

15. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Eribulin "Zentiva", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33200

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eribulin "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml indeholder eribulinmesilat svarende til 0,44 mg eribulin.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder eribulinmesilat svarende til 0,88 mg eribulin.

Hjælpestof med kendt effekt

En ml opløsning indeholder 40 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs, vandig opløsning med pH 6,0-9,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Eribulin "Zentiva" er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer med sygdomsprogression efter mindst ét kemoterapiregime for fremskreden sygdom (se pkt. 5.1). Tidligere behandling skal have omfattet et antracyklin og et taxan, enten som tillægsbehandling eller i metastatisk regi, medmindre patienterne ikke var egnede til disse behandlinger.

Eribulin "Zentiva" er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resekterbart liposarkom, som tidligere har fået antracyklinholdig behandling (medmindre de ikke var egnede hertil) af fremskreden eller metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Eribulin må kun ordineres af en kvalificeret læge med erfaring i den hensigtsmæssige brug af lægemidler mod kræft. Det må kun indgives af kvalificeret sundhedspersonale.

Dosering

Den anbefalede dosis af eribulin som færdig injektionsvæske er 1,23 mg/m2, som skal indgives intravenøst i løbet af 2 til 5 minutter på Dag 1 og Dag 8 af hver 21 dages cyklus.

**Bemærk**

I EU henviser den anbefalede dosis til basen af det aktive stof (eribulin). Beregningen af den individuelle dosis, der skal administreres til patienten, skal baseres på styrken af injektionsvæsken, der er klar til brug og indeholder 0,44 mg/ml eribulin, og dosisanbefalingen på 1,23 mg/m2.

Anbefalingerne for dosisreduktion, der vises nedenunder, vises også som den dosis eribulin, der skal administreres, baseret på styrken af injektionsvæsken, der er klar til brug.

I de pivotale studier og de tilsvarende publikationer samt i visse andre regioner, (f.eks. USA og Schweiz), er den anbefalede dosis baseret på saltet (eribulinmesilat).

Patienterne kan opleve kvalme og opkastning. Forebyggende antiemetika, herunder kortikosteroider, skal overvejes.

*Dosisudsættelser under behandling*

Indgivelsen af eribulin bør udsættes på Dag 1 eller Dag 8 i følgende tilfælde:

* Absolut neutrofiltal (ANC) < 1 x 109/l
* Trombocytter < 75 x 109/l
* Grad 3 eller 4 ikke-hæmatologiske toksiciteter.

*Dosisreduktioner under behandling*

Anbefalinger for dosisreduktion ved genbehandling vises i den følgende tabel.

**Anbefalinger for dosisreduktion**

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkning efter tidligere eribulin-indgivelse** | **Anbefalet dosis af eribulin** |
| **Hæmatologisk** |  |
| Absolut neutrofiltal < 0,5 x 109/l med en varighed på over 7 dage | 0,97 mg/m2 |
| Absolut neutrofiltal < 1 x 109/l neutropeni kompliceret af feber eller infektion |
| Trombocytter < 25 x 109/l trombocytopeni |
| Trombocytter < 50 x 109/l trombocytopeni kompliceret af  blødning eller som kræver blod- eller trombocyttransfusion |
| **Ikke-hæmatologisk** |
| Enhver grad 3 eller 4 i forudgående cyklus |
| **Recidiv af hæmatologiske eller ikke-hæmatologiske**  **bivirkninger, som specificeret ovenfor** |  |
| Trods reduktion til 0,97 mg/m2 | 0,62 mg/m2 |
| Trods reduktion til 0,62 mg/m2 | Overvej seponering |

Dosis af eribulin må ikke optrappes igen, efter den er blevet reduceret.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

*Nedsat leverfunktion på grund af metastaser*

Den anbefalede dosis eribulin til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) er 0,97 mg/m2 indgivet intravenøst i løbet af 2 til 5 minutter på Dag 1 og Dag 8 i en 21 dages cyklus. Den anbefalede dosis eribulin til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) er 0,62 mg/m2 indgivet intravenøst i løbet af 2 til 5 minutter på Dag 1 og Dag 8 i en 21 dages cyklus.

Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) er ikke blevet undersøgt, men det forventes, at en mere markant dosisreduktion er nødvendig, hvis eribulin anvendes til disse patienter.

*Nedsat leverfunktion på grund af cirrose*

Denne patientgruppe er ikke blevet undersøgt. Ovenstående doser kan anvendes ved let og moderat nedsat leverfunktion, men der anbefales nøje monitorering, da det kan være nødvendigt at justere doserne igen.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Nogle patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <50 ml/min) kan have en øget eksponering for eribulin og behov for dosisreduktion. For alle patienter med nedsat nyrefunktion rådes der til forsigtighed og nøje sikkerhedsovervågning (se pkt. 5.2).

*Ældre patienter*

Der anbefales ingen specifikke dosisjusteringer på basis af patientens alder (se pkt. 4.8).

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende eribulin til børn og unge til indikationen brystcancer.

Det er ikke relevant at anvende eribulin hos den pædiatriske population til indikationen bløddelssarkom (se pkt. 5.1).

Administration

Eribulin er til intravenøs anvendelse. Dosis kan fortyndes i op til 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Den må ikke fortyndes i glucose 5 % infusionsvæske. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. God perifer veneadgang eller et åbent centralt kateter bør sikres før indgivelse. Der er ingen bevis for, at eribulinmesilat er sårdannende eller irriterende. I tilfælde af ekstravasation skal behandlingen være symptomatisk. For information med relevans for håndtering af cytotoksiske lægemidler, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* + - Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
    - Amning.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hæmatologi

Myelosuppression er dosisafhængig og manifesterer sig primært som neutropeni (pkt. 4.8). Det fuldstændige blodbillede skal følges for alle patienter før hver dosis eribulin. Behandling med eribulin skal kun påbegyndes hos patienter med absolut antal neutrofile ≥ 1,5 x 109/l og trombocytter > 100 x 109/l.

Febril neutropeni forekom hos < 5 % af patienter behandlet med eribulin. Patienter, der oplever febril neutropeni, svær neutropeni eller trombocytopeni, bør behandles i henhold til anbefalingerne i pkt. 4.2.

Patienter med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) >3 x den øvre normalgrænse (ULN) oplevede en højere forekomst af grad 4 neutropeni og febril neutropeni. Selvom data er begrænsede, har patienter med bilirubin > 1,5 x ULN også en højere forekomst af grad 4 neutropeni og febril neutropeni.

Der er blevet rapporteret dødelige tilfælde af febril neutropeni, neutropenisk sepsis, sepsis og septisk shock.

Svær neutropeni kan behandles med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) eller lignende efter lægens skøn i henhold til relevante retningslinjer (se pkt. 5.1).

Perifer neuropati

Patienterne skal overvåges nøje for tegn på perifer motorisk og sensorisk neuropati. Udviklingen af svær perifer neurotoksicitet kræver en udsættelse eller reduktion af dosis (se pkt. 4.2).

I kliniske studier blev patienter med allerede eksisterende neuropati over grad 2 ekskluderet. Patienter med allerede eksisterende neuropati grad 1 eller 2 var imidlertid ikke mere tilbøjelige til at udvikle nye eller forværrede neuropati symptomer end patienter, der indgik i studiet uden neuropati.

