczbą płytek krwi $<25 \times 10^9/l$	
Trombocytopenia z liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ z krwotokiem lub wymagająca transfuzji krwi lub płytek krwi	
Niehematologiczne:	
Jakakolwiek reakcja 3. lub 4. stopnia w poprzednim cyklu	
Nawrót któregokolwiek z wymienionych wyżej działań niepożądanych - hematologicznych lub niehematologicznych	
Pomimo zmniejszenia dawki do 0,97 mg/m ² pc.	0,62 mg/m ² pc.
Pomimo zmniejszenia dawki do 0,62 mg/m ² pc.	Rozważyć przerwanie leczenia

Dawki erybuliny nie należy ponownie zwiększać po jej zmniejszeniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby spowodowane przerzutami

Zalecana dawka erybuliny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) wynosi 0,97 mg/m² pc. podana dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka erybuliny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh) wynosi 0,62 mg/m² pc. podana dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania erybuliny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), należy się jednak spodziewać, że w przypadku stosowania erybuliny u takich pacjentów konieczne jest większe zmniejszenie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby spowodowane marskością wątroby

Nie przeprowadzono badań w tej grupie pacjentów. Dawki wymienione powyżej mogą być stosowane w łagodnym i umiarkowanym zaburzeniu czynności, zaleca się jednak ścisłą kontrolę, ponieważ może zaistnieć konieczność ponownego dostosowania dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U niektórych pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 mL/min) może wystąpić zwiększenie ekspozycji na erybulinę i może być wymagane zmniejszenie dawki. U wszystkich pacjentów z zaburzeniami nerek zaleca się ostrożność i ścisłą kontrolę (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dostosowania dawkowania w zależności od wieku pacjenta (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Eribulin EVER Pharma u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu: rak piersi.

Stosowanie produktu leczniczego Eribulin EVER Pharma u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu: mięsak tkanek miękkich (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Eribulin EVER Pharma jest przeznaczony do podawania dożylnego. Dawkę można rozcieńczyć w objętości do 100 mL roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%). Nie należy rozcieńczać w 5% roztworze glukozy do wlewów. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Przed podaniem produktu leczniczego należy upewnić się, czy jest odpowiedni obwodowy dostęp żylny lub drożny centralny dostęp żylny. Nie ma dowodów na powodowanie pęcherzy lub działanie drażniące erybuliny mezylanu. W przypadku wynaczynienia należy prowadzić leczenie objawowe. Informacje dotyczące obchodzenia się z produktami leczniczymi cytotoksycznymi, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Karmienie piersią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hematologia

Mielosupresja jest zależna od dawki i początkowo przejawia się jako neutropenia (punkt 4.8). U wszystkich pacjentów, przed podaniem każdej dawki erybuliny, należy kontrolować morfologię krwi. Leczenie erybuliną można rozpocząć jedynie u pacjentów z bezwzględną liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oraz liczbą płytek krwi $>100 \times 10^9/L$.

Gorączka neutropeniczna wystąpiła u $<5\%$ pacjentów leczonych erybuliną. Pacjenci, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, ciężka neutropenia lub trombocytopenia powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

U pacjentów z aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >3 x górnej granicy normy (GGN) częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna. Chociaż dane są ograniczone, również u pacjentów ze stężeniem bilirubiny $>1,5$ x GGN częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna.

Zgłaszano śmiertelne przypadki gorączki neutropenicznej, posocznicy z neutropenią, posocznicy oraz wstrząsu septycznego.

Ciężką neutropenię można opanować stosując czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) lub lek równoważny, według uznania lekarza prowadzącego, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi (patrz punkt 5.1).

Neuropatia obwodowa

Pacjentów należy ściśle kontrolować w kierunku wystąpienia objawów ruchowej i czuciowej neuropatii obwodowej. Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej wymaga wstrzymania podania lub zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych pacjenci, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia większa niż 2. stopnia, byli wykluczeni. Natomiast, u pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia 1. i 2. stopnia, nie występowały częściej nowe objawy ani nie obserwowano większego nasilenia istniejących objawów w porównaniu do pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania nie występowała neuropatia.

Wydłużenie odstępu QT

W niekontrolowanym, otwartym badaniu EKG u 26 pacjentów obserwowano wydłużenie odstępu QT w 8. dniu, niezależne od stężenia erybuliny, bez obserwacji wydłużenia odstępu QT w 1. dniu. W razie rozpoczęcia leczenia zaleca się kontrolę EKG u pacjentów z wrodzoną niewydolnością serca, bradyarytmiami lub u pacjentów leczonych jednocześnie lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, w tym, lekami przeciwwarytmicznymi klasy Ia i III, oraz u pacjentów z zaburzeniami elektrolitów. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Eribulin EVER Pharma należy skorygować małe stężenie potasu (hipokaliemia), wapnia (hipokalcemia) i magnezu (hipomagnezemia) oraz okresowo monitorować wartości tych elektrolitów w trakcie leczenia. Należy unikać stosowania erybuliny u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych o znanym działaniu

Produkt leczniczy Eribulin EVER Pharma zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na mL, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”

Ten produkt leczniczy zawiera 39,5 mg etanolu na mL.

Fiolka 2 mL

Ten produkt leczniczy zawiera 79 mg alkoholu (etanolu) w każdej fiołce. Ilość alkoholu w 2 mL tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 2 mL piwa lub 1 mL wina.

Fiolka 3 mL

Ten produkt leczniczy zawiera 118,5 mg alkoholu (etanolu) w każdej fiołce. Ilość alkoholu w 3 mL tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 3 mL piwa lub 1 mL wina.

Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Erybulina jest wydalana głównie (do 70%) z żółcią. Nie jest znane białko transportowe uczestniczące w tym procesie. Erybulina nie jest substratem nośnika białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), anionów organicznych (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), białka oporności wielolekowej (ang. *multi-drug resistance-associated protein*, MRP2, MRP4) ani pompy eksportu soli kwasów żółciowych (ang. *bile salt export pump*, BSEP).

Nie należy spodziewać się interakcji erybuliny z inhibitorami lub induktorami CYP3A4. Ketokonazol, będący inhibitorem CYP3A4 oraz glikoproteiny P (P-gp), a także ryfampicyna, będąca induktorem CYP3A4, nie wpływały na ekspozycję na erybulinę (AUC, C_{max}).

Wpływ erybuliny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Badania *in vitro* wskazują, że erybulina jest słabym inhibitorem CYP3A4, enzymu ważnego w metabolizmie leków. Nie są dostępne dane z badań *in vivo*. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania substancji o wąskim oknie terapeutycznym oraz substancji, które są usuwane głównie w wyniku metabolizmu przez CYP3A4 (np. alfentanył, cyklosporyna, ergotamina, fentanył, pimozyd, chinidyna, syrolimus, takrolimus) oraz zaleca się ścisłą kontrolę pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych.

