SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Eribulin Accord 0,44 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 0,44 mg eribulina u obliku eribulinmesilata.
Jedna bočica od 2 ml sadrži 0,88 mg eribulina u obliku eribulinmesilata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
1 ml otopine za injekciju sadrži 39,45 mg etanola.
Jedna bočica od 2 ml otopine za injekciju sadrži 78,9 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)
Bistra, bezbojna vodena otopina gotovo bez vidljivih čestica.
pH je između 6,0 i 9,0, a osmolalnost između 760 i 1140 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Eribulin Accord je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke u kojih je bolest napredovala nakon najmanje jednog kemoterapijskog režima za uznapredovalu bolest (vidjeti dio 5.1). Prethodna terapija morala je uključivati antraciklin i taksan kao adjuvantnu ili metastatsku terapiju, osim ako ti bolesnici nisu bili pogodni za ta liječenja.

Eribulin Accord je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s neresektabilnim liposarkomom koji su prethodno primili terapiju koja sadrži antraciklin (osim ako nije bilo prikladno) zbog uznapredovale ili metastatske bolesti (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Eribulin Accord smije propisati samo kvalificirani liječnik s odgovarajućim iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova. Lijek smije primjenjivati samo odgovarajuće kvalificirani zdravstveni radnik.

Doziranje

Preporučena doza eribulina u obliku gotove otopine iznosi 1,23 mg/m^2 i primjenjuje se intravenski u trajanju od 2 do 5 minuta 1. i 8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Napomena:
U Europskoj uniji preporučena doza odnosi se na djelatnu tvar u obliku baze (eribulin).
Izračunavanje pojedinačne doze za primjenu bolesniku mora se temeljiti na jačini gotove otopine

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

koja sadrži 0,44 mg/ml eribulina i preporučenoj dozi od 1,23 mg/m^2. Niže navedene preporuke za sniženje doze, prikazane su i u obliku doze eribulina koja će biti primijenjena na temelju jačine gotove otopine.

U ključnim ispitivanjima, radovima objavljenima na temelju tih ispitivanja i u nekim drugim zemljama, npr. Sjedinjenim Američkim Državama i Švicarskoj, preporučena doza temelji se na eribulinu u obliku soli (eribulinmesilat).

Bolesnici mogu osjećati mučninu ili povraćati. Potrebno je razmotriti primjenu antiemetičke profilakse uključujući kortikosteroide.

Odgoda primjene doze za vrijeme liječenja

Primjenu lijeka Eribulin Accord 1. i 8. dana treba odgoditi u sljedećim slučajevima:
- ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) < 1 x 10^9/l
- ako je broj trombocita < 75 x 10^9/l
- ako postoji nehematološka toksičnost 3. ili 4. stupnja.

Smanjenje doze za vrijeme liječenja

Preporučena smanjenja doze kod ponovnog liječenja prikazana su u sljedećoj tablici.

Preporučeno smanjenje doze

Nuspojava nakon prethodne primjene lijeka Eribulin Accord	**Preporučena doza eribulina**
Hematološka:	
ABN < 0,5 x 10^9/l traje dulje od 7 dana	0,97 mg/m^2
ABN < 1 x 10^9/l neutropenija komplicirana vrućicom ili infekcijom	
Broj trombocita < 25 x 10^9/l trombocitopenija	
Broj trombocita < 50 x 10^9/l trombocitopenija komplicirana krvarenjem ili zahtijeva transfuziju krvi ili trombocita	
Nehematološka:	
Svaka nuspojava 3. ili 4. stupnja u prethodnom ciklusu	
Ponovna pojava neke gore navedene hematološke ili nehematološke nuspojave	
Usprkos smanjenju na 0,97 mg/m^2	0,62 mg/m^2
Usprkos smanjenju na 0,62 mg/m^2	Razmotriti prekid primjene

Nakon što je doza eribulina bila smanjena, ne smije se ponovno povećavati.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre zbog metastaza
Preporučena doza eribulina u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) iznosi 0,97 mg/m^2 i primjenjuje se intravenski u trajanju od 2 do 5 minuta 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza eribulina u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) iznosi 0,62 mg/m^2 i primjenjuje se intravenski u trajanju od 2 do 5 minuta 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa.
Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) nije se ispitivala, ali smatra se da je dozu potrebno još više smanjiti ako se eribulin primjenjuje u ovih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre zbog ciroze
Primjena nije ispitivana u ovoj skupini bolesnika. Gore navedene doze mogu se koristiti u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre, ali savjetuje se pomno praćenje

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

bolesnika jer se može pokazati potreba za prilagodbom doze.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Neki bolesnici s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min) mogu imati povećanu izloženost eribulinu te im može biti potrebno smanjiti dozu. Savjetuje se oprez i pomno praćenje svih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici

Ne postoje posebne preporuke za prilagodbu doze na temelju dobi bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Eribulin Accord u djece i adolescenata za indikaciju raka dojke.

Nema relevantne primjene lijeka Eribulin Accord u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju sarkoma mekog tkiva (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Eribulin Accord je za intravensku primjenu. Doza se može razrijediti u najviše 100 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Ne smije se razrjeđivati pomoću 5%-tne otopine glukoze za infuziju. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6. Prije primjene potrebno je osigurati dobar pristup perifernoj veni ili centralnoj liniji kod bolesnika. Nema dokaza da eribulinmesilat izaziva plikove ili nadraženost. U slučaju ekstravazacije lijeka, liječenje je simptomatsko. Za informacije o rukovanju citotoksičnim lijekovima, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dojenje

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematologija

Mijelosupresija ovisi o dozi i primarno se očituje kao neutropenija (vidjeti dio 4.8). U svih je bolesnika svaki put prije primjene doze eribulina potrebno napraviti kompletnu krvnu sliku. Liječenje eribulinom smije se započeti samo u bolesnika s vrijednostima ABN $\geq 1,5 \times 10^9$/l i brojem trombocita $> 100 \times 10^9$/l.

Febrilna neutropenija razvila se u < 5% bolesnika liječenih eribulinom. Bolesnike s febrilnom neutropenijom, teškom neutropenijom ili trombocitopenijom treba liječiti u skladu s preporukama u dijelu 4.2.

Kod bolesnika s vrijednostima alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) > 3 x iznad gornje granice normale (GGN) zabilježena je veća incidencija neutropenije i febrilne neutropenije 4. stupnja. Premda su podaci ograničeni, i u bolesnika kod kojih je vrijednost bilirubina > 1,5 x GGN incidencija neutropenije i febrilne neutropenije 4. stupnja također je bila veća.

Prijavljeni su slučajevi smrtnog ishoda zbog febrilne neutropenije, neutropenične sepse, sepse i septičnog šoka.

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

Tešku neutropeniju može se kontrolirati primjenom čimbenika stimulacije rasta granulocita (G-CSF) ili ekvivalentnog lijeka, ovisno o procjeni liječnika i u skladu s važećim smjernicama (vidjeti dio 5.1).