QT-forlængelse

I et ikke-kontrolleret, ublindet EKG-studie på 26 patienter blev QT-forlængelse observeret på Dag 8, uafhængigt af eribulin-koncentrationen, og ingen QT-forlængelse blev observeret på Dag 1.

EKG overvågning anbefales, hvis behandlingen påbegyndes hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens, bradyarytmier eller samtidig behandling med lægemidler, der vides at forlænge QT- intervallet, herunder Klasse Ia og III antiarytmika, og elektrolytforstyrrelser. Hypokaliæmi, hypocalcæmi eller hypomagnesiæmi bør korrigeres, før eribulin påbegyndes, og disse elektrolytter skal overvåges periodisk i løbet af behandlingen. Eribulin skal undgås hos patienter med medfødt langt QT-syndrom.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 80 mg alkohol (ethanol) i hvert hætteglas. Mængden i et hætteglas med dette lægemiddel svarer til mindre end 2 ml øl eller 1 ml vin.

Den lille mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen mærkbar effekt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Eribulin elimineres hovedsageligt (op til 70 %) gennem biliær udskillelse. Transportproteinet, som er involveret i denne proces, er ukendt. Eribulin er ikke substrat for brystcancer-resistensprotein- (BCRP), organisk anion- (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), multidrug-resistensprotein- (MRP2, MRP4) og galdesalt-eksportpumpe- (BSEP) transportørerne.

Der forventes ingen lægemiddel-lægemiddel-interaktioner med CYP3A4-hæmmere og induktorer. Eksponeringen for eribulin (AUC og Cmax) blev ikke påvirket af ketoconazol, en CYP3A4- og P- glykoprotein- (Pgp-) hæmmer, eller rifampicin, en CYP3A4-induktor.

Eribulins virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

*In vitro* data indikerer, at eribulin er en svag hæmmer af det vigtige lægemiddelmetaboliserende enzym CYP3A4. Ingen *in vivo* data er tilgængelige. Det anbefales at udvise forsigtighed og overvåge for bivirkninger ved samtidig anvendelse af lægemidler med et snævert terapeutisk vindue, eller som primært elimineres via CYP3A4-medieret metabolisme (f.eks. alfentanil, ciclosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus, tacrolimus).

Eribulin hæmmer ikke CYP-enzymerne 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1 ved relevante kliniske koncentrationer.

Eribulin hæmmede ikke den transportmedierende aktivitet af BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af eribulin til gravide kvinder. Eribulin er embryotoksisk, føtotoksisk og teratogent hos rotter. Eribulin må ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt, og kun efter nøje vurdering af moderens behov og risikoen for fosteret.

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de får eribulin og de skal anvende meget sikker kontraception under behandlingen med eribulin og i 7 måneder efter behandlingen.

Mænd med partnere i den fertile alder bør rådes til ikke at få børn, mens de får eribulin, og de skal anvende sikker kontraception under behandlingen med eribulin og i 4 måneder efter behandlingen.

Amning

Det er ukendt, om eribulin udskilles i human mælk eller i mælken hos dyr. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes, og derfor må eribulin ikke anvendes under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er blevet observeret testikeltoksicitet hos rotter og hunde (se pkt. 5.3). Mandlige patienter skal søge rådgivning om opbevaring af sæd før behandling, på grund af muligheden for irreversibel infertilitet ved behandling med eribulin.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Eribulin kan forårsage bivirkninger, såsom træthed og svimmelhed, hvilket i mindre eller moderat grad kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de føler sig trætte eller er svimle.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger i forbindelse med eribulin er knoglemarvssuppression i form af neutropeni, leukopeni, anæmi og trombocytopeni med tilhørende infektioner. Nyopstået eller forværring af eksisterende perifer neuropati er også blevet rapporteret. Gastrointestinal toksicitet i form af anoreksi, kvalme, opkastning, diarré, obstipation og stomatitis er blandt de rapporterede bivirkninger. Andre bivirkninger omfatter træthed, alopeci, forhøjede leverenzymer, sepsis og muskuloskeletalt smertesyndrom.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Medmindre andet er angivet, viser nedenstående tabel hyppigheden af bivirkninger observeret hos patienter med brystcancer eller bløddelssarkom, som fik den anbefalede dosis i fase 2- og fase 3- studier.