Erybulina w stężeniach stosowanych w praktyce klinicznej nie hamuje enzymów CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ani 2E1.

Erybulina, w stężeniach mających znaczenie kliniczne, nie hamowała aktywności białek transportowych BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ani OATP1B3.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania erybuliny u kobiet w okresie ciąży. Erybulina wykazuje działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne u szczurów. Produkt leczniczy Eribulin EVER Pharma może być stosowany w okresie ciąży tylko w razie wyraźnej konieczności i po uprzedniej dokładnej ocenie korzyści dla matki oraz ryzyka dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Eribulin EVER Pharma przez nie same lub przez ich partnerów oraz o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy erybulina i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego lub mleka zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci, dlatego produktu leczniczego Eribulin

EVER Pharma nie wolno stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

U szczurów i psów obserwowano toksyczny wpływ na jądra (patrz punkt 5.3). Przed leczeniem mężczyźni powinni poszukać informacji na temat możliwości konserwacji nasienia, ze względu na nieodwracalną niepłodność, którą może spowodować leczenie produktem leczniczym Eribulin EVER Pharma.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Eribulin EVER Pharma może powodować takie działania niepożądane jak zmęczenie i zawroty głowy, które mogą wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjenta, aby nie prowadził pojazdów i nie obsługiwał maszyn, jeżeli czuje się zmęczony lub ma zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących w związku ze stosowaniem erybuliny należy supresja szpiku kostnego, objawiająca się jako neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość oraz powiązane zakażenia. Zgłaszano również rozwój lub nasilenie się występującej wcześniej neuropatii obwodowej. Do zgłaszanych działań niepożądanych należy również działanie toksyczne na układ pokarmowy, co objawia się jako zaburzenia łaknienia, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia oraz zapalenie jamy ustnej. Inne działania niepożądane to zmęczenie, łysienie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, posocznica oraz ból mięśni szkieletowych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

O ile nie wskazano inaczej, tabela przedstawia częstość działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z rakiem piersi oraz mięsakami tkanek miękkich, którzy otrzymali zalecaną dawkę w badaniach klinicznych II i III fazy.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w kolejności od najczęściej występujących.

W przypadku reakcji 3. lub 4. stopnia podane są rzeczywista częstość całkowita oraz częstość reakcji 3. lub 4. stopnia.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane – wszystkie stopnie			
	Bardzo często (częstość %)	Często (częstość %)	Niezbyt często (częstość %)	Rzadko lub częstość nieznana

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie układu moczowego (8,5%) (G3/4: 0,7%) Zapalenie płuc (1,6%) (G3/4: 1,0%) Kandydoza jamy ustnej Opryszczka jamy ustnej Zakażenia górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardzieli Nieżyt nosa Półpasiec	Posocznica (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Posocznica z neutropenią (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Wstrząs septyczny (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (53,6%) (G3/4: 46,0%) Leukopenia (27,9%) (G3/4: 17,0%) Niedokrwistość (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Limfopenia (5,7%) (G3/4: 2,1%) Gorączka neutropeniczna (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Trombocytopenia (4,2%) (G3/4: 0,7%)		*Rozsiane wykrzepianie wewnątrz-naczyniowe ^b
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^d	Hipokaliemia (6,8%) (G3/4: 2,0%) Hipomagnezemia (2,8%) (G3/4: 0,3%) Odwodnienie (2,8%) (G3/4: 0,5%) ^d		
Zaburzenia psychiczne		Bezsennaś Depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa ^c (35,9%) (G3/4: 7,3%) Ból głowy (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Zaburzenia smaku Zawroty głowy (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^d Hipestezja Letarg Neurotoksyczność		
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^d Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy Szumy uszne		
Zaburzenia serca		Tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca Zatorowość płucna (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Zakrzepica żył głębokich	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a Kaszel (15,0%) (G3/4: 0,5%) ^d	Ból jamy ustnej i gardła Krwawienie z nosa Nieżyt nosa	Śródmiąższowa choroba płuc (0,2%) (G3/4: 0,1%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^d Zaparcia (22,3%) (G3/4: 0,7%) ^d Biegunka (18,7%) (G3/4: 0,8%) Wymioty (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Ból brzucha Zapalenie jamy ustnej (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^d Suchość ust Niestrawność (6,5%) (G3/4: 0,3%) ^d Refluks żołądkowo-przełykowy Wzdęcie brzucha	Owrzodzenia jamy ustnej Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność AspAT (7,7%) (G3/4: 1,4%) ^d Zwiększona aktywność AlAT (7,6%) (G3/4: 1,9%) ^d Zwiększona aktywność GGT (1,7%) (G3/4: 0,9%) ^d Hiperbilirubinemia (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Hepatotoksyczność (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Wysypka (4,9%) (G3/4: 0,1%) Świąd (3,9%) (G3/4: 0,1%) ^d Choroby paznokci Nocne poty Suchość skóry Rumień Nadmierne pocenie się Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^d	Obrzęk naczynioruchowy	**Zespół Stevensa-Johnsona/ Toksyczne oddzielanie się naskórka^b
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów i mięśni (20,4%) (G3/4: 1,0%) Ból pleców (12,8%) (G3/4: 1,5%) Ból kończyn (10,0%) (G3/4: 0,7%) ^d	Ból kości (6,7%) (G3/4: 1,2%) Skurcze mięśni (5,3%) (G3/4: 0,1%) ^d Ból mięśniowo-szkieletowy Mięśniowo-szkieletowy ból		

		klatki piersiowej Osłabienie mięśniowe		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bolesne oddawanie moczu	Krwiomocz Białkomocz Niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie/ Astenia (53,2%) (G3/4: 7,7%) Gorączka (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Zapalenie błon śluzowych (6,4%) (G3/4: 0,9%) ^d Obrzęk obwodowy Ból Dreszcze Ból w klatce piersiowej Choroba grypopodobna		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała (11,4%) (G3/4: 0,4%) ^d			

^a W tym zdarzenia 5. stopnia

^b Spontaniczne zgłoszenia

^c Obejmuje klasyfikację z zastosowaniem zalecanych terminów neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii ruchowej, polineuropatii, parestezji, obwodowej neuropatii czuciowej, obwodowej neuropatii ruchowo-czuciowej oraz polineuropatii demielinizacyjnej

^d Brak zdarzeń 4. stopnia

* Rzadko

** Częstość nieznana

W ujęciu ogólnym, profil bezpieczeństwa był podobny w grupach pacjentów z nowotworem piersi oraz mięsakiem tkanek miękkich.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Obserwowana neutropenia była przemijająca i nie kumulowała się, średni czas do wystąpienia najniższego poziomu liczby neutrofilów wynosił 13 dni, natomiast średni czas do ustąpienia ciężkiej neutropenii ($<0,5 \times 10^9/L$) wynosił 8 dni.

Liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/L$, utrzymująca się dłużej niż 7 dni, wystąpiła u 13% pacjentów z rakiem piersi leczonych erybuliną w badaniu EMBRACE.

Neutropenię zgłoszono jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*; TEAE) u 151 z 404 pacjentów z grupy z mięsakiem (37,4% dla wszystkich stopni), w porównaniu do 902 z 1559 pacjentów z grupy z rakiem piersi (57,9% dla wszystkich stopni). Łączne częstości TEAE oraz nieprawidłowości w liczbie neutrofilów wynosiły odpowiednio, 307/404 (76,0%) oraz 1314/1559 (84,3%). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 12 tygodni dla pacjentów z mięsakiem oraz 15,9 tygodnia dla pacjentów z rakiem piersi.

Zgłaszano śmiertelne przypadki gorączki neutropenicznej, posocznicy z neutropenią, posocznicy oraz wstrząsu septycznego. Wśród 1963 pacjentów z rakiem piersi i mięsakiem tkanek miękkich, którzy

otrzymywali erybulinę w dawce rekomendowanej w badaniach klinicznych, wystąpił jeden przypadek śmiertelny posocznicy z neutropenią (0,1%) oraz jeden przypadek śmiertelny gorączki neutropenicznej (0,1%). Ponadto, wystąpiły 3 przypadki śmiertelne posocznicy (0,2%) oraz jeden przypadek wstrząsu septycznego (0,1%).

Ciężką neutropenię można opanować podając G-CSF lub lek równoważny, według uznania lekarza prowadzącego, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. G-CSF otrzymywało 18% lub 13% pacjentów leczonych erybuliną w dwóch badaniach klinicznych III fazy dotyczących raka piersi (odpowiednio, badanie 305 oraz 301). W badaniu III fazy dotyczącym mięsaka (badanie 309), 26% pacjentów leczonych erybuliną otrzymywało G-CSF.

Neutropenia spowodowała przerwanie leczenia u <1% pacjentów otrzymujących erybulinę.

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe

Zgłaszano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zazwyczaj w połączeniu z neutropenią i (lub) sepsą.

Neuropatia obwodowa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym u 1559 pacjentów z rakiem piersi, które było powodem przerwania leczenia erybuliną, była neuropatia obwodowa (3,4%). Średni czas do wystąpienia neuropatii obwodowej 2. stopnia wynosił 12,6 tygodni (po 4 cyklach leczenia). Spośród 404 pacjentów z mięsakiem, 2 pacjentów przerwało leczenie erybuliną w związku z wystąpieniem neuropatii obwodowej. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej 2. stopnia wynosiła 18,4 tygodnia.

Rozwój neuropatii obwodowej 3. i 4. stopnia wystąpił u 7,4% pacjentów z rakiem piersi oraz 3,5% pacjentów z mięsakiem. W badaniach klinicznych prawdopodobieństwo wystąpienia lub nasilenia objawów u pacjentów, u których występowała neuropatia w chwili rozpoczęcia badania, było takie same jak u pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania nie występowała neuropatia. U pacjentów z rakiem piersi, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia 1. lub 2. stopnia, częstość wystąpienia neuropatii 3. stopnia wynikającej z leczenia wynosiła 14%.

Hepatotoksyczność

U niektórych pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia erybuliną stwierdzono prawidłową/nieprawidłową aktywność enzymów wątrobowych, po rozpoczęciu leczenia erybuliną zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W przypadku większości pacjentów należących do tej grupy, takie zwiększenie aktywności obserwowano na wczesnym etapie leczenia erybuliną, w 1. – 2. cyklu leczenia. Zakładano, że nie jest to objaw toksyczności, ale jest to prawdopodobnie efekt adaptacji wątroby do leczenia, jednakże u większości pacjentów zgłaszano również hepatotoksyczność.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 1559 pacjentów z rakiem piersi poddanych leczeniu erybuliną w zalecanej dawce, 283 pacjentów (18,2%) było w wieku ≥ 65 lat. Spośród 404 pacjentów z mięsakiem poddanych leczeniu erybuliną, 90 pacjentów (22,3%) było w wieku ≥ 65 lat. Profil bezpieczeństwa erybuliny u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) był podobny jak u pacjentów < 65 lat, poza przypadkami astenii i (lub) zmęczenia, których częstość wzrastała z wiekiem. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z aktywnością ALAT i AspAT $> 3 \times$ GGN, częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz neutropenia gorączkowa. Chociaż dane są ograniczone, również u pacjentów ze stężeniem bilirubiny $> 1,5 \times$ GGN, częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna (patrz również punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono trzy badania otwarte, badania 113, 213 i 223, u dzieci i młodzieży z opornymi lub nawrotowymi guzami litymi i chłoniakami, ale z wyłączeniem guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 5.1).

Bezpieczeństwo stosowania erybuliny w monoterapii oceniano u 4 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę do 1,58 mg/m² pc. w dniach 1. i 8. 21-dniowego cyklu (badania 113 i 223). Bezpieczeństwo stosowania erybuliny w skojarzeniu z irynotekaniem oceniano również u 40 pacjentów, którzy otrzymywali erybulinę w dawce 1,23 mg/m² pc. w dniach 1. i 8. oraz irynotekan w dawce 20 lub 40 mg/m² pc. w dniach od 1. do 5. 21-dniowego cyklu lub w dawce 100 lub 125 mg/m² pc. w dniach 1. i 8. 21-dniowego cyklu (badanie 213).

W badaniu 113 (faza I) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku były: zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, niedokrwistość i zmniejszenie liczby neutrofilów.

W badaniu 213 (faza I/II) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku były: neutropenia (faza I) oraz biegunka i zmniejszenie liczby neutrofilów (faza II).

W badaniu 223 (faza II) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku były: zmniejszenie liczby neutrofilów, niedokrwistość i zmniejszenie liczby białych krwinek.

Profil bezpieczeństwa stosowania erybuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z chlorowodorkiem irynotekanu w tej populacji dzieci i młodzieży był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa każdego z badanych leków w populacji dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W jednym przypadku przedawkowania pacjent nieumyślnie otrzymał 7,6 mg erybuliny (około czterokrotność planowanej dawki), co wywołało reakcję nadwrażliwości (3. stopnia) w 3. dniu oraz neutropenię (3. stopnia) w 7. dniu. Obydwa działania niepożądane ustąpiły po zastosowaniu leczenia podtrzymującego.