Periferna neuropatija

Bolesnike valja pomno pratiti zbog moguće pojave znakova periferne motoričke i senzoričke neuropatije. U slučaju razvoja teške periferne neurotoksičnosti potrebno je odgoditi primjenu ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici koji su već imali neuropatiju iznad 2. stupnja bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, vjerojatnost da će se u bolesnika s postojećom neuropatijom 1. ili 2. stupnja razviti novi simptomi ili pogoršati postojeći, nije bila veća nego u onih koji nisu imali neuropatiju u trenutku uključivanja u ispitivanje.

Produljenje QT intervala

U nekontroliranom elektrokardiografskom (EKG) ispitivanju otvorenog tipa u 26 bolesnika, produljenje QT intervala primijećeno je 8. dana i nije ovisilo o koncentraciji eribulina, s time da 1. dana produljenje QT intervala nije bilo primijećeno. EKG praćenje preporučuje se ako se terapijom započinje u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama ili u onih koji istodobno uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval, uključujući antiaritmike klase Ia i III i u onih s poremećajem elektrolita. Hipokalijemiju, hipokalcijemiju ili hipomagnezijemiju treba korigirati prije početka liječenja lijekom Eribulin Accord i te elektrolite povremeno određivati tijekom liječenja. Primjenu eribulina treba izbjegavati u bolesnika s urođenim sindromom produljenog QT intervala.

Pomoćne tvari

Etanol:
Ovaj lijek sadrži 39,45 mg alkohola (etanola) u jednom ml. Količina alkohola u 1 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 1 ml piva ili 1 ml vina.
Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Natrij:
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eribulin se uglavnom (do 70%) eliminira izlučivanjem putem žuči. Nije poznato koji prijenosni protein sudjeluje u tom procesu. Eribulin nije supstrat sljedećih prijenosnih proteina: proteina rezistencije raka dojke (BCRP), transportera organskih aniona (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), proteina multirezistencije na lijekove (MRP2, MRP4) i pumpe za izbacivanje žučnih soli (BSEP).

Ne očekuju se interakcije s lijekovima koji inhibiraju ili induciraju enzim CYP3A4. Ketokonazol, inhibitor enzima CYP3A4 i P-glikoproteina (Pgp) i rifampicin, induktor enzima CYP3A4, nisu utjecali na izloženost eribulinu (AUC i C_{max}).

Učinci eribulina na farmakokinetiku drugih lijekova

Podaci *in vitro* pokazuju da je eribulin blagi inhibitor enzima CYP3A4 koji je važan za metaboliziranje lijekova. Podaci *in vivo* nisu dostupni. Oprez i praćenje zbog mogućih štetnih događaja preporučuju se pri istodobnoj primjeni tvari uske terapijske širine te koje se eliminiraju

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

uglavnom putem metabolizma posredovanog enzimom CYP3A4 (npr. alfentanil, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Eribulin ne inhibira CYP enzime CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ili 2E1 u klinički značajnim koncentracijama.

U klinički značajnim koncentracijama, eribulin nije inhibirao aktivnost posredovanu prijenosnicima BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 i OATP1B3.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni eribulina u trudnica. Eribulin ima embriotoksično, fetotoksično i teratogeno djelovanje u štakora. Eribulin Accord se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno i tek nakon pažljivog razmatranja potrebe liječenja majke i rizika za fetus.

Ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok primaju Eribulin Accord te napomenuti da moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Eribulin Accord i još 7 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarcima čija je partnerica u reproduktivnoj dobi mora se savjetovati da ne začnu dijete dok primaju Eribulin Accord te napomenuti da moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Eribulin Accord i još 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se eribulin/metaboliti eribulina u majčino mlijeko u ljudi i mlijeko životinja. Ne može se isključiti rizik za novorođenče i dojenče pa se stoga Eribulin Accord ne smije primjenjivati tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U štakora i pasa primijećena je testikularna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnici muškog spola moraju potražiti savjet o pohrani sperme prije liječenja, jer Eribulin Accord može izazvati ireverzibilnu neplodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eribulin može prouzročiti nuspojave kao što su umor i omaglica, zbog čega može imati mali do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima valja savjetovati da ne voze i da ne upravljaju strojevima ako osjete umor ili omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s lijekom Eribulin Accord jesu supresija koštane srži koja se očituje kao neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija s pridruženim infekcijama. Također je zabilježen nastanak ili pogoršanje postojeće periferne neuropatije. Prijavljene nuspojave uključivale su i gastrointestinalne toksičnosti koje su se očitovale kao anoreksija, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija i stomatitis. Ostale nuspojave uključuju umor, alopeciju, povišene jetrene enzime, sepsu i sindrom mišićno-koštanog bola.

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

Tablični prikaz nuspojava

Ako nije navedeno drugačije, u sljedećoj su tablici prikazane stope incidencije nuspojava primijećenih u bolesnika s rakom dojke i sarkomom mekog tkiva koji su primili preporučenu dozu u ispitivanjima faze II i faze III.

Kategorije po učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000) i vrlo rijetko (< 1/10 000). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj učestalosti. Ako su se pojavile nuspojave 3. ili 4. stupnja, prikazana je njihova stvarna ukupna učestalost i učestalost nuspojava 3. ili 4. stupnja.

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave – svi stupnjevi**			
	Vrlo često (učestalost %)	**Često (učestalost %)**	**Manje često (učestalost %)**	**Rijetko ili nepoznato**
Infekcije i infestacije		Infekcija mokraćnih puteva (8,5%) (G3/4: 0,7%) Pneumonija (1,6%) (G3/4: 1,0%) Oralna kandidijaza Oralni herpes Infekcija gornjih dišnih puteva Nazofaringitis Rinitis Herpes zoster	Sepsa (0,5%) (G3/4: 0,5%)[a] Neutropenična sepsa (0,2%) (G3/4: 0,2%)[a] Septični šok (0,2%) (G3/4: 0,2%)[a]	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Neutropenija (53,6%) (G3/4: 46,0%) Leukopenija (27,9%) (G3/4: 17,0%) Anemija (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Limfopenija (5,7%) (G3/4: 2,1%) Febrilna neutropenija (4,5%) (G3/4: 4,4%)[a] Trombocitopenija (4,2%) (G3/4: 0,7%)		*Diseminirana intravaskularna koagulacija[b]
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjen apetit (22,5%) (G3/4: 0,7%)[d]	Hipokalijemija (6,8%) (G3/4: 2,0%) Hipomagnezijemija (2,8%) (G3/4: 0,3%) Dehidracija (2,8%) (G3/4: 0,5%)[d] Hiperglikemija Hipofosfatemija Hipokalcijemija		
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica Depresija		
Poremećaji živčanog sustava	Periferna neuropatija[c] (35,9%) (G3/4: 7,3%) Glavobolja (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Disgeuzija Omaglica (9,0%) (G3/4: 0,4%)[d] Hipoestezija Letargija Neurotoksičnost		
Poremećaji oka		Pojačano suzenje (5,8%) (G3/4: 0,1%)[d] Konjunktivitis		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica Tinitus		
Srčani poremećaji		Tahikardija		
Krvožilni		Navala vrućine	Duboka venska	