Kategorierne over hyppigheder er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor hyppige de er. De hyppigste bivirkninger er anført først. Hvor grad 3- eller grad 4-bivirkninger forekom, vises den totale hyppighed og hyppigheden af grad 3- og grad 4-bivirkninger.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger - alle grader** | | | |
|  | **Meget almindelig (hyppighed %)** | **Almindelig (hyppighed %)** | **Ikke almindelig (hyppighed %)** | **Sjælden eller ikke kendt** |
| **Infektioner og** |  | Urinvejsinfektion (8,5 %) | Sepsis (0,5 %)  (G3/4: 0,5 %)a  Neutropenisk sepsis (0,2 %)  (G3/4: 0,2 %)a  Septisk shock (0,2 %)  (G3/4: 0,2 %)a |  |
| **parasitære** | (G3/4: 0,7 %) |
| **sygdomme** | Pneumoni (1,6 %) |
|  | (G3/4: 1,0 %) |
|  | Oral candidiasis |
|  | Oral herpes |
|  | Infektion af de øvre |
|  | luftveje |
|  | Nasofaryngitis |
|  | Rhinitis |
|  | Herpes zoster |
| **Blod og** | Neutropeni (53,6 %) | Lymfopeni (5,7 %) |  | \*Dissemineret |
| **lymfesystem** | (G3/4: 46,0 %) | (G3/4: 2,1 %) | intravaskulær |
|  | Leukopeni (27,9 %)  (G3/4: 17,0 %) | Febril neutropeni (4,5 %)  (G3/4: 4,4 %)a | koagulationb |
|  | Anæmi (21,8 %) | Trombocytopeni |  |
|  | (G3/4: 3,0 %) | (4,2 %) (G3/4: 0,7 %) |  |
| **Metabolisme og** | Nedsat appetit | Hypokaliæmi (6,8 %) |  |  |
| **ernæring** | (22,5 %) (G3/4: | (G3/4: 2,0 %) |
|  | 0,7 %)d | Hypomagnesiæmi |
|  |  | (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) |
|  |  | Dehydrering (2,8 %) |
|  |  | (G3/4: 0,5 %)d |
|  |  | Hyperglykæmi |
|  |  | Hypofosfatæmi |
|  |  | Hypocalcæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Søvnløshed Depression |  |  |
| **Nervesystemet** | Perifer neuropatic | Dysgeusi |  |  |
|  | (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) | Svimmelhed (9,0 %) |
|  | Hovedpine (17,5 %) | (G3/4: 0,4 %)d |
|  | (G3/4: 0,7 %) | Hypoæstesi  Letargi |
|  |  | Neurotoksicitet |
| **Øjne** |  | Øget tårestrøm (5,8 %) (G3/4: 0,1 %)d  Konjunktivitis |  |  |
| **Øre og labyrint** |  | Vertigo Tinnitus |  |  |
| **Hjerte** |  | Takykardi |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hedetur Lungeemboli (1,3 %)  (G3/4: 1,1 %)a | Dyb venetrombose |  |
| **Luftveje, thorax** | Dyspnø (15,2 %)a | Orofaryngeal smerte | Interstitiel |  |
| **og mediastinum** | (G3/4: 3,5 %)a  Hoste (15,0 %)  (G3/4: 0,5 %)d | Epistaxis  Rhinorré | lungesygdom  (0,2 %) (G3/4:  0,1 %) |
| **Mave-tarm-** | Kvalme (35,7 %) | Abdominalsmerter | Mundsår |  |
| **kanalen** | (G3/4: 1,1 %)d | Stomatitis (11,1 %) | Pankreatitis |
|  | Obstipation (22,3 %) | (G3/4: 1,0 %)d |  |
|  | (G3/4: 0,7 %)d | Mundtørhed |  |
|  | Diarré (18,7 %) (G3/4: | Dyspepsi (6,5 %) (G3/4: |  |
|  | 0,8 %) | 0,3 %)d |  |
|  | Opkastning (18,1 %) | Gastroøsofageal |  |
|  | (G3/4: 1,0 %) | reflukssygdom |  |
|  |  | Udspilet abdomen |  |
| **Lever og galdeveje** |  | Forhøjet ASAT (7,7 %) | Hepatotoksicitet |  |
|  | (G3/4: 1,4 %)d | (0,8 %) (G3/4: |
|  | Forhøjet ALAT (7,6 %) | 0,6 %) |
|  | (G3/4: 1,9 %)d |  |
|  | Forhøjet |  |
|  | gammaglutamyl- |  |
|  | transferase (1,7 %) |  |
|  | (G3/4: 0,9 %)d |  |
|  | Hyperbilirubinæmi |  |
|  | (1,4 %) (G3/4: 0,4 %) |  |
| **Hud og** | Alopeci | Udslæt (4,9 %) (G3/4: | Angioødem | \*\*Stevens- |
| **subkutane** |  | 0,1 %) |  | Johnsons |
| **væv** |  | Pruritus (3,9 %) (G3/4: |  | syndrom/ |
|  |  | 0,1 %)d |  | Toksisk |
|  |  | Neglesygdom |  | epidermal |
|  |  | Nattesved |  | nekrolyseb |
|  |  | Tør hud |  |  |
|  |  | Erytem |  |  |
|  |  | Hyperhidrose |  |  |
|  |  | Palmoplantar |  |  |
|  |  | erytrodysæstesi (1,0 %) |  |  |
|  |  | (G3/4: 0,1 %)d |  |  |
| **Knogler led, muskler** | Artralgi og myalgi | Knoglesmerter ( 6,7 %) |  |  |
| **og bindevæv** | (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) | (G3/4: 1,2 %) |
|  | Rygsmerter (12,8 %) | Muskelspasmer (5,3 %) |
|  | (G3/4:1,5 %) | (G3/4: 0,1 %)d |
|  | Smerter i ekstremiteter | Muskuloskeletale smerter |
|  | (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)d | Muskuloskeletale |
|  |  | brystsmerter |
|  |  | Muskelsvaghed |
| **Nyrer og urinveje** |  | Dysuri | Hæmaturi Proteinuri Nyresvigt |  |
| **Almene symptomer** | Træthed/asteni (53,2 %) | Slimhindeinflammation |  |  |
| **og reaktioner på** | (G3/4: 7,7 %) | (6,4 %) (G3/4: 0,9 %)d |
| **administrations-** | Pyreksi (21,8 %) | Perifert ødem |
| **stedet** | (G3/4: 0,7 %) | Smerter |
|  |  | Kulderystelser |
|  |  | Brystsmerter |
|  |  | Influenza-lignende |
|  |  | sygdom |
| **Undersøgelser** | Vægttab (11,4 %)  (G3/4: 0,4 %)d |  |  |  |

a Inkluderer grad 5-hændelser

b Fra spontane rapporter

c Inkluderer foretrukne termer for perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, polyneuropati, paræstesi, perifer sensorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati og demyeliniserende polyneuropati

d Ingen grad 4-hændelser

\* Sjælden

\*\* Hyppighed ikke kendt

Samlet var sikkerhedsprofilerne for patientpopulationerne med brystcancer og bløddelssarkom sammenlignelige.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Neutropeni*

Den observerede neutropeni var reversibel og ikke kumulativ. Gennemsnitstiden til nadir var 13 dage, og gennemsnitstiden til bedring fra svær neutropeni (< 0,5 x 109/l) var 8 dage.

Neutrofiltal på < 0,5 x 109/l, der varede i over 7 dage, forekom hos 13 % af patienterne med brystcancer, som blev behandlet med eribulin i EMBRACE-studiet.

Neutropeni blev rapporteret som en bivirkning, der opstod som følge af behandlingen (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) hos 151/404 (37,4 % for alle grader) i populationen med sarkom, sammenlignet med 902/1.559 (57,9 % for alle grader) i populationen med brystcancer. De kombinerede hyppigheder for TEAE og unormale neutrofiltal var hhv. 307/404 (76,0 %) og 1.314/1.559 (84,3 %). Den mediane behandlingsvarighed var 12,0 uger for sarkompatienter og 15,9 uger for brystcancerpatienter.

Der er blevet rapporteret dødelige tilfælde af febril neutropeni, neutropenisk sepsis, sepsis og septisk shock. Ud af 1.963 patienter med brystcancer eller bløddelssarkom, som fik eribulin i den anbefalede dosis i kliniske studier, var der et dødeligt tilfælde af neutropenisk sepsis (0,1 %) og et dødeligt tilfælde af febril neutropeni (0,1 %). Derudover var der 3 dødelige tilfælde af sepsis (0,2 %) og et dødeligt tilfælde af septisk shock (0,1 %).

Svær neutropeni kan håndteres med G-CSF eller lignende efter lægens skøn i henhold til relevante retningslinjer. Henholdsvis 18 % og 13 % af de eribulinbehandlede patienter fik G-CSF i de to fase 3- brystcancerstudier (studie 305 og 301). I fase 3-sarkomstudiet (studie 309) fik 26 % af de eribulinbehandlede patienter G-CSF.

Neutropeni resulterede i seponering hos < 1 % af patienterne, der fik eribulin.

*Dissemineret intravaskulær koagulation*

Tilfælde af dissemineret intravaskulær koagulation er blevet rapporteret, typisk i forbindelse med neutropeni og/eller sepsis.

*Perifer neuropati*

Hos de 1.559 brystcancerpatienter var den bivirkning, som hyppigst resulterede i seponering af eribulin, perifer neuropati (3,4 %). Mediantiden til grad 2 perifer neuropati var 12,6 uger (efter 4 cyklusser). Ud af de 404 sarkompatienter seponerede 2 patienter eribulin på grund af perifer neuropati. Mediantiden til grad 2 perifer neuropati var 18,4 uger.