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie erybuliny. W przypadku przedawkowania należy ściśle kontrolować stan pacjenta. Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno obejmować leczenie podtrzymujące, mające na celu leczenie widocznych objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX41

Erybuliny mezylan to inhibitor dynamicznej niestabilności mikrotubul, należący do klasy halichondrynowych leków przeciwnowotworowych. Erybulina jest strukturalnie uproszczonym syntetycznym analogiem halichondryny B, naturalnej substancji wyizolowanej z gąbek morskich *Halichondria okadai*.

Erybulina hamuje fazę wzrostu mikrotubul bez wpływu na fazę skracania oraz rozdziela tubulinę w nieproduktywne agregaty. Erybulina działa poprzez mechanizm antymitotyczny bazujący na tubulinie, prowadzący do blokady cyklu komórkowego w fazie G₂/M, rozerwania wrzeciona mitotycznego i w końcu apoptotycznej śmierci komórki w wyniku przedłużającej się i nieodwracalnej blokady mitozy.

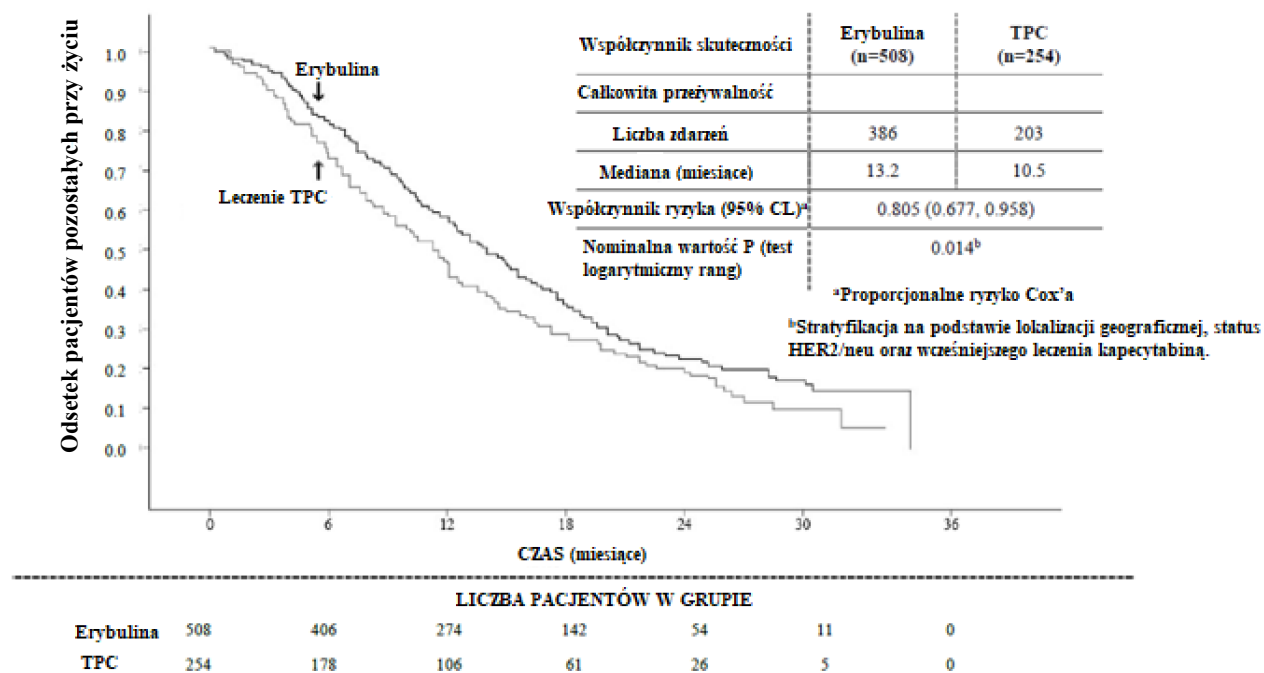
Skuteczność kliniczna

Rak piersi

Skuteczność erybuliny potwierdzono głównie w dwóch randomizowanych, porównawczych badaniach III. fazy.

W zasadniczym badaniu III fazy EMBRACE (Badanie 305) uczestniczyło 762 pacjentek z miejscowo nawracającym lub dającym przerzuty rakiem piersi, które poprzednio otrzymały co najmniej dwa, ale nie więcej niż pięć schematów chemioterapii, obejmujących antracyklinę i taksan (jeśli nie było przeciwwskazań). U pacjentek musiała nastąpić progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatnio zastosowanego schematu chemioterapii. Status HER2 u pacjentek był następujący: 16,1% pozytywny, 74,2% negatywny oraz 9,7% nieznany; jednocześnie w przypadku 18,9% pacjentek obserwowano wynik potrójnie negatywny. Pacjentki randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej erybulinę lub inne leczenie z wyboru lekarza (ang: *treatment of physician's choice*, TPC), z czego 97% pacjentek otrzymywało chemioterapię (26% winorelbina, 18% gemcytabinę, 18% kapecytabinę, 16% taksan, 9% antracyklinę, 10% inny rodzaj chemioterapii), a 3% leczenie hormonalne. Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy z całkowitym czasem przeżycia statystycznie istotnie dłuższym w grupie otrzymującej erybulinę w porównaniu do grupy TPC w 55% przypadków. Wynik ten został potwierdzony zaktualizowaną analizą całkowitego czasu przeżycia przeprowadzoną dla 77% przypadków.

Badanie 305 – Uaktualniony całkowity czas przeżycia (Grupa pacjentów z zaplanowanym leczeniem ang. *Intent to Treat*, ITT)