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave – svi stupnjevi**			
	Vrlo često (učestalost %)	**Često (učestalost %)**	**Manje često (učestalost %)**	**Rijetko ili nepoznato**
poremećaji		Plućna embolija (1,3%) (G3/4: 1,1%)[a]	tromboza	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja (15,2%)[a] (G3/4: 3,5%)[a] Kašalj (15,0%) (G3/4: 0,5%)[d]	Orofaringealni bol Epistaksa Rinoreja	Intersticijska bolest pluća (0,2%) (G3/4: 0,1%)	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina (35,7%) (G3/4: 1,1%)[d] Konstipacija (22,3%) (G3/4: 0,7%)[d] Proljev (18,7%) (G3/4: 0,8%) Povraćanje (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Bol u abdomenu Stomatitis (11,1%) (G3/4: 1,0%)[d] Suha usta Dispepsija (6,5%) (G3/4: 0,3%)[d] Gastroezofagealna refluksna bolest Distenzija abdomena	Ulceracije u ustima Pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči		Povišena aspartat aminotransferaza (7,7%) (G3/4: 1,4%)[d] Povišena alanin aminotransferaza (7,6%) (G3/4: 1,9%)[d] Povišena gama glutamiltransferaza (1,7%) (G3/4: 0,9%)[d] Hiperbilirubinemija (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Hepatotoksičnost (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	Osip (4,9%) (G3/4: 0,1%) Pruritus (3,9%) (G3/4: 0,1%)[d] Poremećaji noktiju Noćno znojenje Suha koža Eritem Hiperhidroza Palmarno-plantarna eritrodizestezija (1,0%) (G3/4: 0,1%)[d]	Angioedem	[**]Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza[b]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija i mialgija (20,4%) (G3/4: 1,0%) Bol u leđima (12,8%) (G3/4: 1,5%) Bol u udovima (10,0%) (G3/4: 0,7%)[d]	Bol u kostima (6,7%) (G3/4: 1,2%) Grčevi u mišićima (5,3%) (G3/4: 0,1%)[d] Mišićno-koštani bol Mišićno-koštani bol prsišta Mišićna slabost		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija	Hematurija Proteinurija Zatajenje bubrega	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor/astenija (53,2%) (G3/4: 7,7%)	Upala sluznica (6,4%) (G3/4: 0,9%)[d] Periferni edemi		

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave – svi stupnjevi			
	Vrlo često (učestalost %)	**Često (učestalost %)**	**Manje često (učestalost %)**	**Rijetko ili nepoznato**
	Pireksija (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Bol Zimica Bol u prsištu Bolest nalik gripi		
Pretrage	Smanjenje tjelesne težine (11,4%) (G3/4: 0,4%)[d]			

[a] Uključuje događaje 5. stupnja.
[b] Iz spontanih prijava.
[c] Uključuje preporučene izraze za perifernu neuropatiju, perifernu motoričku neuropatiju, polineuropatiju, paresteziju, perifernu senzoričku neuropatiju, perifernu senzomotoričku neuropatiju i demijelinizirajuću polineuropatiju.
[d] Nema događaja 4. stupnja.
* Rijetko.
** Učestalost nepoznata.

Sveukupno, profili sigurnosti u populacije bolesnika s rakom dojke i populacije bolesnika sa sarkomom mekog tkiva su bili slični.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija
Primijećena neutropenija bila je reverzibilna i nije bila kumulativna; prosječno vrijeme smanjenja broja neutrofila na najniže vrijednosti iznosilo je 13 dana, a prosječno vrijeme do oporavka od teške neutropenije (< 0,5 x 10^9/l) iznosilo je 8 dana.
U ispitivanju EMBRACE, broj neutrofila < 0,5 x 10^9/l trajao je dulje od 7 dana u 13% bolesnika s rakom dojke liječenih eribulinom.
Neutropenija je bila prijavljena kao štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) u 151/404 (37,4% za sve stupnjeve) u populaciji bolesnika sa sarkomom u odnosu na 902/1559 (57,9% za sve stupnjeve) u populaciji bolesnika s rakom dojke. Učestalost kombiniranih grupiranih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja bila je 307/404 (76,0%), a abnormalnih laboratorijskih nalaza neutrofila bila je 1314/1559 (84,3%). Medijan trajanja liječenja iznosio je 12,0 tjedana u bolesnika sa sarkomom, a 15,9 tjedana u bolesnika s rakom dojke.
Prijavljeni su slučajevi smrtnog ishoda zbog febrilne neutropenije, neutropenične sepse, sepse i septičnog šoka. U 1963 bolesnika s rakom dojke ili sarkomom mekog tkiva koji su u kliničkim ispitivanjima primali preporučenu dozu eribulina, bio je jedan slučaj sa smrtnim ishodom zbog neutropenične sepse (0,1%) i jedan zbog febrilne neutropenije (0,1%). Osim toga, smrtni ishod imala su 3 slučaja sepse (0,2%) i jedan septičnog šoka (0,1%).
Teška neutropenija može se liječiti primjenom G-CSF ili ekvivalentnim lijekom, prema procjeni liječnika i u skladu s važećim smjernicama. G-CSF je primilo 18% odnosno 13% bolesnika liječenih eribulinom u dva ispitivanja raka dojke faze III (Ispitivanja 305 odnosno 301). U ispitivanju sarkoma faze III (Ispitivanje 309), G-CSF je primilo 26% bolesnika liječenih eribulinom.
Neutropenija je bila razlog prekida primjene eribulina u < 1% bolesnika.

Diseminirana intravaskularna koagulacija
Zabilježeni su slučajevi diseminirane intravaskularne koagulacije, obično povezani s neutropenijom i/ili sepsom.

Periferna neuropatija

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

Najčešća nuspojava u 1559 bolesnika s rakom dojke, zbog koje je bilo potrebno prekinuti liječenje eribulinom, bila je periferna neuropatija (3,4%). Medijan vremena do nastanka periferne neuropatije stupnja iznosio je 12,6 tjedana (nakon 4 ciklusa). Od 404 bolesnika sa sarkomom, 2 bolesnika prekinula su liječenje eribulinom zbog periferne neuropatije. Medijan vremena do periferne neuropatije 2. stupnja iznosio je 18,4 tjedana.
Periferna neuropatija 3. ili 4. stupnja razvila se u 7,4% bolesnika s rakom dojke i 3,5% bolesnika sa sarkomom. U kliničkim ispitivanjima bolesnici koji su već imali neuropatiju bili su jednako skloni razvoju novih ili pogoršanju postojećih simptoma kao i oni koji nisu imali neuropatiju u vrijeme uključivanja u ispitivanje.
U bolesnika s rakom dojke i postojećom perifernom neuropatijom 1. ili 2. stupnja, učestalost periferne neuropatije 3. stupnja koja se javila za vrijeme liječenja iznosila je 14%.

Hepatotoksičnost
U nekih bolesnika s normalnim/poremećenim jetrenim enzimima prije liječenja eribulinom, povišene razine jetrenih enzima zabilježene su pri započinjanju liječenja eribulinom. Čini se da su ta povišenja kod većine takvih bolesnika nastupila rano u terapiji eribulinom u 1. do 2. ciklusu, pa iako se smatralo da je to u većine bolesnika vjerojatno fenomen prilagodbe jetre na liječenje eribulinom, a ne znak značajne toksičnosti za jetru, zabilježena je i hepatotoksičnost.