7,4 % af brystcancerpatienterne og 3,5 % af sarkompatienterne udviklede grad 3 eller 4 perifer neuropati. I de kliniske studier var det lige så sandsynligt, at patienter med allerede eksisterende neuropati udviklede nye eller forværrede symptomer som at patienter, der indgik i studiet uden neuropati, gjorde det. Hos brystcancerpatienter med allerede eksisterende grad 1 eller 2 perifer neuropati var hyppigheden af grad 3 perifer neuropati, der opstod under behandlingen, 14 %.

*Hepatotoksicitet*

Hos nogle patienter med normale/unormale leverenzymer før behandling med eribulin er der blevet rapporteret forhøjede niveauer af leverenzymer, når behandlingen med eribulin blev påbegyndt.

Sådanne forhøjelser forekom at være opstået tidligt i eribulinbehandlingen (i cyklus 1-2) for hovedparten af disse patienter, og selvom det menes at være sandsynligt, at det er et fænomen i forbindelse med leverens tilpasning til eribulinbehandlingen og ikke tegn på signifikant levertoksicitet hos de fleste patienter, er der også blevet rapporteret hepatotoksicitet.

Specielle populationer

*Ældre population*

Ud af de 1.559 patienter med brystcancer, der blev behandlet med den anbefalede dosis eribulin, var 283 patienter (18,2 %) ≥ 65 år. Ud af de 404 sarkompatienter, der blev behandlet med eribulin, var 90 patienter (22,3 %) ≥ 65 år. Sikkerhedsprofilen af eribulin hos ældre patienter (≥ 65 år) var sammenlignelig med profilen hos patienter < 65 år, undtagen for asteni/træthed, hvor tendensen var en øget hyppighed med alderen. Der anbefales ingen dosisjustering for den ældre population.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Patienter med ALT eller AST > 3 x ULN (øvre normalgrænse) oplevede en højere forekomst af grad 4 neutropeni og febril neutropeni. Selvom data er begrænsede, har patienter med bilirubin > 1,5 x ULN også en højere forekomst af grad 4 neutropeni og febril neutropeni (se også pkt. 4.2 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Der blev udført tre åbne studier, studie 113, 213 og 223, hos pædiatriske patienter med refraktære eller recidiverede faste tumorer og lymfomer, men med udelukkelse af tumorer i centralnervesystemet (CNS) (se pkt. 5.1).

Sikkerheden ved eribulin som monoterapi blev evalueret hos 43 pædiatriske patienter, som fik op til 1,58 mg/m2 på Dag 1 og Dag 8 i en cyklus på 21 dage (studie 113 og 223). Sikkerheden ved eribulin i kombination med irinotecan blev også evalueret hos 40 pædiatriske patienter, som fik eribulin 1,23 mg/m2 på Dag 1 og Dag 8 og irinotecan 20 eller 40 mg/m2 på Dag 1 til Dag 5 i en cyklus på 21 dage, eller 100 eller 125 mg/m2 på Dag 1 og Dag 8 i en cyklus på 21 dage (studie 213).

I studie 113 (fase 1) var de hyppigst rapporterede lægemiddelrelaterede bivirkninger nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat lymfocyttal, anæmi og nedsat neutrofiltal.

I studie 213 (fase 1/2) var de hyppigst rapporterede lægemiddelrelaterede bivirkninger neutropeni (fase 1) og diarré og nedsat neutrofiltal (fase 2).

I studie 223 (fase 2) var de hyppigst rapporterede lægemiddelrelaterede bivirkninger nedsat neutrofiltal, anæmi og nedsat antal hvide blodlegemer.

Sikkerhedsprofilen for eribulin som monoterapi eller i kombination med irinotecanhydrochlorid i den pædiatriske population var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for begge forsøgslægemidler hos den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

I et tilfælde af overdosering fik patienten utilsigtet 7,6 mg eribulin (ca. 4 gange den planlagte dosis) og udviklede derefter en overfølsomhedsreaktion (grad 3) på Dag 3 og neutropeni (grad 3) på Dag 7.

Begge bivirkninger gik væk med understøttende behandling.

Der er ingen kendt antidot mod en overdosis af eribulin. I tilfælde af en overdosering skal patienten nøje overvåges. Behandling af en overdosering skal omfatte understøttende medicinsk indgriben for at behandle de kliniske manifestationer, patienten fremviser.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX41.

Eribulinmesilat er en hæmmer af mikrotubuli dynamikken. Det tilhører halichondrinklassen af antineoplastiske stoffer. Det er en strukturelt simplificeret, syntetisk analog til halichondrin B, et naturligt produkt isoleret fra den marine svamp *Halichondria okadai*.

Eribulin hæmmer vækstfasen af mikrotubuli uden at påvirke forkortelsesfasen og isolerer tubulin til ikke-produktive aggregater. Eribulin udøver sin virkning via en tubulin-baseret, antimitotisk mekanisme, som fører til blokering af G2/M celle-cyklus og afbrydelse af de mitotiske tentråde, hvilket i sidste ende fører til apoptotisk celledød efter langvarig og irreversibel mitotisk blokade.

**Klinisk virkning**

Brystcancer

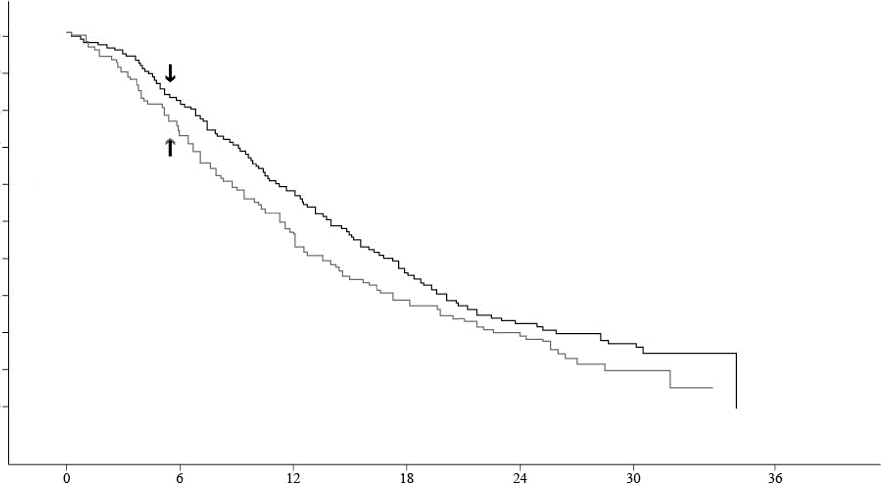
Eribulins virkning ved brystcancer er primært dokumenteret i to randomiserede, komparative fase 3-studier.

De 762 patienter i det pivotale fase 3-studie (EMBRACE, studie 305) havde lokalt recidiverende eller metastaserende brystcancer og havde tidligere gennemgået mindst to og højst fem kemoterapi-kure, herunder en kur med antracyklin og en med taxan (medmindre det var kontraindiceret). Patienterne skulle have sygdomsprogression inden for 6 måneder efter deres sidste kemoterapi-kur. HER2-status for patienterne var: 16,1 % positive, 74,2 % negative og 9,7 % ukendte, mens 18,9 % af patienterne var trippelt negative. De blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten eribulin eller bedste behandling efter lægens skøn (treatment of physician's choice, TPC), som bestod af 97 % kemoterapi (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % capecitabin, 16 % taxan, 9 % antracyklin, 10 % anden kemoterapi) eller 3 % hormonbehandling.