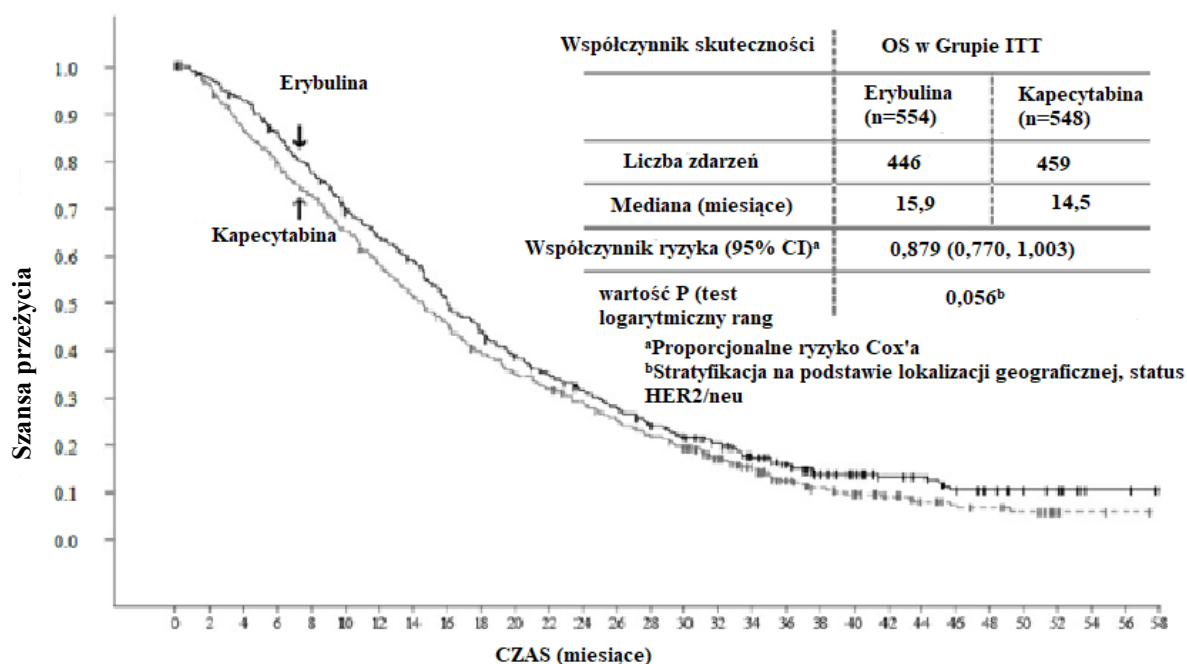
Zgodnie z niezależną analizą, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) wynosiła 3,7 miesiąca dla grupy leczonej erybuliną, w porównaniu do 2,2 miesiąca dla grupy TPC (Współczynnik ryzyka 0,865, 95% CI: 0,714, 1,048, $p=0,137$). U pacjentek kwalifikujących się do oceny odpowiedzi na leczenie, obiektywny współczynnik odpowiedzi według kryteriów RECIST wynosił 12,2% (96% CI: 9,4%, 15,5%) w analizie niezależnej dla grupy otrzymującej erybulinę, w porównaniu do 4,7% (95% CI: 2,3%, 8,4%) dla grupy TPC.

Korzystne zmiany w całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowano zarówno w grupie pacjentek opornych, jak i bez oporności na taksany. W analizie uaktualnionego całkowitego czasu przeżycia współczynnik ryzyka erybuliny w porównaniu do TPC wynosił 0,90 (95% CI: 0,71, 1,14) na korzyść erybuliny dla pacjentek opornych na taksany oraz 0,73 (95% CI: 0,56, 0,96) dla pacjentek bez oporności na taksany.

Korzystne zmiany w całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowano zarówno w grupie pacjentek nigdy nieleczonych kapecytabiną, jak i leczonych wcześniej kapecytabiną. Analiza uaktualnionego całkowitego czasu przeżycia wskazywała na wydłużenie czasu przeżycia w grupie otrzymującej erybulinę w porównaniu do grupy TPC, zarówno u pacjentek leczonych wcześniej kapecytabiną, ze współczynnikiem ryzyka 0,787 (95% CI: 0,645, 0,961), jak i pacjentek nigdy nieleczonych kapecytabiną, ze wskaźnikiem ryzyka 0,865 (95% CI: 0,606, 1,233).

Drugie badanie kliniczne fazy III przeprowadzono u pacjentek z dającym przerzuty rakiem piersi na wcześniejszym etapie choroby. To Badanie 301 było otwartym, randomizowanym badaniem, przeprowadzonym na pacjentkach ($n=1102$) z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty rakiem piersi. Badanie to miało na celu ocenę skuteczności erybuliny w monoterapii wobec kapecytabiny w monoterapii. Jako dwa pierwszorzędowe punkty końcowe leczenia przyjęto zmiany w czasie przeżycia oraz w czasie przeżycia wolnym od progresji. Pacjentki były uprzednio leczone chemioterapeutykami w nie więcej niż trzech cyklach, włączając leczenie substancjami z grupy antracyklin oraz taksanów, oraz nie więcej niż dwóch cyklach leczenia zaawansowanej choroby. Odsetek pacjentek, które przeszły 0, 1 lub 2 wcześniejsze cykle leczenia raka piersi z przerzutami chemioterapeutykami wynosił odpowiednio, 20,0%, 52,0% lub 27,2%. Status HER2 u pacjentek był następujący: 15,3% pozytywny, 68,5% negatywny oraz 16,2% nieznany; jednocześnie w przypadku 25,8% pacjentek obserwowano wynik potrójnie negatywny.

Badanie 301 – Całkowity czas przeżycia (Grupa ITT)



LICZBA PACJENTÓW W GRUPIE RYZYKA

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

Czas przeżycia wolny od progresji, oceniony w niezależnej analizie, był podobny dla erybuliny oraz kapecytabiny, z medianą wynoszącą odpowiednio, 4,1 miesiąca wobec 4,2 miesiąca (współczynnik ryzyka 1,08; [95% CI: 0,932, 1,250]). Obiektywna ocena odpowiedzi została przeprowadzona w niezależnej analizie i również była podobna dla erybuliny oraz kapecytabiny; dla grupy otrzymującej erybulinę 11,0% (95% CI: 8,5, 13,9), dla grupy otrzymującej kapecytabinę 11,5% (95% CI: 8,9, 14,5).

Całkowite przeżycie pacjentek HER2 negatywnych i HER2 pozytywnych, należących do grupy otrzymującej erybulinę lub grup kontrolnych w Badaniu 305 oraz Badaniu 301, przedstawiono poniżej:

Współczynnik skuteczności	Badanie 305 Uaktualniony całkowity czas przeżycia w grupie pacjentów ITT			
	HER2 negatywni		HER2 pozytywni	
	Erybulina (n = 373)	TPC (n = 192)	Erybulina (n = 83)	TPC (n = 40)
Liczba zdarzeń	285	151	66	37
Mediana (miesiące)	13,4	10,5	11,8	8,9
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
wartość p (test logarytmiczny rang)	0,106		0,015	

Współczynnik skuteczności	Badanie 301 Całkowity czas przeżycia w grupie pacjentów ITT			
	HER2 negatywni		HER2 pozytywni	
	Erybulina (n = 375)	Kapecytabina (n = 380)	Erybulina (n = 86)	Kapecytabina (n = 83)
Liczba zdarzeń	296	316	73	73
Mediana (miesiące)	15,9	13,5	14,3	17,1
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
wartość p (test logarytmiczny rang)	0,030		0,837	

Uwaga: W badaniach 305 oraz 301 nie rozpoczęto jednoczesnej terapii anty-HER2.