Posebne populacije

Starija populacija
Od 1559 bolesnika s rakom dojke liječenih preporučenom dozom eribulina, 283 bolesnika (18,2%) bilo je u dobi od ≥ 65 godina. U populaciji od 404 bolesnika sa sarkomom, 90 bolesnika (22,3%) liječenih eribulinom bilo je u dobi od ≥ 65 godina. Profil sigurnosti primjene eribulina u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) bio je sličan onom u bolesnika u dobi od < 65 godina, osim za asteniju/umor gdje se pokazao trend porasta s dobi. Nema preporuka za prilagodbu doze u starije populacije.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Bolesnici s vrijednostima ALT ili AST > 3 x GGN imali su veću incidenciju neutropenije i febrilne neutropenije 4. stupnja. Premda su podaci ograničeni, bolesnici s vrijednošću bilirubina > 1,5 x GGN također imaju veću incidenciju neutropenije i febrilne neutropenije 4. stupnja (vidjeti također dio 4.2 i dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Tri otvorena ispitivanja, ispitivanje 113, 213 i 223, provedena su u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim ili rekurentnim solidnim tumorima i limfomima, ali tumori središnjeg živčanog sustava (SŽS) nisu bili obuhvaćeni (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost monoterapije eribulinom procjenjivana je u 43 pedijatrijska bolesnika koji su primali do 1,58 mg/m^2 na 1. i 8. dan 21-dnevnog ciklusa (ispitivanja 113 i 223). Sigurnost eribulina u kombinaciji s irinotekanom također je procjenjivana u 40 pedijatrijskih bolesnika koji su primali eribulin u dozi od 1,23 mg/m^2 na 1. i 8. dan te irinotekan u dozi od 20 ili 40 mg/m^2 od 1. do 5. dana 21-dnevnog ciklusa ili 100, odnosno 125 mg/m^2 na 1. i 8. dan 21-dnevnog ciklusa (ispitivanje 213).

U ispitivanju 113 (faza 1) najčešće prijavljivane nuspojave lijeka bile su smanjenje broja bijelih krvnih stanica, smanjenje broja limfocita, anemija i smanjenje broja neutrofila.

U ispitivanju 213 (faza 1/2) najčešće prijavljivane nuspojave lijeka bile su neutropenija (faza 1) te proljev i smanjenje broja neutrofila (faza 2).

U ispitivanju 223 (faza 2) najčešće prijavljivane nuspojave lijeka bile su smanjenje broja neutrofila,

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

anemija i smanjenje broja bijelih krvnih stanica.

Sigurnosni profil eribulina kao monoterapije ili u kombinaciji s irinotekankloridom u ovoj je pedijatrijskoj populaciji bio u skladu s poznatim sigurnosnim profilom svakog od ispitivanih lijekova u odrasloj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U jednom slučaju predoziranja bolesniku je nehotično bio primijenjen eribulin u dozi od 7,6 mg (otprilike 4 puta više od planirane doze). Bolesnik je posljedično razvio reakciju preosjetljivosti (3. stupnja) 3. dana i neutropeniju (3. stupnja) 7. dana. Obje nuspojave riješene su s pomoću potpornih mjera.

Nije poznat antidot kod predoziranja eribulinom. U slučaju predoziranja bolesnika valja pomno nadzirati. Liječenje predoziranja mora uključivati potporne medikamentozne mjere, kako bi se liječile prisutne kliničke manifestacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi antineoplastični lijekovi, ATK oznaka: L01XX41

Eribulinmesilat je inhibitor mikrotubularne dinamike koji pripada halikondrinskoj klasi antineoplastičnih lijekova. On je strukturalno pojednostavljen sintetski analog halikondrina B, prirodne tvari izolirane iz morske spužve *Halichondria okadai*.

Eribulin inhibira mikrotubule u fazi rasta i pritom ne utječe na fazu skraćivanja te cijepa tubulin u neproduktivne agregate. Antimitotički mehanizam djelovanja eribulina zbog njegovih učinaka na tubulin dovodi do blokade staničnog ciklusa u G_2/M fazi, cijepanja diobenog vretena i, na kraju, do apoptotičke smrti stanice nakon produljene i ireverzibilne blokade mitoze.

Klinička djelotvornost

Rak dojke

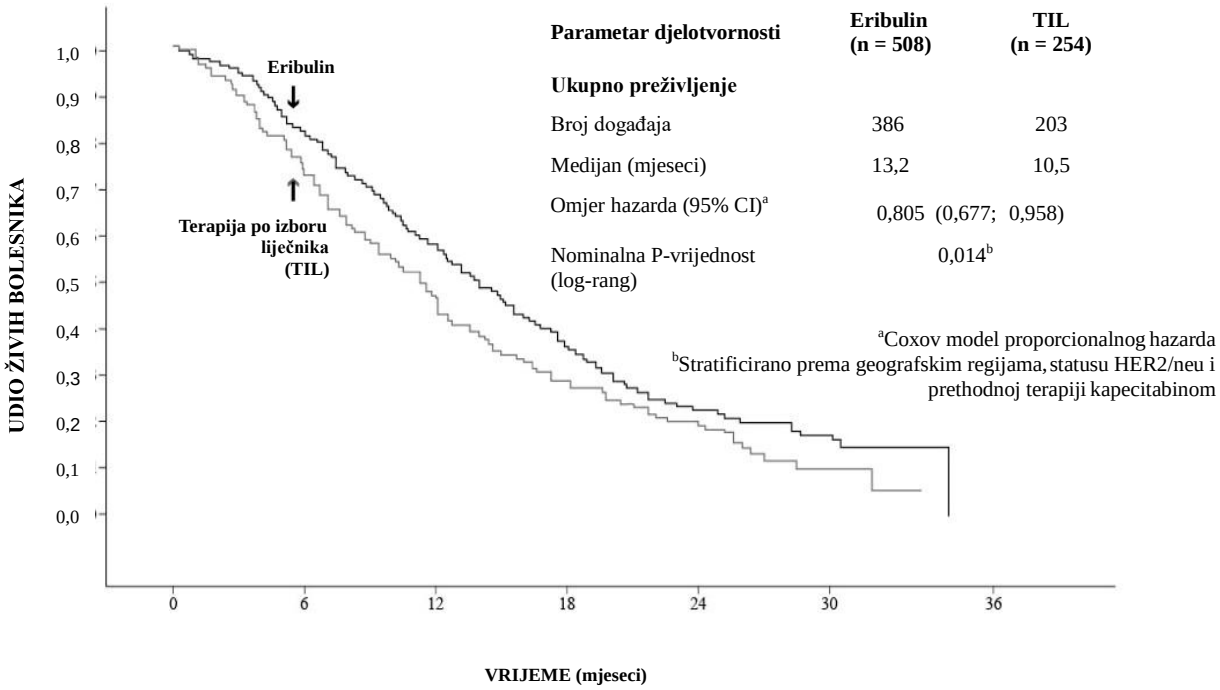
Djelotvornost lijeka Eribulin Accord u liječenju raka dojke prvenstveno je dokazana u dva randomizirana komparativna ispitivanja faze III.