Studiet opfyldte det primære endepunkt med en samlet overlevelse (*overall survival*, OS), som var statistisk signifikant bedre i eribulin-gruppen sammenlignet med TPC-gruppen, efter at 55 % af de forventede hændelser var indtrådt.

Dette resultat blev bekræftet i en opdateret overlevelsesanalyse, som blev udført efter 77 % af hændelserne var indtrådt.

## Studie 305 -opdateret samlet overlevelse (ITT-population)



**ERIBULIN ZENTIVA**

**Behandling efter lægens skøn**

**(TPC)**

|  |  |
| --- | --- |
| **ANDEL AF PATIENTER I LIVE** | 1,0  0,9  0,8  0,7  0,6  0,5  0,4  0,3  0,2  0,1  0,0 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Virkningsparameter** | **Eribulin (n=508)** | **TPC (n=254)** |
| **Samlet overlevelse** |  |  |
| Antal hændelser | 386 | 203 |
| Median (måneder) | 13,2 | 10,5 |
| *Hazard ratio* (95% CI)a | 0,805 (0,677; 0,958) | |
| Nominel P-værdi (log rank) | 0,014b |  |
| aCox proportional *hazard*  bStratificeret af geografisk region, HER2/neu-status  og tidligere capecitabinbehandling. | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  | **TID (måneder)** |  |  |  |
| **ANTAL PATIENTER I RISIKOGRUPPEN** | | | | | | | |
| Eribulin | 508 | 406 | 274 | 142 | 54 | 11 | 0 |
| TPC | 254 | 178 | 106 | 61 | 26 | 5 | 0 |

Ved en uafhængig vurdering var den mediane progressionsfrie overlevelse (PFS) 3,7 måneder for eribulin-armen sammenlignet med 2,2 måneder for TPC-armen (HR 0,865, 95 % CI: 0,714; 1,048, p=0,137). Blandt patienter med evaluerbart respons var den objektive responsrate efter RECIST- kriterierne 12,2 % (95 % CI: 9,4 %; 15,5 %), baseret på en uafhængig vurdering, for eribulin-armen sammenlignet med 4,7 % (95 % CI: 2,3 %; 8,4 %) for TPC-armen.

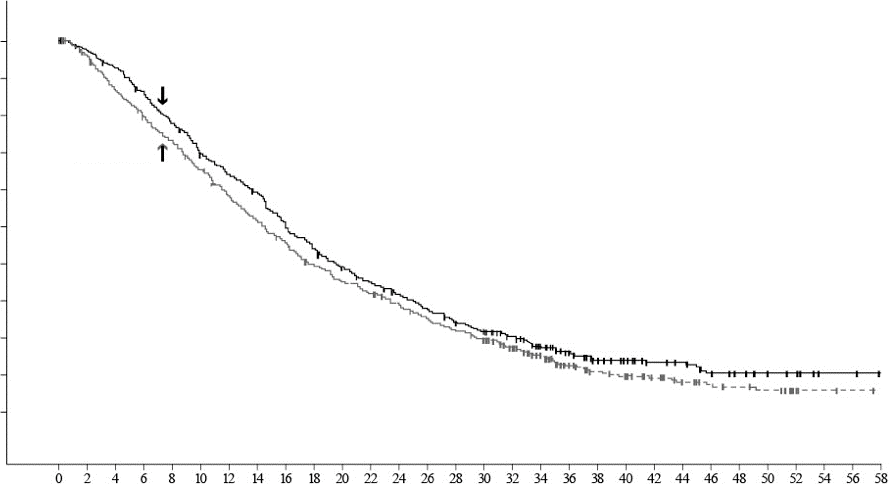
Den positive virkning på den samlede overlevelse blev set hos både de taxan-refraktære og ikke- refraktære patientgrupper. I den opdaterede overlevelsesanalyse var HR for eribulin *versus* TPC 0,90 (95 % CI 0,71; 1,14) i eribulins favør for taxan-refraktære patienter og 0,73 (95 % CI 0,56; 0;96) for patienter, der ikke var taxan-refraktære.

Den positive virkning på den samlede overlevelse blev set både hos capecitabin-naive og capecitabin- forbehandlede patientgrupper. Den opdaterede overlevelsesanalyse viste en overlevelsesfordel for eribulin-gruppen sammenlignet med TPC både hos capecitabin-forbehandlede patienter med en HR på 0,787 (95 % CI 0,645; 0,961), og for capecitabin-naive patienter med en tilsvarende HR på 0,865

(95 % CI 0,606; 1,233).

Det andet fase 3-studie af metastatisk brystcancer i tidligere stadie, studie 301 var et *open-label*, randomiseret studie hos patienter (n=1.102) med lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer for at undersøge virkningen af eribulin-monoterapi i forhold til capecitabin-monoterapi med samlet overlevelse og PFS som sammensat primært endepunkt. Patienterne havde tidligere fået op til tre kemoterapi-kure, herunder både en med antracyklin og en med taxan, og maksimalt to for fremskreden sygdom. Henholdsvis 20,0 %, 52,0 % og 27,2 % havde fået 0, 1 eller 2 tidligere kemoterapi-kure for metastatisk brystcancer. HER2-status for patienterne var: 15,3 % positive, 68,5 % negative og 16,2 % ukendte, mens 25,8 % af patienterne var trippelt negative.

## Studie 301 – Samlet overlevelse (ITT-population)



**ERIBULIN ZENTIVA**

**Capecitabin**

|  |  |
| --- | --- |
| **SANDSYNLIGHED FOR OVERLEVELSE** | 1,0  0,9  0,8  0,7  0,6  0,5  0,4  0,3  0,2  0,1  0,0 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Virkningsparameter** | **Samlet overlevelse i ITT- populationen** | |
|  | **Eribulin (n=554)** | **Capecitabin (n=548)** |
| Antal hændelser | 446 | 459 |
| Median (måneder) | 15,9 | 14,5 |
| *Hazard ratio* (95 % CI)a | 0,879 (0,770, 1,003) | |
| P-værdi (log rank) | 0,056b |  |
| aCox proportional *hazard*  bStratificeret af geografisk region, HER2/neu-status | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **TID (måneder)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **ANTAL PATIENTER I RISIKOGRUPPEN** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Eribulin | 554 | 530 | 505 | 464 | 423 | 378 | 349 | 320 | 268 | 243 | 214 | 193 | 173 | 151 | 133 | 119 | 99 | 77 | 52 | 38 | 32 | 26 | 22 | 15 | 13 | 9 | 7 | 2 | 2 | 0 |
| Capecitabin | 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 |

Progressionsfri overlevelse, bedømt ved en uafhængig vurdering, var sammenlignelig for eribulin og capecitabin med medianer på hhv. 4,1 måneder *versus* 4,2 måneder (HR 1,08, [95 % CI: 0,932; 1,250]). Objektiv responsrate, bedømt ved en uafhængig vurdering, var også sammenlignelig for eribulin og capecitabin; 11,0 % (95 % CI: 8,5; 13,9) i eribulingruppen og 11,5 % (95 % CI: 8,9; 14,5) i capecitabingruppen.