Tłuszczakomięsaki

W przypadku tłuszczakomięsaka skuteczność erybuliny potwierdzono w głównym badaniu fazy III (Badanie 309). Pacjenci uczestniczący w tym badaniu (n=452) mieli miejscowo nawracający, nieoperacyjny i (lub) dający przerzuty mięsak tkanek miękkich, należący do jednego z dwóch podtypów – mięśniakomięsaka gładkokomórkowego lub tłuszczakomięsaka. Pacjenci otrzymywali wcześniej przynajmniej dwa cykle chemioterapii, z których przynajmniej w jednym stosowano antracyklinę (chyba, że była przeciwwskazana).

U pacjentów musiała nastąpić progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatnio zastosowanego cyklu chemioterapii. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej erybulinę w dawce 1,23 mg/m² pc. w dniach 1 i 8 cyklu leczenia trwającego 21 dni lub dakarbazynę w dawce 850 mg/m² pc., 1000 mg/m² pc. lub 1200 mg/m² pc. (dawka określona przez badacza przed randomizacją), co 21 dni.

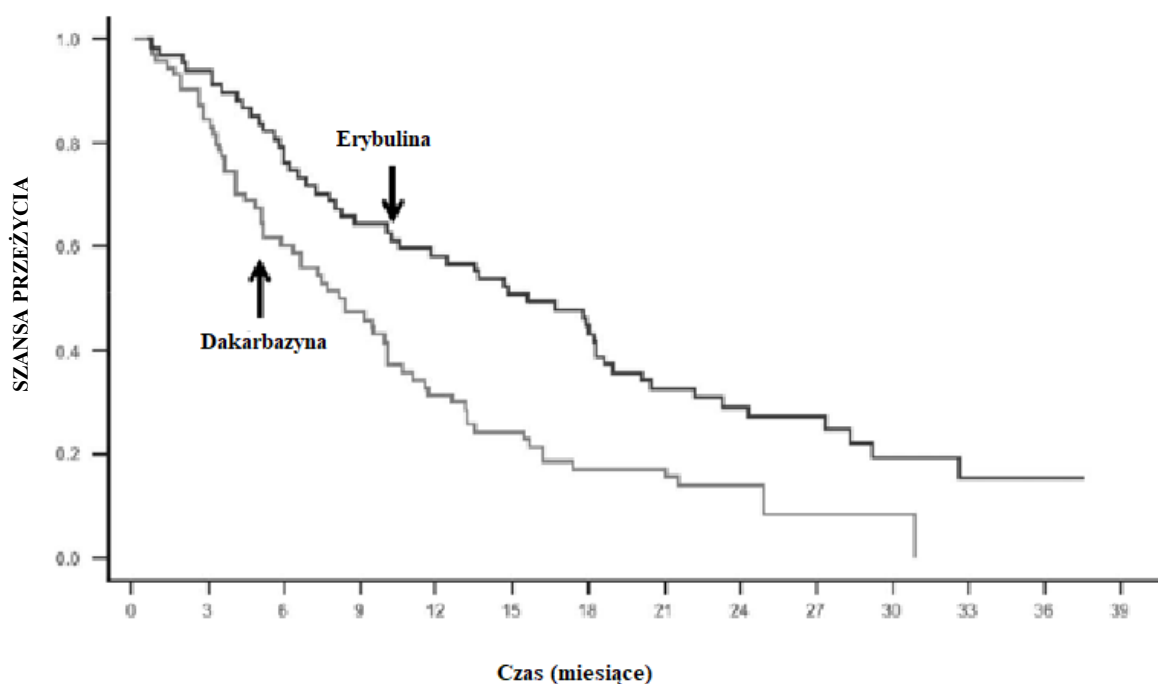
W Badaniu 309 obserwowano statystycznie istotną poprawę w zakresie całkowitej przeżywalności u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej erybulinę, w porównaniu do grupy kontrolnej. Przekładało się to na zwiększenie mediany całkowitego czasu przeżycia o 2 miesiące (13,5 miesiąca u pacjentów leczonych erybuliną wobec 11,5 miesiąca u pacjentów leczonych dakarbazyną). W całej badanej populacji nie stwierdzono znaczącej różnicy w czasie przeżycia wolnym od progresji lub całkowitej odpowiedzi na leczenie między leczonymi grupami.

Efekty działania erybuliny ograniczały się do pacjentów z tłuszczakomięsakami (45% nisko zróżnicowany, 37% śluzowaty/okrągłokomórkowy oraz 18% wielopostaciowy w Badaniu 309) w oparciu o zaplanowaną wcześniej analizę podgrup w kierunku całkowitego czasu przeżycia oraz czasu przeżycia wolnego od progresji. Nie stwierdzono różnicy skuteczności między erybuliną i dakarbazyną u pacjentów z zaawansowanymi lub dającymi przerzuty mięśniakomięsakami gładkokomórkowymi.

	Badanie 309 Podgrupa pacjentów z tłuszczakomięsakami		Badanie 309 Podgrupa pacjentów z mięśniakomięsakami gładkokomórkowym		Badanie 309 Grupa ITT	
	Erybulina (n=71)	Dakarbazyna (n=72)	Erybulina (n=157)	Dakarbazyna (n=152)	Erybulina (n=228)	Dakarbazyna (n=224)
Całkowity czas przeżycia						