U ključnom ispitivanju faze III, ispitivanju EMBRACE (Ispitivanje 305), 762 bolesnika s rakom dojke imala su lokalni povrat bolesti ili metastaze, i prethodno su primila najmanje dva a najviše pet kemoterapijskih režima koji su uključivali primjenu antraciklina i taksana (osim u slučaju kontraindikacije). U bolesnika je bolest morala napredovati u roku od 6 mjeseci nakon posljednjeg kemoterapijskog režima. Status HER2 bio je u tih bolesnika sljedeći: pozitivan u 16,1% bolesnika, negativan u 74,2%, nepoznat u 9,7%, dok je u 18,9% bolesnika bio trostruko negativan. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala eribulin ili u skupinu koja je primala

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

terapiju po izboru liječnika, i u kojoj je 97% primalo kemoterapiju (26% vinorelbin, 18% gemcitabin, 18% kapecitabin, 16% taksan, 9% antraciklin, 10% drugu kemoterapiju) ili 3% hormonalnu terapiju. Ispitivanjem je u 55% događaja postignut primarni ishod uz statistički značajno bolje ukupno preživljenje u skupini koja je primala eribulin nego u skupini koja je primala terapiju po izboru liječnika.
Ovaj je rezultat potvrđen kasnijom analizom ukupnog preživljenja u 77% događaja.

Ispitivanje 305 – kasnija analiza ukupnog preživljenja u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT)



Parametar djelotvornosti	Eribulin (n = 508)	TIL (n = 254)
Ukupno preživljenje		
Broj događaja	386	203
Medijan (mjeseci)	13,2	10,5
Omjer hazarda (95% CI)[a]	0,805 (0,677; 0,958)	
Nominalna P-vrijednost (log-rang)	0,014[b]	

[a]Coxov model proporcionalnog hazarda
[b]Stratificirano prema geografskim regijama, statusu HER2/neu i prethodnoj terapiji kapecitabinom

BROJ BOLESNIKA POD RIZIKOM

Eribulin	508	406	274	142	54	11	0
TIL	254	178	106	61	26	5	0

Prema neovisnoj procjeni, medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 3,7 mjeseci za eribulin u usporedbi s 2,2 mjeseca za skupinu koja je primala terapiju po izboru liječnika (HR 0,865, 95% CI: 0,714; 1,048, p = 0,137). U bolesnika u kojih se mogao procijeniti odgovor na terapiju, objektivna stopa odgovora prema RECIST mjerilima bila je prema neovisnoj procjeni 12,2% (95% CI: 9,4%; 15,5%) u skupini koja je primala eribulin, u usporedbi s 4,7% (95% CI: 2,3%; 8,4%) u skupini liječenoj terapijom prema izboru liječnika.

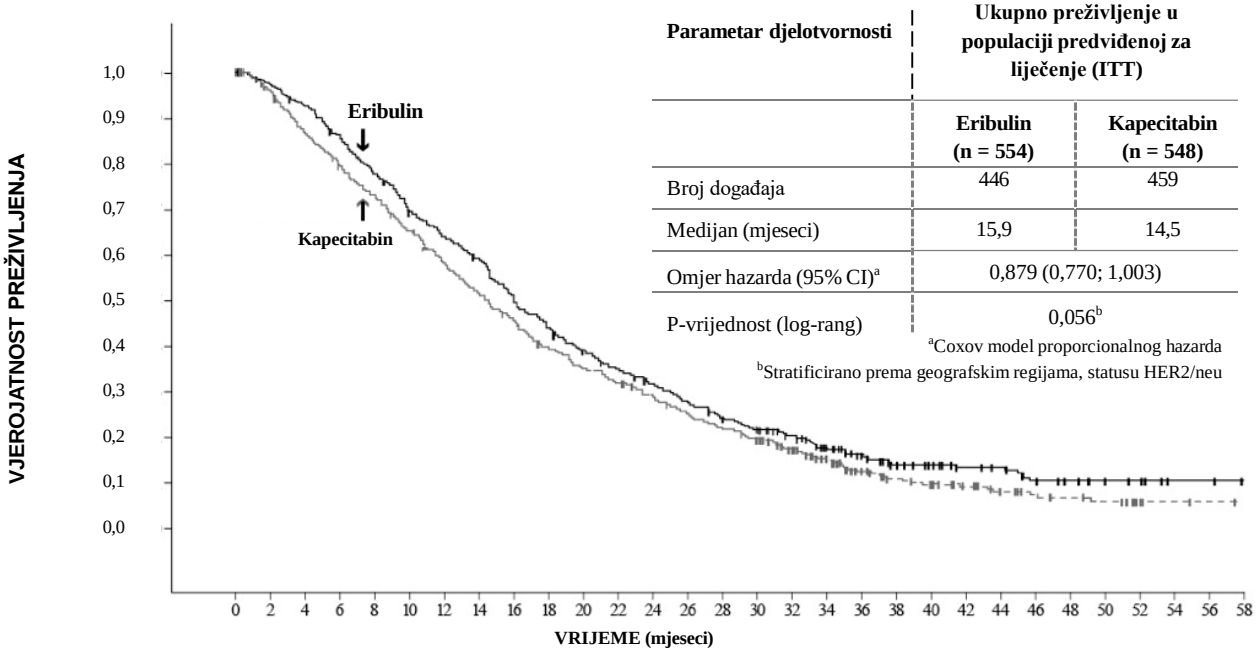
Pozitivan učinak na ukupno preživljenje primijećen je i u skupini bolesnika čija je bolest bila refraktorna na liječenje taksanom i u skupini bolesnika čija bolest nije bila refraktorna na taksan. U kasnijoj analizi ukupnog preživljenja, omjer hazarda (HR) za eribulin u odnosu na terapiju po izboru liječnika bio je 0,90 (95% CI: 0,71; 1,14) u korist eribulina kod bolesnika čija je bolest bila refraktorna na taksan i 0,73 (95% CI: 0,56; 0,96) kod bolesnika čija bolest nije bila refraktorna na taksan.

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

Pozitivan učinak na ukupno preživljenje primijećen je i u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni kapecitabinom, i u onih koji su bili liječeni kapecitabinom. Analiza kasnijih podataka o ukupnom preživljenju pokazala je bolje preživljenje u skupini koja je primala eribulin nego u skupini koja je primala terapiju po izboru liječnika u bolesnika koji su prethodno bili liječeni kapecitabinom uz HR od 0,787 (95% CI: 0,645; 0,961) i bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni kapecitabinom uz HR od 0,865 (95% CI: 0,606; 1,233).

Drugo ispitivanje faze III u prethodno liječenih bolesnika s metastatskim rakom dojke, Ispitivanje 301, bilo je randomizirano ispitivanje otvorenog tipa u kojem se u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke (n = 1102) ispitivala djelotvornost monoterapije eribulinom u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom, s obzirom na ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti kao koprimarnim ishodom. Bolesnici su prethodno primili do tri kemoterapijska režima, uključujući i antraciklin i taksan, a najviše dva za uznapredovalu bolest, s tim da je 0, 1 ili 2 prethodne kemoterapije primilo 20,0%, odnosno 52,0% ili 27,2% bolesnika. Status HER2 bio je u 15,3% bolesnika pozitivan, u 68,5% negativan i 16,2% nepoznat, dok je u 25,8% bolesnika bio trostruko negativan.

Ispitivanje 301 – ukupno preživljenje u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT)



Parametar djelotvornosti	Ukupno preživljenje u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT)	
	Eribulin (n = 554)	**Kapecitabin (n = 548)**
Broj događaja	446	459
Medijan (mjeseci)	15,9	14,5
Omjer hazarda (95% CI)[a]	0,879 (0,770; 1,003)	
P-vrijednost (log-rang)	0,056[b]	

[a]Coxov model proporcionalnog hazarda

[b]Stratificirano prema geografskim regijama, statusu HER2/neu

BROJ BOLESNIKA POD RIZIKOM

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

Preživljenje bez progresije bolesti na temelju neovisne procjene bilo je slično između eribulina i kapecitabina s medijanima od 4,1 mjeseca, odnosno 4,2 mjeseca (HR 1,08; [95% CI: 0,932; 1,250]). Objektivna stopa odgovora prema neovisnoj procjeni bila je također slična između eribulina i kapecitabina; 11,0% (95% CI: 8,5; 13,9) u skupini koja primala eribulin i 11,5% (95% CI: 8,9; 14,5) u skupini koja je primala kapecitabin.

Ukupno preživljenje u bolesnika s HER2-negativnim i HER2-pozitivnim statusom u skupini koja je primala eribulin i kontrolnoj skupini u Ispitivanju 305 i Ispitivanju 301 prikazano je ispod:

Parametar djelotvornosti	**Ispitivanje 305 - kasnija analiza ukupnog preživljenja u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT)**	
	HER2-negativan	**HER2-pozitivan**

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

	Eribulin (n = 373)	TIL (n = 192)	Eribulin (n = 83)	TIL (n = 40)
Broj događaja	285	151	66	37
Medijan (mjeseci)	13,4	10,5	11,8	8,9
Omjer hazarda (95% CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
P-vrijednost (log-rang)	0,106		0,015	

Parametar djelotvornosti	**Ispitivanje 301 – ukupno preživljenje u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT)**			
	HER2-negativan		**HER2-pozitivan**	
	Eribulin (n = 375)	**Kapecitabin (n = 380)**	**Eribulin (n = 86)**	**Kapecitabin (n = 83)**
Broj događaja	296	316	73	73
Medijan (mjeseci)	15,9	13,5	14,3	17,1
Omjer hazarda (95% CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
P-vrijednost (log-rang)	0,030		0,837	

Napomena: Istodobna anti-HER2 terapija nije bila uključena u Ispitivanje 305 i Ispitivanje 301.

Liposarkom

Djelotvornost eribulina kod liposarkoma potkrijepljena je pivotalnim ispitivanjem sarkoma faze III (Ispitivanje 309). Bolesnici u tom ispitivanju (n = 452) imali su jedan od dva podtipa lokalno rekurentnog, inoperabilnog i/ili metastatskog sarkoma mekog tkiva – leomiosarkom ili liposarkom. Bolesnici su prethodno primili najmanje dva kemoterapijska režima, od kojih je jedan morao sadržavati antraciklin (osim ako je bio kontraindiciran).

Bolesnici su morali imati progresiju bolesti unutar 6 mjeseci od zadnjeg kemoterapijskog režima. Bili su randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala eribulin u dozi od 1,23 mg/m^2 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa ili skupinu koja je primala dakarbazin u dozi od 850 mg/m^2, 1000 mg/m^2 ili 1200 mg/m^2 (dozu je određivao ispitivač prije randomizacije), svakih 21 dan.

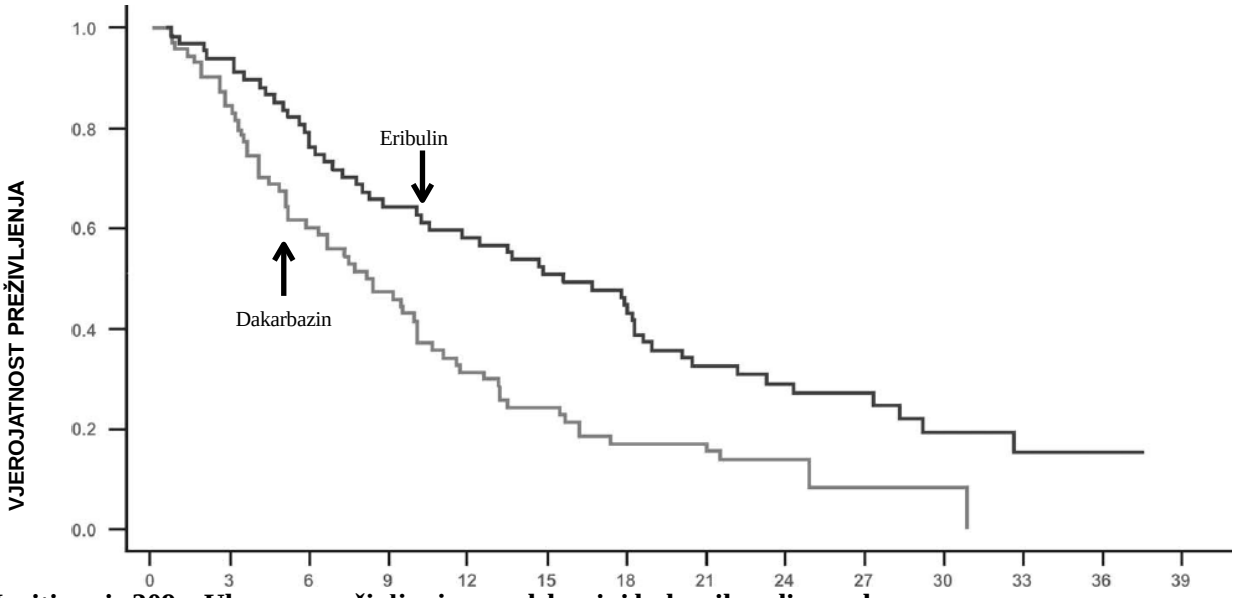
U Ispitivanju 309, u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala eribulin bilo je opaženo statistički značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u usporedbi s kontrolnom skupinom. To se očitovalo u poboljšanju medijana ukupnog preživljenja za 2 mjeseca (13,5 mjeseci za bolesnike liječene eribulinom naspram 11,5 mjeseci za bolesnike liječene dakarbazinom). Nije bilo značajne razlike u preživljenju bez progresije bolesti ili ukupnoj stopi odgovora između te dvije terapijske skupine u cjelokupnoj populaciji.

Učinci liječenja eribulinom bili su ograničeni na bolesnike s liposarkomom (45% dediferenciranih, 37% miksoidnih/okruglih stanica i 18% pleomorfnih u Ispitivanju 309) na temelju prethodno planiranih analiza podskupina u pogledu ukupnog preživljenja i preživljenja bez progresije bolesti. Nije bilo razlike u djelotvornosti između eribulina i dakarbazina u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim leiomiosarkomom.