Den samlede overlevelse hos HER2-negative og HER2-positive patienter i eribulin- og kontrolgrupperne i studie 305 og studie 301 vises nedenfor:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Virkningsparameter** | **Studie 305 opdateret samlet overlevelse ITT-population** | | | |
| **HER2-negative** | | **HER2-positive** | |
|  | **Eribulin**  **(n = 373)** | **TPC (n = 192)** | **Eribulin**  **(n = 83)** | **TPC (n = 40)** |
| Antal hændelser | 285 | 151 | 66 | 37 |
| Median måneder | 13,4 | 10.5 | 11,8 | 8,9 |
| *Hazard ratio* (95 % CI) | 0,849 (0,695; 1,036) | | 0,594 (0,389; 0,907) | |
| p-værdi (log rank) | 0,106 | | 0,015 | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Virkningsparameter** | **Studie 301 samlet overlevelse ITT-population** | | | |
| **HER2-negative** | | **HER2-positive** | |
|  | **Eribulin**  **(n = 375)** | **Capecitabin (n = 380)** | **Eribulin**  **(n = 86)** | **Capecitabin (n = 83)** |
| Antal hændelser | 296 | 316 | 73 | 73 |
| Median måneder | 15,9 | 13,5 | 14,3 | 17,1 |
| *Hazard ratio* (95 % CI) | 0,838 (0,715; 0,983) | | 0,965 (0,688; 1,355) | |
| p-værdi (log rank) | 0,030 | | 0,837 | |

Bemærk: Samtidig behandling med anti-HER2 blev ikke inkluderet i studie 305 og studie 301.

Liposarkom

Ved liposarkom støttes virkningen af eribulin af det pivotale fase 3-sarkomstudie (studie 309). Patienterne i dette studie (n=452) havde lokalt, recidiverende, inoperabelt og/eller metastatisk bløddelssarkom af en ud af to undertyper – leiomyosarkom eller liposarkom. Patienterne havde fået mindst to tidligere kemoterapibehandlinger, hvoraf den ene skal have været et antracyklin (medmindre det er kontraindiceret).

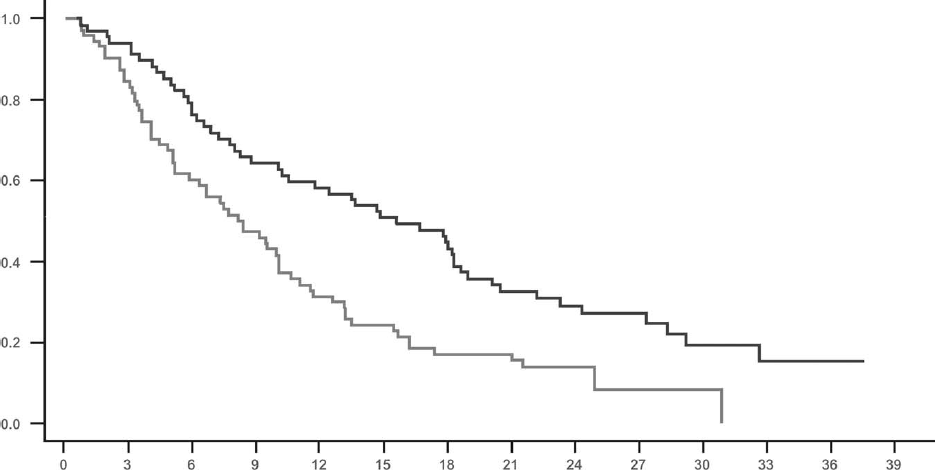
Patienterne skal have oplevet progression inden for 6 måneder efter deres sidste kemoterapiregime. De blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten eribulin 1,23 mg/m2 på dag 1 og dag 8 i en 21-dages cyklus eller dacarbazin 850 mg/m2, 1000 mg/m2 eller 1200 mg/m2 (dosis bestemt af investigator før randomisering) hver 21. dag.

I studie 309 blev der observeret en statistisk signifikant forbedring i OS hos patienter, der blev randomiseret til eribulinarmen, sammenlignet med kontrolarmen. Dette viste sig som en 2-måneders forbedring af median-OS (13,5 måneder for eribulinbehandlede patienter *vs.*11,5 måneder for dacarbazinbehandlede patienter). Der var ingen signifikant forskel i progressionsfri overlevelse eller samlet responsrate mellem behandlingsarmene for den samlede population.

Virkningen af eribulinbehandling var begrænset til patienter med liposarkom (45 % dedifferentierede, 37 % myksoide/runde celler og 18 % pleomorfe i studie 309), baseret på undergruppeanalyser af OS og PFS planlagt på forhånd. Der var ingen forskel i virkningen mellem eribulin og decarbazin hos patienter med fremskreden eller metastatisk leiomyosarkom.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studie 309 Liposarkom-undergruppe** | | **Studie 309 Leiomyosarkom- undergruppe** | | **Studie 309 ITT-population** | |
| **Eribulin**  **(n=71)** | **Dacarbazin (n=72)** | **Eribulin**  **(n=157)** | **Dacarbazin (n=152)** | **Eribulin**  **(n=228)** | **Dacarbazin (n=224)** |
| **Samlet overlevelse** | | | | | | |
| Antal hændelser | 52 | 63 | 124 | 118 | 176 | 181 |
| Antal måneder (median) | 15,6 | 8,4 | 12,7 | 13,0 | 13,5 | 11,5 |
| *Hazard* ratio (95 % CI) | 0,511 (0,346; 0,753) | | 0,927 (0,714; 1,203) | | 0,768 (0,618; 0,954) | |
| Nominel p-værdi | 0,0006 | | 0,5730 | | 0,0169 | |
| **Progressionsfri overlevelse** | | | | | | |
| Antal hændelser | 57 | 59 | 140 | 129 | 197 | 188 |
| Antal måneder (median) | 2,9 | 1,7 | 2,2 | 2,6 | 2,6 | 2,6 |
| *Hazard* ratio (95 % CI) | 0,521 (0,346; 0,784) | | 1,072 (0,835; 1,375) | | 0,877 (0,710; 1,085) | |
| Nominel p-værdi | 0,0015 | | 0,5848 | | 0,2287 | |

## Studie 309 - samlet overlevelse i liposarkom-undergruppen



ERIBULIN ZENTIVA

Dacarbazin

**Tid (måneder)**

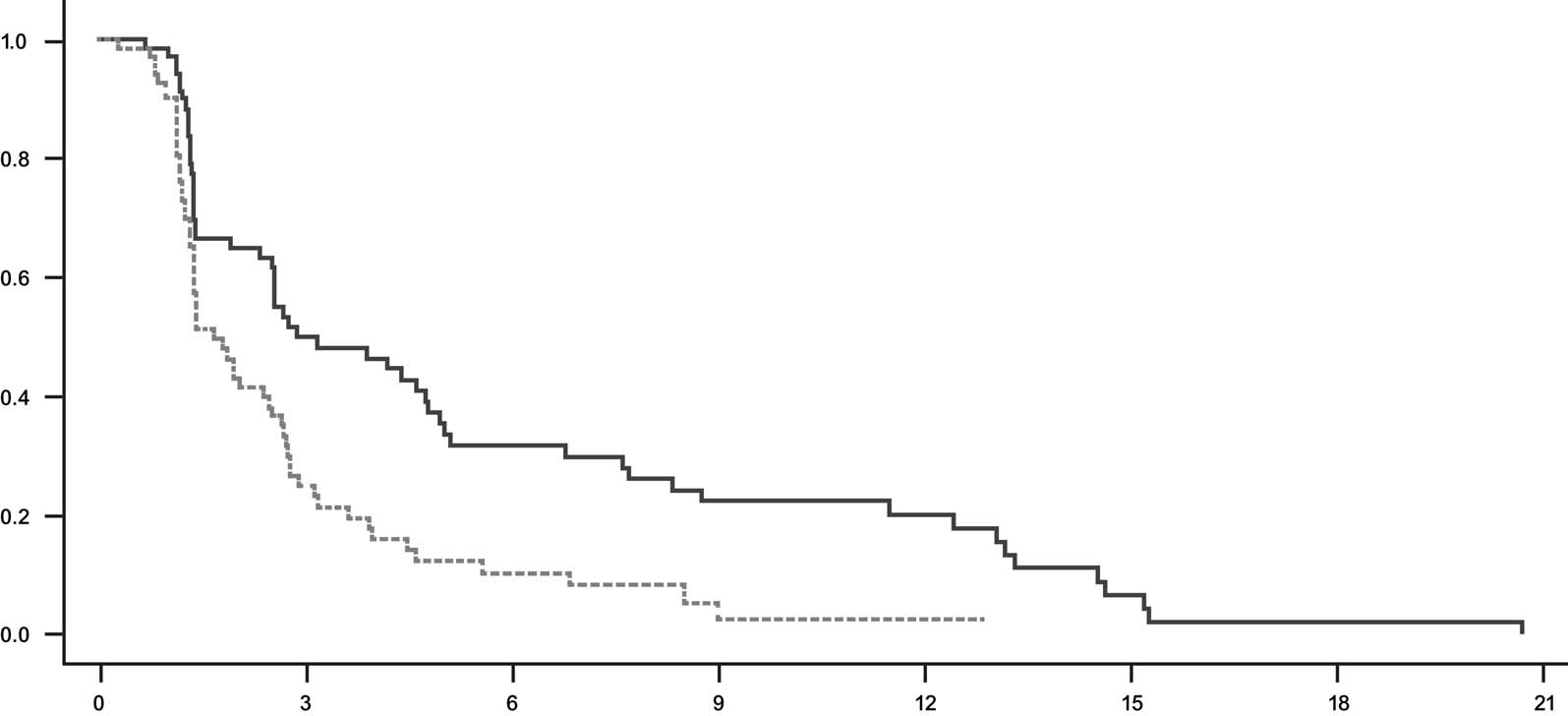
**SANDSYNLIGHED FOR OVERLEVELSE**

**ANTAL PATIENTER MED RISIKO:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Eribulin | 71 | 63 | 51 | 43 | 39 | 34 | 30 | 20 | 15 | 12 | 7 | 4 | 2 | 0 |
| Dacarbazin | 72 | 59 | 42 | 33 | 22 | 17 | 12 | 11 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |

## Studie 309 - progressionsfri overlevelse i liposarkom-undergruppen

**SANDSYNLIGHED FOR OVERLEVELSE**



ERIBULIN ZENTIVA

Dacarbazin

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  | **Tid (måneder)** |  |  |  |  |
| **ANTAL PATIENTER MED RISIKO:** | | | | | | | | |
| Eribulin | 71 | 28 | 17 | 12 | 9 | 3 | 1 | 0 |
| Dacarbazin | 72 | 15 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Pædiatrisk population

*Brystcancer*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med eribulin i alle undergrupper af den pædiatriske population ved indikationen brystcancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

*Bløddelssarkom*

Eribulins virkning blev vurderet men ikke bestemt i tre åbne studier:

Studie 113 var et åbent, fase 1, multicenterstudie til dosisfastlæggelse, som vurderede eribulin hos pædiatriske patienter med refraktære eller recidiverede faste tumorer og lymfomer, men med udelukkelse af CNS-tumorer. I alt 22 pædiatriske patienter (aldersinterval: 3 til 17 år) deltog og blev behandlet. Patienterne fik administreret eribulin intravenøst på dag 1 og dag 8 i en cyklus på 21 dage på tre dosisniveauer (0,97, 1,23 og 1,58 mg/m2). Den maksimale tolererede dosis (MTD)/anbefalede fase 2- dosis (RP2D) af eribulin blev fastlagt til 1,23 mg/m2 på dag 1 og dag 8 i en cyklus på 21 dage.

Studie 223 var et åbent, fase 2, multicenterstudie, som vurderede eribulins sikkerhed og præliminære aktivitet hos pædiatriske patienter med refraktært eller recidiveret rhabdomyosarkom (RMS),

non-rhabdomyosarkom bløddelssarkom (NRSTS) eller Ewings sarkom (EWS). Enogtyve pædiatriske patienter (aldersinterval: 2 til 17 år) deltog og blev behandlet intravenøst med eribulin i en dosis på 1,23 mg/m2 på dag 1 og dag 8 i en cyklus på 21 dage (RP2D fra studie 113). Ingen patient opnåede bekræftet delvist respons (PR) eller komplet respons (CR).

Studie 213 var et åbent, fase 1/2, multicenterstudie til evaluering af eribulins sikkerhed og virkning ved i kombination med irinotecanhydrochlorid hos pædiatriske patienter med recidiverede/refraktære faste tumorer og lymfomer, men med udelukkelse af CNS-tumorer (fase 1), og til vurdering af kombinationsbehandlingens virkning hos pædiatriske patienter med recidiveret/refraktær RMS, NRSTS og EWS (fase 2). I alt 40 pædiatriske patienter deltog og blev behandlet i dette studie.

13 pædiatriske patienter (aldersinterval: 4 til 17 år) deltog og blev behandlet i fase 1, hvor RP2D blev bestemt som eribulin 1,23 mg/m2 på dag 1 og dag 8 med irinotecanhydrochlorid 40 mg/m2 på dag 1 til dag 5 i en cyklus på 21 dage.

I fase 2 deltog 27 pædiatriske patienter (aldersinterval: 4 til 17 år) som blev behandlet med RP2D. Tre patienter havde bekræftet PR (1 patient i hver af RMS-, NRSTS- og EWS-histologikohorterne). Den objektive responsrate (ORR) var 11,1 %.

Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedssignaler i de tre pædiatriske studier (se pkt. 4.8). På grund af de små patientpopulationer kan der dog ikke drages nogen faste konklusioner.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Eribulins farmakokinetik er karakteriseret ved en hurtig fordelingsfase, efterfulgt af en langvarig elimineringsfase, men med gennemsnitlig terminal halveringstid på ca. 40 timer. Eribulin har et stort fordelingsvolumen (gennemsnitsinterval 43 til 114 l/m2).

Eribulin bindes kun svagt til plasmaproteiner. Plasmaproteinbindingen af eribulin (100 - 1000 ng/ml) varierede fra 49 % til 65 % i humant plasma.

Biotransformation

Uomdannet eribulin var det hovedsageligt cirkulerende stof i plasma efter indgivelse af 14C-eribulin til patienter. Metabolitkoncentrationer udgjorde < 0,6 % af det oprindelige stof, hvilket bekræfter, at der ikke er nogen betydende humane metabolitter for eribulin.

Elimination

Eribulin har en lav clearance (gennemsnitsinterval 1,16 til 2,42 l/t/m2). Der blev ikke observeret nogen signifikant akkumulering af eribulin ved ugentlig indgivelse. De farmakokinetiske egenskaber er ikke dosis- eller tidsafhængige i dosisintervallet 0,22 til 3,53 mg/m2.

Eribulin elimineres hovedsageligt via biliær udskillelse. Transportproteinet, som er involveret i denne udskillelse, kendes ikke på nuværende tidspunkt. Prækliniske *in vitro-*studier indikerer, at eribulin transporteres af P-gp. Det er imidlertid blevet vist, at eribulin ikke er en P-gp-hæmmer *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Desuden har samtidig administration af ketoconazol *in vivo* ingen virkning på eksponeringen for eribulin (AUC og Cmax). *In vitro*-studier har også indikeret, at eribulin ikke er substrat for OCT1.

Efter indgivelse af 14C-eribulin til patienter blev ca. 82 % af dosis elimineret i fæces og 9 % i urinen hvilket indikerer, at nyreclearance ikke er en signifikant eliminationsvej for eribulin.

Uomdannet eribulin udgjorde hovedparten af den totale radioaktivitet i fæces og urin.

Nedsat leverfunktion

Et studie evaluerede eribulins farmakokinetik hos patienter med let (Child-Pugh A, n=7) og moderat (Child-Pugh B, n=4) nedsat leverfunktion på grund af levermetastaser. Sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (n=6), var eribulins eksponering forhøjet 1,8 gange og tre gange hos patienter med hhv. let og moderat nedsat leverfunktion. Indgivelse af eribulin ved en dosis på 0,97 mg/m2 til patienter med let nedsat leverfunktion og 0,62 mg/m2 til patienter med moderat nedsat leverfunktion resulterede i en noget større eksponering end efter en dosis på 1,23 mg/m2 til patienter med normal leverfunktion. Eribulin blev ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Der foreligger ingen studier af patienter med nedsat leverfunktion på grund af cirrose. Se pkt. 4.2 for doseringsvejledning.

Nedsat nyrefunktion

Der blev observeret en øget eksponering for eribulin hos nogle patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion, med højt inter-individuel variabilitet. Eribulins farmakokinetik blev evalueret i et fase I-studie hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance: ≥ 80 ml/min, n=6), moderat (30-50 ml/min; n=7) eller svært (15-< 30 ml/min; n=6) nedsat nyrefunktion. Kreatininclearance blev estimeret ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen. Der blev observeret et 1,5 gange (90 % CI: 0,9-2,5) øget dosisnormaliseret AUC(0-inf) hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion. Se pkt. 4.2 for behandlingsvejledning.

Pædiatrisk population

Eribulins plasmakoncentrationer blev indsamlet fra 83 pædiatriske patienter (aldersinterval: 2 til 17 år) med refraktære/recidiverede og tilbagevendende faste tumorer og lymfomer, som fik eribulin i studierne 113, 213 og 223. Eribulins farmakokinetik hos pædiatriske patienter var sammenlignelig med voksne patienter med STS og patienter med andre typer af tumorer. Eribulineksponeringen hos pædiatriske patienter svarede til eksponeringen hos voksne patienter. Samtidig irinotecan havde ikke nogen indvirkning på eribulins farmakokinetik hos pædiatriske patienter med refraktære/recidiverede og tilbagevendende faste tumorer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Eribulin var ikke mutagent *in vitro* i den bakterielle reverse mutationsassay (Ames-test). Eribulin var positiv i en mutagenese-assay af muselymfom, og det var klastogent i en *in vivo* micronukleus-assay hos rotter.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med eribulin.

Der er ikke blevet udført et fertilitetsstudie med eribulin, men baseret på prækliniske fund i studier, hvor tesikulær toksicitet blev observeret hos både rotter (hypocellularitet af seminiferus epitel med hypospermi/aspermi) og hunde, kan mandlig fertilitet med gentagne doser muligvis kompromitteres under behandling med eribulin. Et embryoføtal udviklingsstudie hos rotter bekræftede udviklingstoksicitet og teratogent potentiale af eribulin. Drægtige rotter blev behandlet med eribulinmesilat svarende til 0,009, 0,027, 0,088 og 0,133 mg eribulin/kg på gestationsdagene 8, 10 og

12. Et dosisrelateret forøget antal resorptioner og en dosisrelateret nedsat fostervægt blev observeret ved doser ≥ 0,088 mg/kg, og en øget forekomst af misdannelser (manglende underkæbe, tunge, mave og milt) blev registreret ved 0,133 mg/kg.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethanol, vandfrit

Vand til injektionsvæsker

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier om eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede hætteglas

2 år.

Opbevaringstid efter anbrud

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af den ufortyndede opløsning i en injektionssprøjte er blevet påvist i op til 24 timer ved 20 til 25 °C og og 96 timer ved 2 til 8 °C.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af den fortyndede opløsning (eribulin 0,018 mg/ml til 0,18 mg/ml i natriumchlorid [0,9 %]) er blevet påvist i 48 timer ved 2 til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet straks anvendes. Hvis det ikke anvendes straks er opbevaringstiderne og forholdene under anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være over 24 timer ved temperaturer på 2 til 8 °C, medmindre fortyndingen blev udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart glas (type I) hætteglas med halobutylgummiprop, en aluminiumforsegling og en plastik flip-off hætte, indeholdende 2 ml opløsning.

Pakningsstørrelser: 1 og 6 hætteglas, i karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Eribulin er et cytotoksisk lægemiddel mod cancer og som for andre toksiske stoffer, skal der udvises forsigtighed ved håndtering. Der anbefales brug af handsker, beskyttelsesbriller og beskyttelsestøj. Hvis huden kommer i kontakt med opløsningen, skal den straks vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis der er kontakt med slimhinder, skal slimhinderne skylles grundigt med vand.

Eribulin må kun forberedes og indgives af personale med hensigtsmæssig træning i håndtering af cytotoksiske midler. Gravide medarbejdere bør ikke håndtere eribulin.

Eribulin kan fortyndes med aseptiske teknikker op til 100 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Efter administration anbefales det, at den intravenøse slange skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at sikre administration af hele dosen. Det må ikke blandes med andre lægemidler, og det må ikke fortyndes i glucose 5 % infusionsvæske, opløsning.

Ved brug af en spids til administration af produktet skal instruktionerne fra producenten af udstyret følges. Eribulin "Zentiva" hætteglas har en 20 mm prop. Det valgte udstyr skal være kompatibelt med små hætteglaspropper.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68600

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. juli 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. april 2025