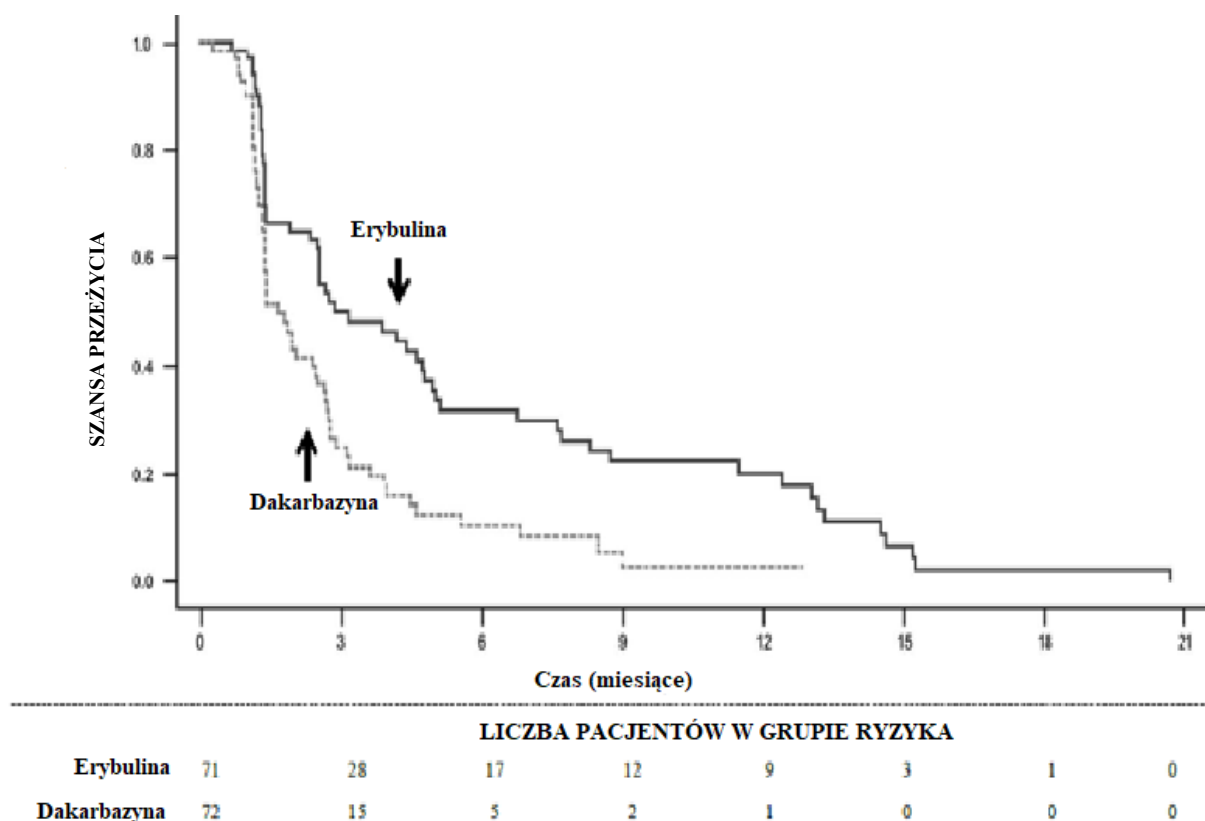
Liczba zdarzeń	52	63	124	118	176	181
Mediana (miesiące)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominalna wartość p	0,0006		0,5730		0,0169	
Czas przeżycia bez progresji						
Liczba zdarzeń	57	59	140	129	197	188
Mediana (miesiące)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominalna wartość p	0,0015		0,5848		0,2287	

Badanie 309 – Całkowity czas przeżycia w grupie pacjentów z tłuszczakomięsakiem



LICZBA PACJENTÓW W GRUPIE RYZYKA														
Erybulina	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazyna	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Badanie 309 – Czas przeżycia wolny od progresji w grupie pacjentów z tłuszczakomięsakiem



Dzieci i młodzież

Rak piersi

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego erybulinę we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu: rak piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Mięsak tkanek miękkich

Skuteczność erybuliny była oceniana, ale nie została ustalona w trzech badaniach otwartych:

Badanie 113 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy I. z ustalaniem dawki, w którym oceniano erybulinę u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie lub nawrotowymi guzami litymi i chłoniakami, ale z wyłączeniem guzów OUN. Do badania włączono i leczono łącznie 22 pacjentów (w wieku od 3 do 17 lat). Pacjentom podawano erybulinę dożylnie w dniach 1. i 8. 21-dniowego cyklu w trzech dawkach (0,97, 1,23 i 1,58 mg/m² pc.). Ustalono maksymalną tolerowaną dawkę (ang. *maximum tolerated dose*, MTD)/zalecaną dawkę w fazie II (RP2D) erybuliny na 1,23 mg/m² pc. w dniach 1. i 8. 21-dniowego cyklu.

Badanie 223 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy II., oceniającym bezpieczeństwo stosowania i wstępną aktywność erybuliny u dzieci i młodzieży z opornym na leczenie lub nawrotowym mięsakiem prążkowanokomórkowym (ang. *rhabdomyosarcoma*, RMS), mięsakiem tkanek miękkich innym niż mięsak prążkowanokomórkowy (ang. *non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma*, NRSTS) lub mięsakiem Ewinga (ang. *Ewing sarcoma*, EWS). Do badania włączono 21 pacjentów (w wieku od 2 do 17 lat), którym podawano erybulinę w dawce 1,23 mg/m² pc. dożylnie w dniach 1. i 8. 21-dniowego cyklu (RP2D z Badania 113). U żadnego pacjenta nie uzyskano

potwierdzonej częściowej odpowiedzi (PR) ani całkowitej odpowiedzi (CR).

Badanie 213 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy I/II., oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność erybuliny w skojarzeniu z chlorowodorkiem irynotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi/opornymi na leczenie guzami litymi i chłoniakami, ale z wyłączeniem guzów OUN (faza I.), oraz oceniającym skuteczność leczenia skojarzonego u dzieci i młodzieży z nawrotowymi/opornymi na leczenie RMS, NRSTS i EWS (faza II). Do badania włączono i leczono łącznie 40 pacjentów. W fazie I do badania włączono i leczono 13 pacjentów (w wieku od 4 do 17 lat); RP2D ustalono jako erybulinę w dawce 1,23 mg/m² pc. w dniach 1. i 8. i chlorowodorek irynotekanu w dawce 40 mg/m² pc. w dniach od 1. do 5. 21-dniowego cyklu. W fazie II do badania włączono 27 pacjentów (w wieku od 4 do 17 lat), którzy byli leczeni zgodnie z RP2D. U trzech pacjentów potwierdzono PR (po 1 pacjencie w kohorcie histologicznej RMS, NRSTS i EWS). Obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 11,1%.

W trzech badaniach prowadzonych w populacji dzieci i młodzieży nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8), jednak ze względu na małe populacje pacjentów nie można wyciągać jednoznacznych wniosków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Farmakokinetyka erybuliny charakteryzuje się fazą szybkiej dystrybucji, po której następuje wydłużona faza wydalania, ze średnim końcowym czasem półtrwania około 40 h. Erybulina ma dużą objętość dystrybucji (średnia w zakresie 43 do 114 L/m² pc.).

Erybulina słabo wiąże się z białkami osocza. Wiązanie erybuliny (100-1000 ng/mL) z białkami osocza wynosi od 49% do 65% w ludzkim osoczu.

Metabolizm

Po podaniu pacjentom erybuliny znaczonej izotopem węgla ¹⁴C, w krążeniu występowała głównie erybulina w formie niezmienionej. Stężenie metabolitu poniżej 0,6% substancji wyjściowej potwierdza brak ważniejszych metabolitów erybuliny u ludzi.

Eliminacja

Erybulina ma małą wartość klirensu (średnio w zakresie od 1,16 do 2,42 L/h/m² pc.). Podczas dawkowania raz na tydzień nie obserwowano znaczącej kumulacji erybuliny. W zakresie dawek od 0,22 do 3,53 mg/m² pc. właściwości farmakokinetyczne erybuliny nie są zależne ani od dawki, ani od czasu.