	Ispitivanje 309 Podskupina s liposarkomom		**Ispitivanje 309 Podskupina s leiomiosarkomom**		**Ispitivanje 309 Populacija predviđena za liječenje (ITT)**	
	Eribulin (n = 71)	**Dakarbazin (n = 72)**	**Eribulin (n = 157)**	**Dakarbazin (n = 152)**	**Eribulin (n = 228)**	**Dakarbazin (n = 224)**
Ukupno preživljenje						
Broj događaja	52	63	124	118	176	181
Medijan (mjeseci)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Omjer hazarda (95% CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

Nominalna p-vrijednost	0,0006		0,5730		0,0169	
Preživljenje bez progresije bolesti						
Broj događaja	57	59	140	129	197	188
Medijan (mjeseci)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Omjer hazarda (95% CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominalna p-vrijednost	0,0015		0,5848		0,2287	

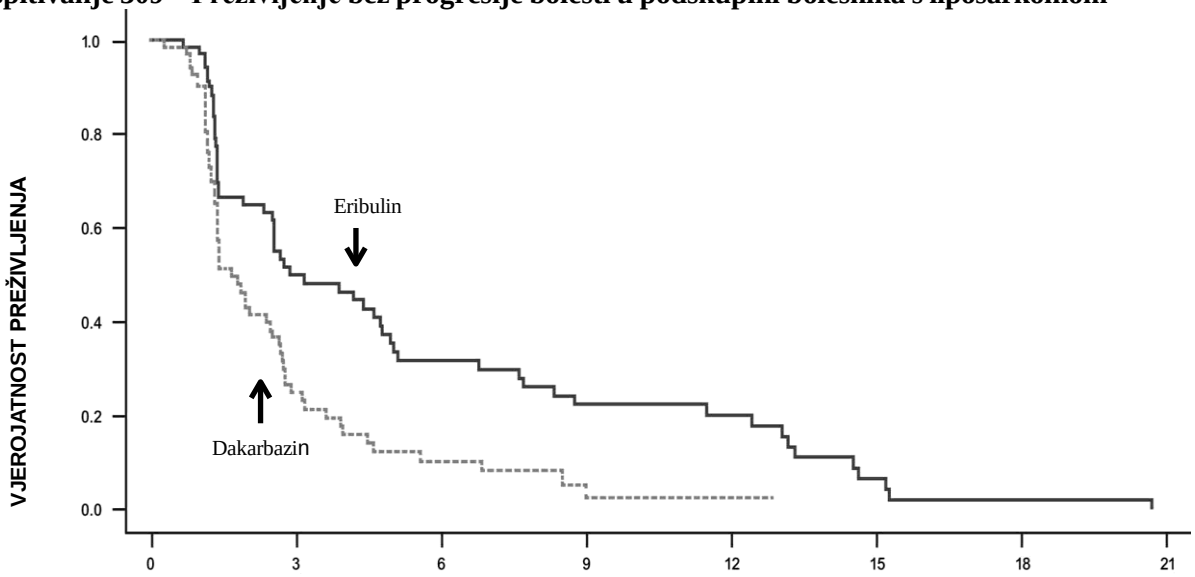


Ispitivanje 309 – Ukupno preživljenje u podskupini bolesnika s liposarkomom

	Vrijeme (mjeseci)													
	BROJ BOLESNIKA POD RIZIKOM:													
Eribulin	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazin	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

Ispitivanje 309 – Preživljenje bez progresije bolesti u podskupini bolesnika s liposarkomom



BROJ BOLESNIKA POD RIZIKOM:								
Eribulin	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0

Pedijatrijska populacija

Rak dojke
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži eribulin u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indikaciju raka dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sarkom mekog tkiva
Djelotvornost eribulina procjenjivana je, ali nije ustanovljena u tri otvorena ispitivanja:

Ispitivanje 113 bilo je ispitivanje faze 1, otvoreno, multicentrično ispitivanje s ciljem pronalaženja doze koje je procjenjivalo eribulin u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim ili rekurentnim solidnim tumorima i limfomima, ali nije obuhvaćalo tumore SŽS-a. Ukupno je 22 pedijatrijskih bolesnika (raspon dobi: od 3 do 17 godina) uključeno u ispitivanje i liječeno. Bolesnici su primali eribulin intravenski na 1. i 8. dan 21-dnevnog ciklusa u tri razine doze (0,97; 1,23 i 1,58 mg/m^2). Najveća podnošljiva doza (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) / preporučena doza za fazu 2 (engl. *Recommended Phase 2 dose*, RP2D) eribulina određena je kao 1,23 mg/m^2 na 1. i 8. dan 21-dnevnog ciklusa.

Ispitivanje 223 bilo je ispitivanje faze 2, otvoreno, multicentrično ispitivanje koje je procjenjivalo sigurnost i preliminarnu aktivnost eribulina u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim ili rekurentnim rabdomiosarkomom (RMS), sarkomom mekog tkiva koji nije rabdomiosarkom (engl. *non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma*, NRSTS) ili Ewingovim sarkomom (EWS). Dvadeset jedan pedijatrijski bolesnik (raspon dobi: od 2 do 17 godina) uključen je u ispitivanje i liječen eribulinom u dozi od 1,23 mg/m^2 intravenski na 1. i 8. dan 21-dnevnog ciklusa (RP2D iz ispitivanja 113). Ni jedan bolesnik nije postigao potvrđen djelomičan odgovor (engl. *partial response*, PR) ni potpun odgovor (engl. *complete response*, CR).

Ispitivanje 213 bilo je ispitivanje faze 1/2, otvoreno, multicentrično ispitivanje koje je procjenjivalo sigurnost i djelotvornost eribulina u kombinaciji s irinotekankloridom u pedijatrijskih

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

bolesnika s relapsnim/refraktornim solidnim tumorima i limfomima, ali nije obuhvaćalo tumore SŽS-a (faza 1), uz dodatnu procjenu djelotvornosti liječenja kombinacijom lijekova u pedijatrijskih bolesnika s relapsnim/refraktornim RMS-om, NRSTS-om i EWS-om (faza 2). Ukupno je 40 pedijatrijskih bolesnika uključeno u ovo ispitivanje i liječeno u sklopu njega. U fazi 1, 13 pedijatrijskih bolesnika (raspon dobi: od 4 do 17 godina) uključeno je i liječeno; RP2D je određen kao eribulin u dozi od 1,23 mg/m^2 na 1. i 8. dan s irinotekankloridom u dozi od 40 mg/m^2 od 1. do 5. dana 21-dnevnog ciklusa. U fazi 2, 27 pedijatrijskih bolesnika (raspon dobi: od 4 do 17 godina) uključeno je u ispitivanje i liječeno dozom RP2D. U tri je bolesnika potvrđen PR (po 1 bolesnik iz histoloških kohorti RMS-a, NRSTS-a i EWS-a). Stopa objektivnog odgovora bila je 11,1%.

U tri pedijatrijska ispitivanja nisu primijećeni novi sigurnosni signali (vidjeti dio 4.8); zbog malenih populacija bolesnika ne mogu se, međutim, izvesti čvrsti zaključci.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Za farmakokinetiku eribulina svojstvena je faza brze distribucije nakon koje slijedi produljena faza eliminacije. Prosječni terminalni poluvijek iznosi otprilike 40 sati. Eribulin ima velik volumen distribucije (raspon prosječnih vrijednosti od 43 do 114 l/m^2).

Eribulin se slabo veže za proteine plazme. Vezanje eribulina za proteine plazme (100 – 1000 ng/ml) u ljudi kretalo se u rasponu od 49% do 65%.

Biotransformacija

Nakon primjene ^{14}C-eribulina, eribulin je najvećim dijelom cirkulirao u plazmi bolesnika u neizmijenjenom obliku. Koncentracije metabolita činile su < 0,6% ishodišnog spoja, čime se potvrdilo da u ljudi ne nastaju neki važni metaboliti eribulina.

Eliminacija

Eribulin ima mali klirens (raspon prosječnih vrijednosti od 1,16 do 2,42 l/h/m^2). Nije bilo primijećeno značajno nakupljanje eribulina kod tjedne primjene. Farmakokinetička svojstva ne ovise o dozi niti o vremenu primjene u rasponu doza eribulina od 0,22 do 3,53 mg/m^2.

Eribulin se primarno eliminira izlučivanjem putem žuči. Trenutno nije poznato koji je prijenosni protein uključen u izlučivanje. Neklinička ispitivanja *in vitro* pokazuju da eribulin prenosi P-glikoprotein (Pgp). Međutim, pokazalo se da u klinički značajnim koncentracijama eribulin nije inhibitor Pgp-a *in vitro*. Osim toga, *in vivo*, istodobna primjena ketokonazola, inhibitora Pgp-a, nema utjecaja na izloženost eribulinu (AUC i C_{max}). Ispitivanja *in vitro* pokazala su također da eribulin nije supstrat za OCT1.

Nakon davanja ^{14}C-eribulina bolesnicima, otprilike 82% doze eliminiralo se stolicom, a 9% urinom, što pokazuje da bubrežni klirens nije značajan put eliminacije eribulina.

Eribulin u neizmijenjenom obliku bio je odgovoran za veći dio ukupne radioaktivnosti u stolici i urinu.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika eribulina ispitala se u bolesnika s blagim (Child-Pugh A; n = 7) i umjerenim (Child-Pugh B; n = 4) oštećenjem funkcije jetre zbog jetrenih metastaza. U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre (n = 6), izloženost eribulinu povećala se 1,8 puta u onih s blagim oštećenjem funkcije jetre i 3 puta u onih s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Primjena

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

eribulina u dozi od 0,97 mg/m^2 u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i u dozi od 0,62 mg/m^2 u onih s umjerenim oštećenjem funkcije jetre izazvala je nešto veću izloženost nego primjena doze od 1,23 mg/m^2 u bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Eribulin nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C). Nisu provedena ispitivanja u bolesnika kojima je funkcija jetre oštećena zbog ciroze. Vidjeti dio 4.2 za preporuke o dozama.

Oštećenje funkcije bubrega

U nekih bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega bila je opažena povećana izloženost eribulinu, uz visoku varijabilnost između ispitanika. Farmakokinetika eribulina ocijenjena je u ispitivanju faze 1 u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina: ≥ 80 ml/min; n = 6), umjerenim (30 – 50 ml/min; n = 7) ili teškim (15 – <30 ml/min; n = 6) oštećenjem funkcije bubrega. Klirens kreatinina procijenjen je pomoću Cockcroft-Gaultove formule. U bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega opažen je 1,5 puta viši $AUC_{(0\text{-inf})}$ (90% CI: 0,9 – 2,5) normaliziran za dozu. Vidjeti dio 4.2 za preporuke za liječenje.

Pedijatrijska populacija

Koncentracije eribulina u plazmi prikupljene su od 83 pedijatrijska bolesnika (raspon dobi: od 2 do 17 godina), s refraktornim/relapsnim i rekurentnim solidnim tumorima i limfomima koji su primali eribulin u ispitivanjima 113, 213 i 223. Farmakokinetika eribulina u pedijatrijskih bolesnika bila je usporediva s onom u odraslih bolesnika sa STS-om i u bolesnika s drugim vrstama tumora. Izloženost eribulinu u pedijatrijskih bolesnika bila je slična izloženosti u odraslih bolesnika. Istodobna primjena irinotekana nije imala utjecaj na farmakokinetiku eribulina u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim/relapnim i rekurentnim solidnim tumorima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Eribulin nije izazvao mutacije *in vitro* na testu povratnih mutacija u bakterija (Amesov test). Eribulin je bio pozitivan na testu mutageneze na mišjem limfomu i pokazao je klastogeno djelovanje u mikronukleusnom testu *in vivo* u štakora.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti eribulina.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja eribulina na plodnost, ali na temelju nekliničkih nalaza u ispitivanjima ponovljene doze u kojima je bila primijećena testikularna toksičnost u štakora (hipocelularnost epitela sjemenih kanalića s hipospermijom/aspermijom) i pasa, liječenje eribulinom može oštetiti plodnost muškaraca. Ispitivanja utjecaja na embriofetalni razvoj u štakora potvrdila su razvojnu toksičnost i teratogeni potencijal eribulina. Skotne ženke štakora primile su eribulinmesilat u dozama koje su odgovarale 0,009, 0,027, 0,088 i 0,133 mg/kg eribulina 8., 10. i 12. dana gestacije.
Povećana resorpcija fetusa i smanjena tjelesna težina fetusa ovisne o dozi primijećene su pri dozama ≥ 0,088 mg/kg, a povećana incidencija malformacija (nedostatak donje čeljusti, jezika, želuca i slezene) bila je zabilježena pri dozi od 0,133 mg/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

etanol, bezvodni
voda za injekcije
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

4 godine

Rok valjanosti nakon otvaranja

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se lijek ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika te obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri 2°C – 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni za Eribulin Accord u obliku nerazrijeđene otopine u štrcaljki do 4 sata na temperaturi od 15°C do 25°C i pri sobnom svjetlu, ili do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni za Eribulin Accord u obliku razrijeđene otopine (od 0,018 mg/ml do 0,18 mg/ml eribulina u otopini natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%)) do 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Eribulin Accord isporučuje se u prozirnoj staklenoj bočici s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom.
- Veličina pakiranja: 1 ili 6 bočica od 2 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Eribulin je citotoksični antitumorski lijek i njime se, kao i s drugim toksičnim spojevima, mora rukovati s oprezom. Preporuča se uporaba rukavica, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće. Ako otopina dođe u dodir s kožom, kožu treba odmah temeljito isprati vodom i sapunom. U slučaju dodira otopine sa sluznicama, sluznice treba temeljito isprati vodom. Eribulin smiju pripremati i primjenjivati samo zdravstveni djelatnici odgovarajuće osposobljeni za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Zdravstvene djelatnice koje su trudne ne smiju rukovati lijekom Eribulin.

Primjenom aseptičke tehnike Eribulin se može razrijediti u najviše 100 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Nakon primjene, preporučuje se isprati intravensku liniju otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) kako bi se osigurala primjena cijela doze. Ne smije se miješati s drugim lijekovima i ne smije se razrjeđivati u 5%-tnoj otopini glukoze

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO

za infuziju.

U slučaju da se pri primjeni lijeka koristi šiljak, proučite upute proizvođača pribora koji se koristi za primjenu. Bočice lijeka Eribulin Accord opremljene su čepom od 13 mm. Odabrani pribor trebao bi biti kompatibilan s čepovima malih bočica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7 02-677
Warszawa, Mazowieckie
Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-327971497

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. lipnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

HALMED
08 - 06 - 2026
ODOBRENO