Erybulina jest eliminowana głównie na drodze wydalania żółciowego. Dotychczas nie poznano białka transportującego, które bierze udział w wydalaniu erybuliny. Badania niekliniczne w warunkach *in vitro* wskazują, że erybulina jest transportowana przez glikoproteinę P. Jakkolwiek, w warunkach *in vitro* wykazano, że erybulina w stężeniach istotnych klinicznie nie jest inhibitorem glikoproteiny P. Dodatkowo, w warunkach *in vivo*, jednoczesne podawanie ketokonazolu, inhibitora glikoproteiny P, nie miało wpływu na ekspozycję na erybulinę (AUC i C_{max}). Badania w warunkach *in vitro* wskazują również, że erybulina nie jest substratem dla OCT1.

Po podaniu pacjentom erybuliny znakowanej izotopem węgla ¹⁴C około 82% dawki wydane było z kałem i 9% z moczem, co wskazuje, że klirens nerkowy nie jest znaczącą drogą wydalania erybuliny. Większość radioaktywności w kale i moczu stanowiła erybulina w postaci niezmienionej.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu oceniano farmakokinetykę erybuliny u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg skali Child- Pugh, n=7) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=4) zaburzeniami czynności wątroby spowodowanymi przerzutami do wątroby. W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (n=6), ekspozycja na erybulinę wzrastała 1,8- oraz 3-krotnie u pacjentów odpowiednio, z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Podanie erybuliny pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w dawce 0,97 mg/m² pc. i pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w dawce 0,62 mg/m² pc., powodowało nieco wyższą ekspozycję niż po dawce 1,23 mg/m² pc. u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań erybuliny u pacjentów z ciężkimi (klasa C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby z powodu marskości wątroby. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

U niektórych pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami nerek obserwowano zwiększenie ekspozycji na erybulinę z dużą zmiennością międzyosobniczą. Farmakokinetykę erybuliny oceniono w badaniu fazy I u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny: ≥ 80 mL/min; n=6), z umiarkowanymi zaburzeniami nerek (30-50 mL/min; n=7) i z ciężkimi zaburzeniami nerek (15-<30 mL/min; n=6). Klirens kreatyniny szacowano według wzoru Cockcrofta-Gaulta. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami nerek obserwowano 1,5-krotne (90% CI: 0,9-2,5) zwiększenie AUC(0-inf) znormalizowanego względem dawki. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2.

Dzieci i młodzież

Stężenie erybuliny w osoczu badano u 83 pacjentów (w wieku od 2 do 17 lat) z opornymi na leczenie/nawrotowymi guzami litymi i chłoniakami, którzy otrzymywali erybulinę w Badaniach 113, 213 i 223. Farmakokinetyka (PK) erybuliny u dzieci i młodzieży była porównywalna do PK u dorosłych pacjentów z STS i pacjentów z innymi rodzajami nowotworów. Ekspozycja na erybulinę u dzieci i młodzieży była podobna do ekspozycji u pacjentów dorosłych. Jednoczesne stosowanie irynotekanu nie miało wpływu na PK erybuliny u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie i (lub) nawrotowymi guzami litymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Erybulina nie wykazywała działania mutagennego *in vitro* w teście mutacji bakteryjnych (test Ames). W badaniu na komórkach chłoniaka u myszy erybulina uzyskała wynik pozytywny, a także wykazywała właściwości klastogenne *in vivo* w teście mikrojąderekowym u szczura.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości erybuliny.

Nie przeprowadzono badań wpływu erybuliny na płodność, jednakże dane niekliniczne z badań po podaniu wielokrotnym, w których badano wpływ toksyczny na jądra zarówno u szczurów (zmniejszona ilość komórek nabłonka plemnikotwórczego wraz z hipospermią i aspermią) jak i u psów, wskazują, że może dojść do zmniejszenia płodności u mężczyzn na skutek leczenia erybuliną. Badania dotyczące rozwoju embrionalno-płodowego u szczurów potwierdziły właściwości embriotoksyczne i teratogenne erybuliny. Ciężarnym szczurom podawano erybuliny mezylan w ilości erybuliny odpowiadającej 0,009, 0,027, 0,088 i 0,133 mg/kg mc., w 8., 10., i 12. dniu ciąży. Zależny od dawki wzrost ilości resorpcji oraz zmniejszenie masy ciała płodu obserwowano dla dawek $\geq 0,088$ mg/kg mc., a także odnotowano zwiększoną częstość występowania wad wrodzonych (brak żuchwy, języka, żołądka i wątroby) dla dawek 0,133 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny, stężony (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiołki

3 lata

Okres ważności po otwarciu fiołki

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność nierozcieńczonego roztworu w strzykawce przez okres do 8 godzin w temperaturze od 15 do 25°C w świetle pokojowym lub do 32 godzin w temperaturze od 2 do 8°C.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonego roztworu [od 0,012 mg/mL do 0,18 mg/mL erybuliny w 9 mg/mL (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań] przez 8 godzin w temperaturze od 15 do 25°C w świetle pokojowym oraz przez maksymalnie 48 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, o ile rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, o ile rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 mL roztworu w fiołce z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 5 mL, zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem i aluminiowym karbowanym kapslem z plastikowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

3 mL roztworu w fiołce z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 5 mL, zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem i aluminiowym karbowanym kapslem z plastikowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1 lub 6 fiołek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Eribulin EVER Pharma jest cytotoksycznym, przeciwnowotworowym lekiem i podobnie jak w przypadku innych toksycznych związków, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim. Zalecane jest stosowanie rękawiczek, okularów i odzieży ochronnej. W przypadku kontaktu skóry z roztworem należy ją natychmiast i dokładnie umyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi należy je dokładnie przepłukać wodą. Produkt leczniczy Eribulin EVER Pharma powinien być przygotowywany i podawany wyłącznie przez personel odpowiednio przeszkolony w zakresie obchodzenia się ze środkami cytotoksycznymi. Kobiety z personelu medycznego, będące w ciąży, nie powinny obchodzić się z produktem leczniczym Eribulin EVER Pharma.

Produkt leczniczy Eribulin EVER Pharma można rozcieńczyć do objętości 100 mL roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%), stosując zasady aseptyki. Po podaniu zaleca się przepłukanie zestawu do wkłucia dożylnego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%), aby zapewnić podanie całej dawki. Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi i nie należy go rozcieńczać w 5% roztworze glukozy do infuzji.

W przypadku stosowania kolca do podania produktu leczniczego należy zapoznać się z instrukcją dostarczoną przez producenta urządzenia. Fiolki z produktem leczniczym Eribulin EVER Pharma mają korek o średnicy 13 mm. Wybrane urządzenie powinno być kompatybilne z małymi korkami do fiolek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO