

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eribulin EVER Pharma 0,44 mg/ml soluție injectabilă

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,44 mg.

Fiecare flacon a 2 ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,88 mg.

Fiecare flacon a 3 ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 1,32 mg.

**Excipienți cu efect cunoscut**

Fiecare ml de soluție injectabilă conține etanol 39,5 mg.

Fiecare flacon cu 2 ml soluție injectabilă etanol conține 79 mg.

Fiecare flacon cu 3 ml soluție injectabilă conține etanol 118,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție apoasă limpede, incoloră, practic lipsită de particule vizibile.

pH=6,0-9,0

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Eribulin EVER Pharma este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat (vezi pct. 5.1). Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclina și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente.

Eribulin EVER Pharma este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu liposarcom nerezecabil cărora li s-a administrat anterior terapie pe bază de antraciclina (cu excepția cazului în care aceasta este inadecvată) pentru boală avansată sau metastatică (vezi pct. 5.1).

**4.2 Doze și mod de administrare**

Eribulin EVER Pharma trebuie prescris numai de un medic calificat și cu experiență în utilizarea adecvată a tratamentului pentru cancer. Acesta trebuie administrat numai de un profesionist în domeniul sănătății care deține calificarea adecvată.

**Doze**

Doza recomandată de eribulin sub formă de soluție gata pentru utilizare este de 1,23 mg/m<sup>2</sup>; aceasta trebuie

administrată intravenos, în decurs de 2 până la 5 minute, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

#### **Observație:**

În UE, doza recomandată se referă la forma de bază a substanței active (eribulin). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată unui pacient trebuie efectuată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare, care conține eribulin 0,44 mg/ml, și de doza recomandată, de 1,23 mg/m<sup>2</sup>. Recomandările de mai jos privind scăderea dozei sunt prezentate de asemenea ca doza de eribulin care trebuie administrată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare.

În studiile pivot, în publicațiile privind acest studiu și în alte regiuni, de exemplu Statele Unite și Elveția, doza recomandată se bazează pe forma de sare a medicamentului (mesilat de eribulin).

Pacienții pot prezenta greață sau vărsături. Trebuie avută în vedere profilaxia antiemetică, incluzând corticosteroizi.

#### Temporizarea administrării dozei în timpul tratamentului

Administrarea Eribulin EVER Pharma trebuie temporizată în ziua 1 sau în ziua 8 în oricare dintre următoarele situații:

- Număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10<sup>9</sup>/l
- Număr de trombocite < 75 x 10<sup>9</sup>/l
- Efecte toxice nehematologice de gradul 3 sau 4.

#### Reducerea dozei în timpul tratamentului

În tabelul următor sunt prezentate recomandările privind reducerea dozei în cazul repetării tratamentului.

#### **Recomandări privind reducerea dozei:**

| <b>Reacții adverse după administrarea precedentă a ERIBULIN EVER PHARMA</b>                                                                             | <b>Doza recomandată de eribulin</b>             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Hematologice:</b>                                                                                                                                    |                                                 |
| NAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l, care durează mai mult de 7 zile                                                                                         |                                                 |
| NAN < 1 x 10 <sup>9</sup> /l, neutropenie complicată cu febră sau infecție                                                                              |                                                 |
| Număr de trombocite < 25 x 10 <sup>9</sup> /l, trombocitopenie                                                                                          |                                                 |
| Număr de trombocite < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, trombocitopenie cu complicații hemoragice sau care necesită transfuzii de sânge sau de masă trombocitară | 0,97 mg/m <sup>2</sup>                          |
| <b>Nonhematologice:</b>                                                                                                                                 |                                                 |
| Orice reacție adversă de gradul 3 sau 4 în ciclul precedent                                                                                             |                                                 |
| <b>Reapariția oricărei reacții adverse hematologice sau nehematologice, după cum se specifică mai sus</b>                                               |                                                 |
| În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                     | 0,62 mg/m <sup>2</sup>                          |
| În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                     | Se ia în considerare întreruperea administrării |

După ce a fost redusă, doza de eribulin nu trebuie mărită din nou.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

##### *Afectarea funcției hepatice ca urmare a metastazelor*

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) este de 0,97 mg/m<sup>2</sup>, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile. Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) este de 0,62 mg/m<sup>2</sup>, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile. Nu s-a studiat administrarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C),

dar se anticipează că este necesară o reducere mai marcată a dozei dacă se administrează eribulin la acești pacienți.

#### *Afectarea funcției hepatice ca urmare a cirozei hepatice*

Acest grup de pacienți nu a fost studiat. Dozele de mai sus pot fi utilizate la pacienți cu insuficiență ușoară și moderată, dar se recomandă monitorizarea atentă, deoarece poate fi necesară reajustarea dozei.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/minut), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă prudență și monitorizarea atentă privind siguranța la toți pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

#### Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcție de vârsta pacientului (vezi pct. 4.8).

#### Copii și adolescenți

Eribulin EVER Pharma nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm mamar.

Eribulin EVER Pharma nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de sarcom de țesuturi moi (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare

Eribulin EVER Pharma este indicat pentru uz intravenos. Doza poate fi diluată cu până la 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Doza nu trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Înaintea administrării trebuie să se asigure un bun acces venos periferic sau o linie centrală accesibilă. Nu există dovezi care să indice faptul că mesilatul de eribulin determină efect vezicant sau iritativ. În cazul în care se produce extravazare, tratamentul trebuie să fie simptomatic. Pentru informații privind manipularea medicamentelor citotoxice, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Alăptare

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Hematologie

Mielosupresia este dependentă de doză și se manifestă în principal sub formă de neutropenie (vezi pct. 4.8). Înaintea administrării fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toți pacienții. Tratamentul cu eribulin trebuie inițiat numai la pacienți cu valori ale NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  și număr de trombocite  $> 100 \times 10^9/l$ .

Neutropenia febrilă a apărut la mai puțin de 5% din pacienții tratați cu eribulin. Tratamentul pacienților care prezintă neutropenie febrilă, neutropenie severă sau trombocitopenie trebuie efectuat în conformitate cu recomandările de la pct. 4.2.

Pacienții cu valori ale alanin aminotransferazei (ALAT) sau aspartat aminotransferazei (ASAT)  $> 3 \times$  limita superioară a valorilor normale (LSVN) au prezentat o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 sau a neutropeniei febrile. Cu toate că există date limitate, pacienții cu valori ale bilirubinei  $> 1,5 \times$  LSVN prezintă, de asemenea, o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 și a neutropeniei febrile.

Au fost raportate cazuri letale de neutropenie febrilă, sepsis neutropenic, sepsis și șoc septic.

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu ghidurile terapeutice curente (vezi pct. 5.1).

#### Neuropatie periferică

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie și senzorială. Apariția neurotoxicității periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariției unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienții cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă în comparație cu pacienții incluși în studiu fără această afecțiune.

#### Prelungirea intervalului QT

Într-un studiu ECG deschis, necontrolat, la 26 de pacienți, s-a observat prelungirea intervalului QT în ziua 8, independent de concentrația de eribulin și nu s-a observat nicio prelungire a intervalului QT în ziua 1. Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este inițiat la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia și III, și pacienți cu tulburări electrolitice. Hipokaliemia, hipocalcemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu Eribulin EVER Pharma și acești electroliți trebuie monitorizați periodic în timpul tratamentului. Eribulin trebuie evitat la pacienții cu sindrom congenital de interval QT lung.

#### Informații privind excipienții cu efect cunoscut:

Eribulin EVER Pharma conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per ml, adică practic „fără sodiu”.

#### Acest medicament conține 39,5 ml de etanol (alcool etilic) pe ml.

##### Flacon 2 ml

Acest medicament conține 79 mg alcool (etanol) în fiecare flacon. Cantitatea din 2 ml din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 2 ml bere sau 1 ml vin.

##### Flacon 3 ml

Acest medicament conține 118,5 mg alcool (etanol) în fiecare flacon. Cantitatea din 3 ml din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 3 ml bere sau 1 ml vin.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte notabile.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Eribulin este eliminat în principal (până la 70%) prin excreție biliară. Nu se cunoaște proteina transportoare implicată în acest proces. Eribulin nu este un substrat al proteinei transportoare de rezistență în cancerul mamar (PRCM), al proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO1, PTAO3, PTAOP1B1, PTAOP1B3), al proteinelor transportoare asociate cu rezistența multiplă la medicamente (PRMM2, PRMM4) și al transportorilor pompei de eflux a sărurilor biliare (PESB).

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase în cazul administrării inhibitorilor și inductorilor izoenzimei CYP3A4. Expunerea la eribulin (ASC și  $C_{max}$ ) nu a fost influențată de administrarea ketoconazolului, un inhibitor al izoenzimei CYP3A4 și al glicoproteinei P (gpP), și a rifampicinei, un inductor al izoenzimei CYP3A4.

#### Efectele eribulinului asupra farmacocineticii altor medicamente.

Datele *in vitro* indică faptul că eribulin este un inhibitor ușor al enzimei cu rol important în metabolizarea medicamentelor, CYP3A4. Nu sunt disponibile date *in vivo*. Se recomandă prudență și monitorizarea în vederea depistării evenimentelor adverse atunci când se utilizează concomitent medicamente care au un interval terapeutic limitat și sunt eliminate în principal prin intermediul metabolismului mediat de izoenzima CYP3A4 (de exemplu, alfentanil, ciclosporină, ergotamină, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus, tacrolimus).

În concentrații relevante din punct de vedere clinic, eribulin nu inhibă izoenzimele CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1.

În concentrații relevante din punct de vedere clinic, eribulin nu a inhibat activitatea mediată de transportorii PRCM, PTCO1, PTCO2, PTAO1, PTAO3, PTAOP1B1 și PTAOP1B3.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea eribulin la gravide. Eribulin este embriotoxic, fetotoxic și teratogen la șobolani. Eribulin EVER Pharma nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a nevoilor materne și a riscului pentru făt.

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să evite sarcina în timp ce partenerii lor se află sub tratament cu Eribulin EVER Pharma și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eribulin/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman sau în laptele animalelor. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari și, prin urmare Eribulin EVER Pharma nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitatea

La șobolan și câine s-a observat toxicitate testiculară (vezi pct. 5.3). Pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande conservarea spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea infertilității permanente ca urmare a tratamentului cu Eribulin EVER Pharma

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Eribulin EVER Pharma poate provoca reacții adverse cum sunt fatigabilitate și amețeli, care pot avea influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă prezintă simptome de fatigabilitate sau amețeli.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în legătură cu Eribulin EVER Pharma sunt supresia măduvei osoase, manifestată prin neutropenie, leucopenie, anemia, trombocitopenie cu infecțiile asociate. S-a raportat, de asemenea, declanșarea neuropatiei periferice sau agravarea neuropatiei periferice preexistente.

Reacțiile toxice gastro-intestinale, manifestate prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație și stomatită, s-au numărat printre reacțiile adverse raportate. Alte reacții adverse includ fatigabilitate, alopecie, creștere a enzimelor hepatice, sepsis și sindromul durerii musculo-scheletice.

### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Dacă nu se specifică altfel, tabelul prezintă frecvențele reacțiilor adverse observate la pacienți diagnosticați cu neoplasm mamar și sarcom al țesuturilor moi, cărora li s-a administrat doza recomandată în cadrul studiilor de fază 2 și de fază 3.

Categoriile de frecvențe sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. În cazurile în care au apărut reacții de gradul 3 sau 4, sunt prezentate frecvența totală efectivă și frecvența reacțiilor de gradul 3 sau 4.

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe              | Reacții adverse – toate gradele                                                                      |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                               |                                                  |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                         | Foarte frecvente (Frecvență %)                                                                       | Frecvente (Frecvență %)                                                                                                                                                                                        | Mai puțin frecvente (Frecvență %)                                                                                                             | Rare sau cu frecvență necunoscută                |
| <b>Infecții și infestări</b>                            |                                                                                                      | Infecții ale tractului urinar (8,5%) (G3/4: 0,7%)<br>Pneumonie (1,6%) (G3/4: 1,0%)<br>Candidoză orală<br>Herpes oral<br>Infecții ale tractului respirator superior<br>Rinofaringită<br>Rinită<br>Herpes zoster | Sepsis (0,5%) (G3/4: 0,5%) <sup>a</sup><br>Sepsis neutropenic (0,2%) (G3/4: 0,2%) <sup>a</sup><br>Șoc septic (0,2%) (G3/4: 0,2%) <sup>a</sup> |                                                  |
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b>              | Neutropenie (53,6%) (G3/4: 46,0%)<br>Leucopenie (27,9%) (G3/4: 17,0%)<br>Anemie (21,8%) (G3/4: 3,0%) | Limfopenie (5,7%) (G3/4: 2,1%)<br>Neutropenie febrilă (4,5%) (G3/4: 4,4%) <sup>a</sup><br>Trombocitopenie (4,2%) (G3/4: 0,7%)                                                                                  |                                                                                                                                               | Coagulare intravasculară diseminată <sup>D</sup> |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>              | Scădere a apetitului alimentar (22,5%) (G3/4: 0,7%) <sup>d</sup>                                     | Hipopotasemie (6,8%) (G3/4: 2,0%)<br>Hipomagneziemie (2,8%) (G3/4: 0,3%)<br>Deshidratare (2,8 %) (G3/4: 0,5%) <sup>d</sup><br>Hiperglicemie<br>Hipofosfatemie<br>Hipocalcemie                                  |                                                                                                                                               |                                                  |
| <b>Tulburări psihice</b>                                |                                                                                                      | Insomnie<br>Depresie                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                               |                                                  |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                  | Neuropatie periferică <sup>C</sup> (35,9%) (G3/4: 7,3%)<br>Cefalee (17,5%) (G3/4: 0,7%)              | Disgeuzie<br>Amețeli (9,0%) (G3/4: 0,4%) <sup>d</sup><br>Hipoestezie<br>Letargie<br>Neurotoxicitate                                                                                                            |                                                                                                                                               |                                                  |
| <b>Tulburări oculare</b>                                |                                                                                                      | Creștere a secreției lacrimale (5,8%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup><br>Conjunctivită                                                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                  |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b>                |                                                                                                      | Vertij<br>Tinitus                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                               |                                                  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                               |                                                                                                      | Tahicardie                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                               |                                                  |
| <b>Tulburări vasculare</b>                              |                                                                                                      | Bufeuri<br>Embolie pulmonară (1,3%) (G3/4: 1,1%) <sup>a</sup>                                                                                                                                                  | Tromboză venoasă profundă                                                                                                                     |                                                  |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> | Dispnee (15,2%) <sup>a</sup> (G3/4: 3,5%) <sup>a</sup><br>Tuse (15,0%) (G3/4: 0,5%) <sup>d</sup>     | Durere orofaringiană<br>Epistaxis<br>Rinoree                                                                                                                                                                   | Pneumopatie interstițială (0,2%) (G3/4: 0,1%)                                                                                                 |                                                  |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe                      | Reacții adverse – toate gradele                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Foarte frecvente (Frecvență %)                                                                                                                             | Frecvente (Frecvență %)                                                                                                                                                                                                                                            | Mai puțin frecvente (Frecvență %)               | Rare sau cu frecvență necunoscută                                  |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                             | Greață (35,7%) (G3/4: 1,1%) <sup>d</sup><br>Constipație (22,3%) (G3/4: 0,7%) <sup>d</sup><br>Diaree (18,7%) (G3/4: 0,8%)<br>Vărsături (18,1%) (G3/4: 1,0%) | Durere abdominală<br>Stomatită (11,1%) (G3/4: 1,0%) <sup>d</sup><br>Xerostomie<br>Dispepsie (6,5%) (G3/4: 0,3%) <sup>d</sup><br>Boală de reflux gastroesofagian<br>Distensie abdominală                                                                            | Ulcerații bucale<br>Pancreatită                 |                                                                    |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                                  |                                                                                                                                                            | Creștere a aspartataminotransferazei (7,7%) (G3/4: 1,4%) <sup>d</sup><br>Creștere a alaninaminotransferazei (7,6%) (G3/4: 1,9%) <sup>d</sup><br>Creștere a gamaglutamiltransferazei (1,7%) (G3/4: 0,9%) <sup>d</sup><br>Hiperbilirubinemie (1,4%) (G3/4: 0,4%)     | Hepatotoxicitate (0,8%) (G3/4: 0,6%)            |                                                                    |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>           | Alopecie                                                                                                                                                   | Erupții cutanate tranzitorii (4,9%) (G3/4: 0,1%)<br>Prurit (3,9%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup><br>Tulburări la nivelul unghiilor<br>Transpirații nocturne<br>Xerodermie<br>Eritem<br>Hiperhidroză<br>Eritrodisestezie palmo-plantară (1,0%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup> | Angioedem                                       | **Sindrom Stevens-Johnson/necroliză toxică epidermică <sup>b</sup> |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> | Artralgie și mialgie (20,4%) (G3/4: 1,0%)<br>Lombalgie (12,8%) (G3/4: 1,5%)<br>Durere la nivelul extremităților (10,0%) (G3/4: 0,7%) <sup>d</sup>          | Durere osoasă (6,7%) (G3/4: 1,2%)<br>Spasme musculare (5,3%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup><br>Durere musculo-scheletică<br>Durere toracică musculo-scheletică<br>Slăbiciune musculară                                                                                  |                                                 |                                                                    |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                   |                                                                                                                                                            | Disurie                                                                                                                                                                                                                                                            | Hematurie<br>Proteinurie<br>Insuficiență renală |                                                                    |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> | Fatigabilitate/Astenie (53,2%) (G3/4 : 7,7%)<br>Febră (21,8%) (G3/4: 0,7%)                                                                                 | Inflamație a mucoasei (6,4%) (G3/4: 0,9%) <sup>d</sup><br>Edeme periferice<br>Durere<br>Frisoane<br>Durere toracică<br>Simptome pseudogripale                                                                                                                      |                                                 |                                                                    |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe | Reacții adverse – toate gradele                     |                         |                                   |                                   |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                                            | Foarte frecvente (Frecvență %)                      | Frecvente (Frecvență %) | Mai puțin frecvente (Frecvență %) | Rare sau cu frecvență necunoscută |
| <b>Investigații diagnostice</b>            | Scădere ponderală (11,4%) (G3/4: 0,4%) <sup>d</sup> |                         |                                   |                                   |

Sa Include evenimente de gradul 5

b Din raportări spontane

c Include termenii preferați de neuropatie periferică, neuropatie motorie periferică, polineuropatie, parestizie, neuropatie periferică senzitivă, neuropatie periferică motorie-senzitivă și polineuropatie demielinizantă

d Niciun eveniment de gradul 4

\* Rare

\*\* Frecvență necunoscută

În general, profilurile de siguranță la populațiile de pacienți cu neoplasm mamar și sarcom al țesuturilor moi au fost similare.

### Descrierea anumitor reacții adverse

#### Neutropenie

Neutropenia observată a fost reversibilă și necumulativă; timpul mediu până la apariția valorii limită inferioare a fost de 13 zile și timpul mediu până la remiterea neutropeniei severe ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) a fost de 8 zile.

Menținerea numărului de neutrofile sub  $0,5 \times 10^9/l$  timp de mai mult de 7 zile a apărut la 13% dintre pacienții cu neoplasm mamar cărora li s-a administrat eribulin în studiul EMBRACE.

Neutropenia a fost raportată ca eveniment advers apărut ca urmare a tratamentului (EAAT) cu o frecvență de 151/404 (37,4% pentru toate gradele) la populația cu sarcom, comparativ cu 902/1559 (57,9% pentru toate gradele) la populația cu neoplasm mamar. Frecvențele grupate combinate ale EAAT și ale anomaliilor în valorile de laborator ale neutrofilelor au fost de 307/404 (76,0%) și respectiv 1314/1559 (84,3%). Durata mediană a tratamentului a fost de 12,0 săptămâni pentru pacienții cu sarcom și de 15,9 săptămâni pentru pacientele cu neoplasm mamar.

Au fost raportate cazuri letale de neutropenie febrilă, sepsis neutropenic, sepsis și șoc septic. Dintre cei 1963 pacienți cu neoplasm mamar și sarcom al țesuturilor moi, cărora li s-a administrat eribulin în doza recomandată în cadrul studiilor clinice, a existat câte un eveniment letal de sepsis neutropenic (0,1%) și neutropenie febrilă (0,1%). În plus, au existat 3 evenimente letale de sepsis (0,2%) și unul de șoc septic (0,1%).

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea G-CSF sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu ghidurile curente. La 18% și 13% dintre pacienții tratați cu eribulin în cadrul a două studii de fază 3 privind neoplasmul mamar (Studiile 305 și respectiv 301) s-a administrat G-CSF. În studiul de fază 3 privind sarcomul (Studiul 309), la 26% dintre pacienții tratați cu eribulin s-a administrat G-CSF.

Neutropenia a determinat întreruperea tratamentului la mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat eribulin.

#### Coagulare intravasculară diseminată

Au fost raportate cazuri de coagulare intravasculară diseminată, de obicei în asociere cu neutropenie și/sau sepsis.

#### Neuropatie periferică

La cei 1559 pacienți cu neoplasm mamar, cea mai frecventă reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului cu eribulin a fost neuropatia periferică (3,4%). Timpul median până la apariția neuropatiei periferice de gradul 2 a fost de 12,6 săptămâni (după 4 cicluri). Dintre cei 404 pacienți cu sarcom, 2 pacienți au întrerupt tratamentul cu eribulin din cauza apariției neuropatiei periferice. Durata mediană până la apariția neuropatiei periferice de gradul 2 a fost de 18,4 săptămâni.

Neuropatia periferică de gradul 3 sau 4 a apărut la 7,4% dintre pacienții cu neoplasm mamar și la 3,5% dintre pacienții cu sarcom. În studiile clinice, probabilitatea de apariție a unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente a fost similară la pacienții cu neuropatie preexistentă și la pacienții incluși în studiu fără această afecțiune.

La pacienții cu neoplasm mamar și neuropatie periferică preexistentă, de gradul 1 sau 2, frecvența neuropatiei periferice de gradul 3, apărută ca urmare a tratamentului, a fost de 14%.

#### Hepatotoxicitate

La unii pacienți cu valori normale/anormale ale enzimelor hepatice înainte de tratamentul cu eribulin, s-a raportat creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice odată cu începerea tratamentului cu eribulin. La majoritatea acestor pacienți, respectivele creșteri au apărut la începutul tratamentului cu eribulin în ciclul 1 – 2 și, deși se consideră că la mare parte dintre pacienți acesta este probabil un fenomen de adaptare a ficatului la tratamentul cu eribulin și nu un semn de toxicitate hepatică semnificativă, s-a raportat și hepatotoxicitatea.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți vârstnici

Dintre cei 1559 pacienți cu neoplasm mamar cărora li s-a administrat doza recomandată de eribulin, 283 pacienți (18,2%) au avut vârsta  $\geq 65$  ani. În cadrul populației de 404 pacienți cu sarcom, 90 pacienți (22,3%) tratați cu eribulin au avut vârsta  $\geq 65$  ani. Profilul de siguranță al eribulinului la pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani) a fost similar cu cel observat la pacienții cu vârsta  $< 65$  ani, cu excepția asteniei/fatigabilității, care a manifestat o tendință ascendentă în raport cu vârsta. Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții vârstnici.

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

Pacienții cu valori ale ALAT sau ASAT  $> 3 \times$  LSVN (limita superioară a valorilor normale) prezintă o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 și a neutropeniei febrile. Cu toate că există date limitate, pacienții cu valori ale bilirubinei  $> 1,5 \times$  LSVN prezintă, de asemenea, o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 și a neutropeniei febrile (vezi, de asemenea, pct. 4.2 și 5.2).

##### Copii și adolescenți

Au fost efectuate trei studii deschise, Studiile 113, 213 și 223, la copii și adolescenți cu tumori solide sau limfoame refractare sau recidivante, care au exclus însă tumorile la nivelul sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 5.1).

Siguranța eribulinului administrat în monoterapie a fost evaluată la 43 de copii și adolescenți cărora li s-au administrat doze până la  $1,58 \text{ mg/m}^2$  în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile (Studiile 113 și 223). Siguranța eribulinului administrat în asociere cu irinotecan a fost, de asemenea, evaluată la 40 de copii și adolescenți cărora li s-au administrat eribulin  $1,23 \text{ mg/m}^2$  în Zilele 1 și 8 și irinotecan  $20 \text{ mg/m}^2$  sau  $40 \text{ mg/m}^2$  în Zilele 1 până la 5 dintr-un ciclu de 21 de zile sau  $100 \text{ mg/m}^2$  sau  $125 \text{ mg/m}^2$  în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile (Studiul 213).

În Studiul 113 (fază 1), reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost număr scăzut de leucocite, număr scăzut de limfocite, anemie și număr scăzut de neutrofile.

În Studiul 213 (fază 1/2), reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost neutropenie (în faza 1) și diaree și număr scăzut de neutrofile (în faza 2).

În Studiul 223 (fază 2), reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost număr scăzut de neutrofile, anemie și număr scăzut de leucocite.

Profilul de siguranță al eribulinului administrat în monoterapie sau în asociere cu clorhidrat de irinotecan la acești copii și adolescenți a corespuns profilului de siguranță cunoscut al oricăruia dintre cele două medicamentele administrat la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Într-un caz de supradozaj, pacientului i s-a administrat, în mod accidental, 7,6 mg eribulin (de aproximativ de 4 ori doza planificată) și a dezvoltat, consecutiv, o reacție de hipersensibilitate (de gradul 3) în ziua 3 și neutropenie (de gradul 3) în ziua 7. Ambele reacții adverse s-au remis în urma tratamentului suportiv.

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu eribulin. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat atent. Tratamentul supradozajului trebuie să includă intervenții medicale suportive pentru tratamentul manifestărilor clinice.

### **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte antineoplazice, codul ATC: L01XX41

Mesilatul de eribulin este un inhibitor al dinamicii microtubulilor, aparținând medicamentelor antineoplazice din clasa halicondrinelor. Din punct de vedere structural, acesta este un analog simplificat al halicondrinei B, un produs natural izolat din buretele de mare *Halichondria okadai*.

Eribulin inhibă faza de creștere a microtubulilor fără să influențeze faza de scurtare și sechestrează tubulina în agregate neproductive. Eribulin își exercită efectele prin intermediul unui mecanism antimitotic pe bază de tubulină, ducând la blocarea ciclului celular G<sub>2</sub>/M, ruperea fusurilor mitotice și, în cele din urmă, la apoptoză celulară, după blocajul mitotic prelungit și ireversibil.

#### Eficacitate clinică

##### Neoplasm mamar

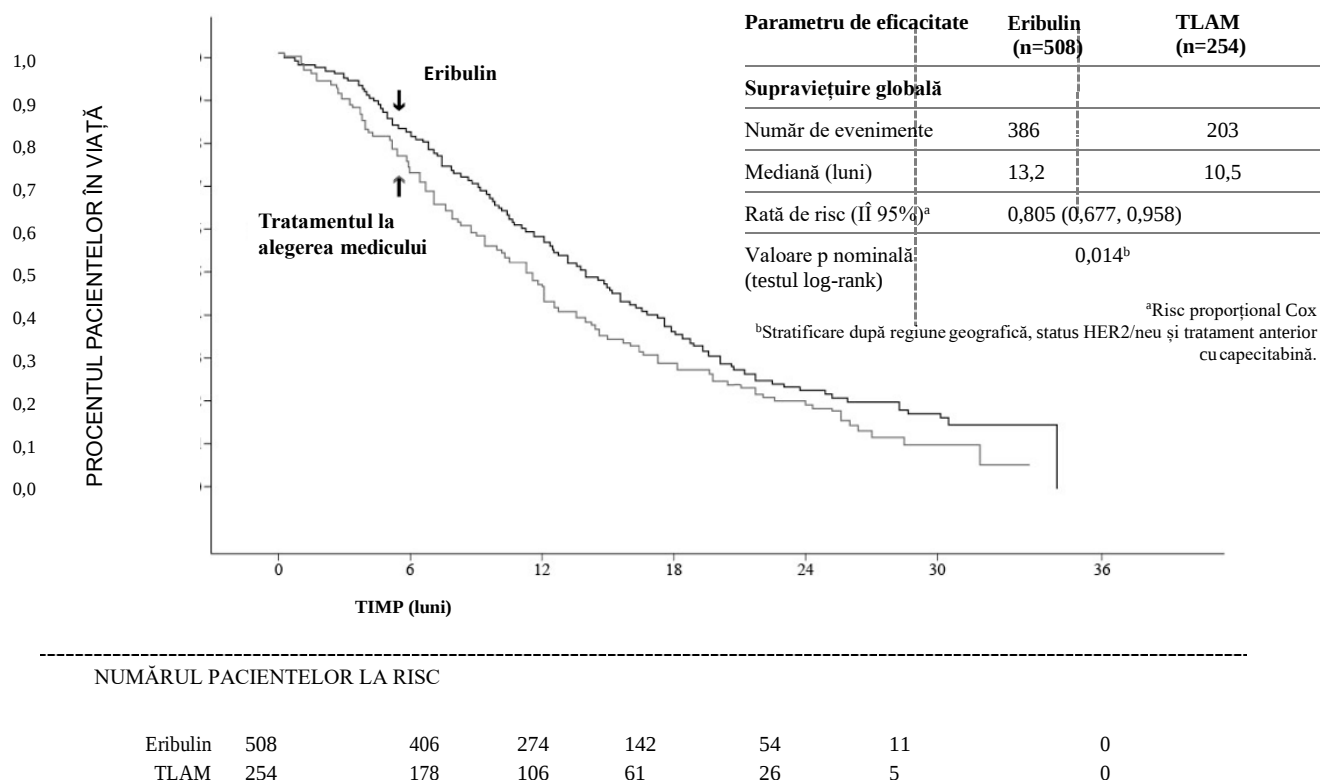
Eficacitatea eribulin în neoplasmul mamar este susținută în primul rând prin două studii comparative randomizate, de fază 3.

Cei 762 de pacienți incluși în studiul pivot de fază 3 EMBRACE (Studiul 305) au avut neoplasm mamar local, recurent sau metastatic și li s-au administrat anterior cel puțin două până la maximum cinci regimuri chimioterapice, incluzând o antraciclină și un taxan (cu excepția cazului în care acestea erau contraindicate). Pacienții trebuiau să prezinte progresia bolii în decurs de 6 luni de la ultimul regim chimioterapeutic. Statusul HER2 al pacienților a fost: 16,1% pozitiv, 74,2% negativ și 9,7% necunoscut, în timp ce 18,9% dintre pacienți aveau un status triplu negativ. Aceștia au fost repartizați randomizat în raport de 2:1 pentru a li se administra fie eribulin, fie un tratament la alegerea medicului (TLAM), prin care la 97% dintre pacienții incluși în brațul de tratament TLAM s-a administrat chimioterapie (26% vinorelbina, 18% gemcitabină, 18% capecitabină, 16% taxan, 9% antraciclină, 10% alte chimioterapice) și la 3% dintre aceștia s-a administrat tratament hormonal.

Studiul a întrunit criteriul de evaluare final principal, cu un rezultat de supraviețuire globală (SG) superior, semnificativ din punct de vedere statistic, în grupul de tratament cu eribulin, comparativ cu TLAM, la 55% dintre evenimente.

Acest rezultat a fost confirmat printr-o analiză actualizată privind supraviețuirea globală, efectuată pentru 77% dintre evenimente.

## Studiul 305 - Supraviețuirea globală actualizată (populația cu intenție de tratament)



În cazul examinării independente, supraviețuirea mediană în absența progresiei bolii (SIAPB) a fost de 3,7 luni pentru eribulin, comparativ cu 2,2 luni pentru grupul cu TLAM (RR 0,865, Î 95%: 0,714, 1,048, p=0,137). În ceea ce privește răspunsul, la evaluarea pacienților, rata de răspuns obiectiv conform criteriilor RECIST a fost de 12,2% (Î 95%: 9,4%, 15,5%) în cazul examinării independente pentru grupul cu eribulin comparativ cu 4,7% (Î 95%: 2,3%, 8,4%) pentru grupul cu TLAM.

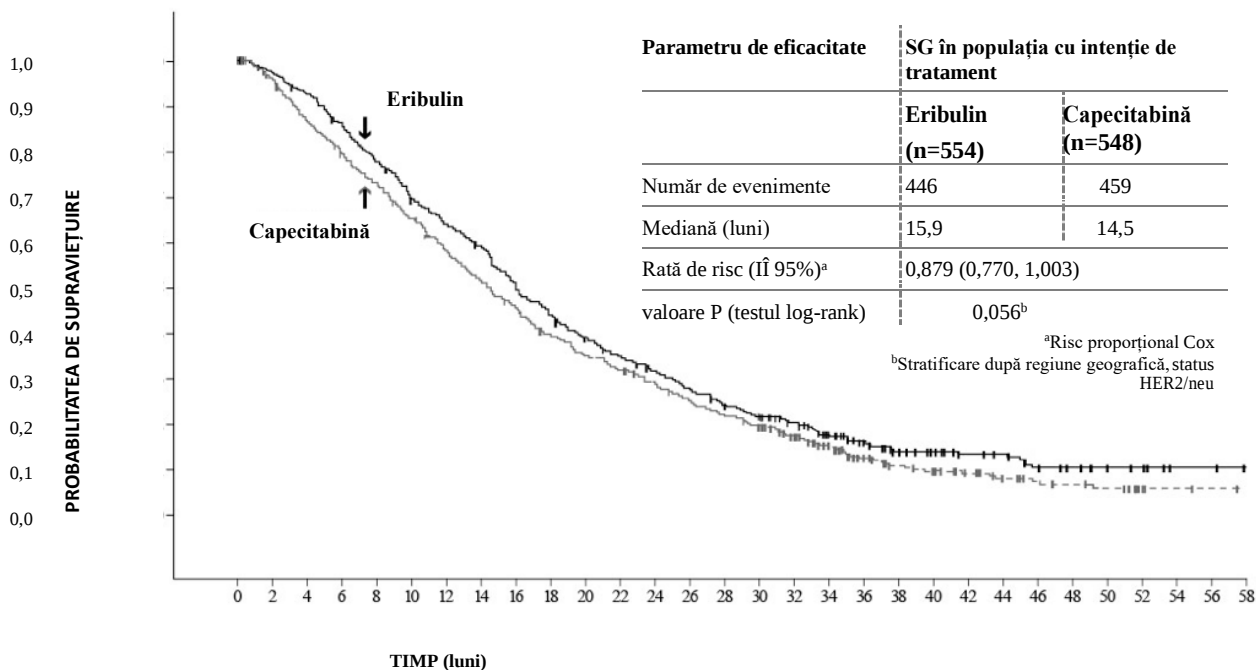
Efectul pozitiv asupra supraviețuirii globale (SG) a fost observat atât la grupele de pacienți cu boală refractară, cât și la cele cu boală nerefractară la tratamentul cu taxani. În actualizarea privind supraviețuirea globală (SG), riscul relativ (RR) pentru eribulin în comparație cu TLAM a fost de 0,90 (Î 95% 0,71, 1,14) în favoarea eribulin, pentru pacienții cu boală refractară la tratamentul cu taxani și de 0,73 (Î 95% 0,56, 0,96) pentru pacienții cu boală nerefractară la tratamentul cu taxani.

Efectul pozitiv asupra SG a fost observat atât la grupa de pacienți cărora nu li s-a administrat anterior capecitabină, cât și la cea la care s-a administrat tratament anterior cu capecitabină. Analiza datelor actualizate privind SG a evidențiat un beneficiu asupra supraviețuirii pentru grupul de tratament cu eribulin în comparație cu grupul cu TLAM, atât la pacienții cărora li s-a administrat tratament anterior cu capecitabină, cu RR de 0,787 (Î 95%, 0,645, 0,961), cât și pentru pacienții cărora nu li s-a administrat tratament anterior cu capecitabină, cu un RR corespunzător de 0,865 (Î 95%, 0,606, 1,233).

Al doilea studiu de fază 3, realizat la pacienți cu neoplasm mamar metastatic aflați într-un stadiu mai incipient al tratamentului, Studiul 301, a fost un studiu deschis, randomizat, la pacienți (n=1102) cu neoplasm mamar avansat local sau metastatic, pentru a investiga eficacitatea monoterapiei cu

eribulin comparativ cu monoterapia cu capecitabină în ceea ce privește SG și SIAPB drept criteriu final de evaluare co-primar. Pacienților li se administraseră anterior până la trei regimuri chimioterapice, inclusiv o antraciclina și un taxan și maxim două pentru boală în stadiu avansat, procentajul de pacienți cărora li s-au administrat 0, 1 sau 2 tratamente chimioterapice anterioare pentru neoplasm mamar metastatic fiind de 20,0%, 52,0% sau, respectiv, 27,2%. Statusul HER2 al pacienților a fost: 15,3% pozitiv, 68,5% negativ și 16,2% necunoscut, în timp ce 25,8% dintre pacienți aveau un status triplu negativ.

## Studiul 301 - Supraviețuirea globală (populația cu intenție de tratament)



| NUMĂRUL PACIENTELOR LA RISC |                                                                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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  |
| Capecitabină                | 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 |

Supraviețuirea în absența progresiei bolii evaluată printr-o examinare independentă a fost similară între eribulin și capecitabină, cu valori mediane de 4,1 luni comparativ cu 4,2 luni, respectiv (RR 1,08; [ÎI 95%: 0,932, 1,250]). Rata de răspuns obiectiv, conform evaluării printr-o examinare independentă, a fost de asemenea similară între eribulin și capecitabină; 11,0% (ÎI 95%: 8,5, 13,9) în grupul cu eribulin și 11,5% (ÎI 95%: 8,9, 14,5) în grupul cu capecitabină.

Supraviețuirea globală la pacienții cu status HER2 negativ și cu status HER2 pozitiv în grupul cu eribulin și în grupul de control din Studiul 305 și Studiul 301 este prezentată mai jos:

| Parametru de eficacitate     | Studiul 305 - Supraviețuirea globală actualizată la populația cu intenție de tratament |                |                      |               |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|---------------|
|                              | HER2 negativ                                                                           |                | HER2 pozitiv         |               |
|                              | Eribulin (n = 373)                                                                     | TLAM (n = 192) | Eribulin (n = 83)    | TLAM (n = 40) |
| Număr de evenimente          | 285                                                                                    | 151            | 66                   | 37            |
| Luni, valoare mediană        | 13,4                                                                                   | 10,5           | 11,8                 | 8,9           |
| Rată de risc (ÎI 95%)        | 0,849 (0,695, 1,036)                                                                   |                | 0,594 (0,389, 0,907) |               |
| valoarea-p (testul log-rank) | 0,106                                                                                  |                | 0,015                |               |

| Parametru de eficacitate     | Studiul 301 - Supraviețuirea globală la populația cu intenție de tratament |                        |                      |                       |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
|                              | HER2 negativ                                                               |                        | HER2 pozitiv         |                       |
|                              | Eribulin (n = 375)                                                         | Capecitabină (n = 380) | Eribulin (n = 86)    | Capecitabină (n = 83) |
| Număr de evenimente          | 296                                                                        | 316                    | 73                   | 73                    |
| Luni, valoare mediană        | 15,9                                                                       | 13,5                   | 14,3                 | 17,1                  |
| Rată de risc (ÎI 95%)        | 0,838 (0,715, 0,983)                                                       |                        | 0,965 (0,688, 1,355) |                       |
| valoarea-p (testul log-rank) | 0,030                                                                      |                        | 0,837                |                       |

Notă: Tratamentul anti-HER2 concomitent nu a fost inclus în Studiul 305 și în Studiul 301.

## Liposarcom

În liposarcom, eficacitatea eribulinului este susținută de studiul pivot de fază 3 privind sarcomul (Studiul 309). Pacienții din cadrul acestui studiu (n=452) au avut sarcom al țesuturilor moi local recurent, inoperabil și/sau metastatic de unul sau două subtipuri – leiomiosarcom sau liposarcom. Pacienților li se administraseră cel puțin două scheme anterioare de chimioterapie, una dintre acestea fiind în mod obligatoriu o antraciclină (cu excepția cazurilor în care aceasta a fost contraindicată).

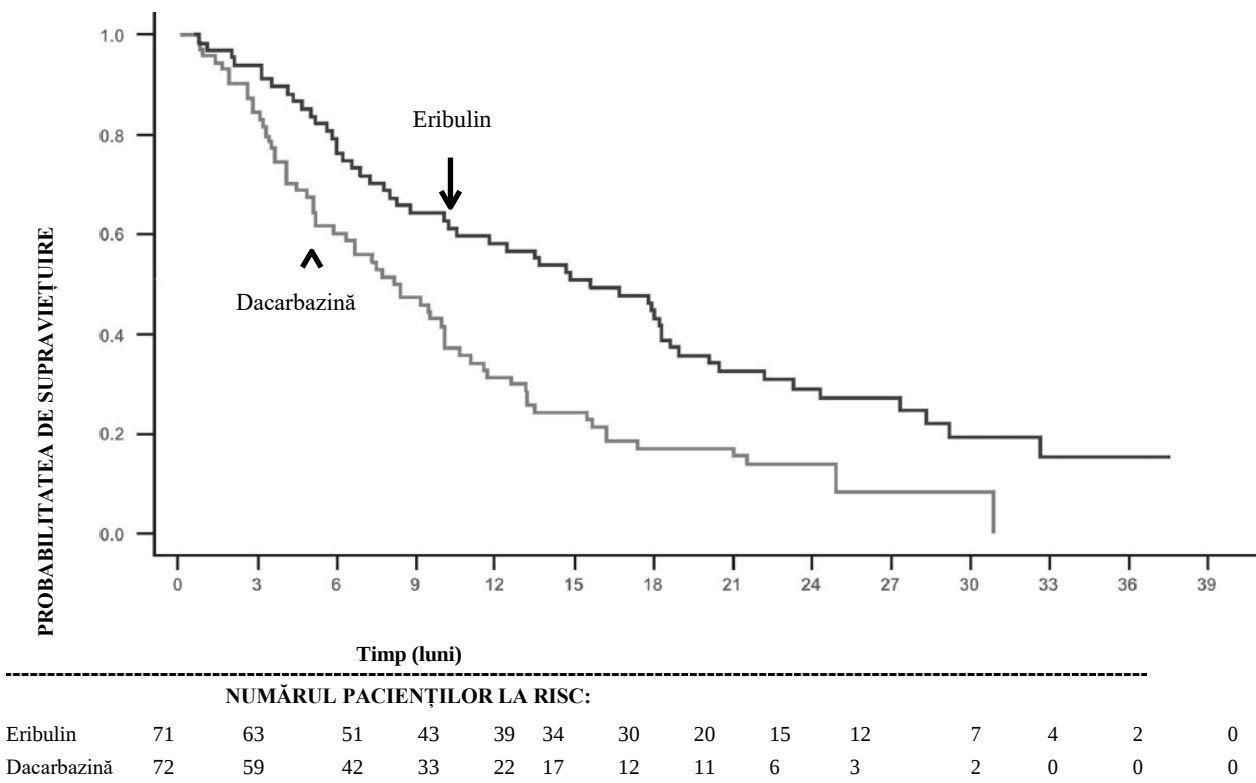
A fost obligatoriu ca pacienții să fi progresat în decurs de 6 luni de la administrarea ultimei scheme chimioterapeutice. Aceștia au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie eribulin 1,23 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de 21 zile, fie dacarbazină 850 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup> sau 1200 mg/m<sup>2</sup> (doza fiind determinată de investigator anterior randomizării), o dată la 21 zile.

În Studiul 309, o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG a fost observată la pacienții randomizați în brațul cu eribulin comparativ cu brațul de control. Aceasta s-a tradus într-o îmbunătățire de 2 luni a SG mediană (13,5 luni pentru pacienții tratați cu eribulin comparativ cu 11,5 luni pentru pacienții tratați cu dacarbazină). Nu au existat diferențe semnificative în supraviețuirea fără progresia bolii sau rata de răspuns generală între brațele de tratament în cadrul populației generale.

Efectele tratamentului cu eribulin au fost limitate la pacienții cu liposarcom (45% dediferențiat, 37% mixoid/cu celule rotunde și 18% pleomorfic în Studiul 309) pe baza analizelor preplanificate pe subgrupuri privind SG și SFP. Nu au existat diferențe de eficacitate între eribulin și dacarbazină la pacienții cu leiomiosarcom avansat sau metastatic.

|                                    | Studiul 309 Subgrupul cu liposarcom |                    | Studiul 309 Subgrupul cu leiomiosarcom |                     | Studiul 309 Populația IdT |                     |
|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|
|                                    | Eribulin (n=71)                     | Dacarbazină (n=72) | Eribulin (n=157)                       | Dacarbazină (n=152) | Eribulin (n=228)          | Dacarbazină (n=224) |
| Supraviețuire generală             |                                     |                    |                                        |                     |                           |                     |
| Număr de evenimente                | 52                                  | 63                 | 124                                    | 118                 | 176                       | 181                 |
| Luni, valoare mediană              | 15,6                                | 8,4                | 12,7                                   | 13,0                | 13,5                      | 11,5                |
| Rată de risc (II 95%)              | 0,511 (0,346, 0,753)                |                    | 0,927 (0,714, 1,203)                   |                     | 0,768 (0,618, 0,954)      |                     |
| Valoarea p nominală                | 0,0006                              |                    | 0,5730                                 |                     | 0,0169                    |                     |
| Supraviețuire fără progresia bolii |                                     |                    |                                        |                     |                           |                     |
| Număr de evenimente                | 57                                  | 59                 | 140                                    | 129                 | 197                       | 188                 |
| Luni, valoare mediană              | 2,9                                 | 1,7                | 2,2                                    | 2,6                 | 2,6                       | 2,6                 |
| Rată de risc (II 95%)              | 0,521 (0,346, 0,784)                |                    | 1,072 (0,835, 1,375)                   |                     | 0,877 (0,710, 1,085)      |                     |
| Valoarea p nominală                | 0,0015                              |                    | 0,5848                                 |                     | 0,2287                    |                     |

Studiul 309 – Supraviețuirea generală în subgrupul cu liposarcom



## Copii și adolescenți

### *Cancer mamar*

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu eribulin la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația de neoplasm mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### *Sarcom de țesuturi moi*

Eficacitatea eribulinului a fost evaluată, fără a fi însă stabilită, în trei studii deschise:

Studiul 113 a fost un studiu de fază 1, deschis, multicentru, de identificare a dozei, care a evaluat eribulin administrat la copii și adolescenți cu tumori solide și limfoame refractare sau recurente, excluzând tumorile de la nivelul SNC. Au fost înrolați și tratați în total 22 de copii și adolescenți (interval de vârstă: 3-17 ani). Pacienților li s-a administrat eribulin intravenos în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile, la trei niveluri de doză (0,97, 1,23 și 1,58 mg/m<sup>2</sup>). Doza maximă tolerată (DMT)/doza recomandată în faza 2 (DRF2) de eribulin a fost determinată ca fiind cea de 1,23 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile.

Studiul 223 a fost un studiu de fază 2, deschis, multicentru, care a evaluat siguranța și activitatea preliminară a eribulinului la copii și adolescenți cu rhabdomyosarcom (RMS) refractar sau recurent, sarcom de țesuturi moi non-rhabdomyosarcom (STMNR) sau sarcom Ewing (SEW). Un număr de 21 de copii și adolescenți (interval de vârstă: 2-17 ani) au fost înrolați și tratați cu eribulin în doză de 1,23 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile (DRF2 din Studiul 113). Niciun pacient nu a obținut răspuns parțial (RP) confirmat sau răspuns complet (RC).

Studiul 213 a fost un studiu de fază 1/2, deschis, multicentru, de evaluare a siguranței și a eficacității eribulinului în asociere cu clorhidrat de irinotecan la copii și adolescenți cu tumori solide și limfoame recidivate/refractare, excluzând tumorile de la nivelul SNC (faza 1) și de evaluare a eficacității tratamentului în asociere administrat copiilor și adolescenților cu RMS recidivat/refractar, STMNR și SEW (faza 2). În total, în acest studiu au fost înrolați și tratați 40 de copii și adolescenți. În faza 1, au fost înrolați și tratați 13 copii și adolescenți (interval de vârstă: 4-17 ani); DRF2 a fost determinată ca

fiind eribulin 1,23 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1 și 8 în asociere cu clorhidrat de irinotecan 40 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1-5 dintr-un ciclu de 21 de zile. În faza 2, au fost înrolați și tratați 27 de copii (interval de vârstă: 4-17 ani) cu DRF2. Trei pacienți au avut RP confirmat (1 pacient în fiecare cohortă histologică RMS, STMNR și SEW). Rata răspunsului obiectiv (RRO) a fost de 11,1%.

În cele trei studii la copii și adolescenți nu au fost observate semnale privind siguranța (vezi pct. 4.8); cu toate acestea, nu pot fi formulate concluzii clare din cauza dimensiunii mici a grupurilor de pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Distribuție

Farmacocinetica eribulinului se caracterizează printr-o fază de distribuție rapidă, urmată de o fază de eliminare prelungită, cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 40 ore. Medicamentul prezintă un volum de distribuție mare (cu valori medii cuprinse între 43 și 114 l/m<sup>2</sup>).

Eribulin este slab legat de proteinele plasmatice. La om legarea eribulin de proteinele plasmatice (100 - 1000 ng/ml) este cuprinsă între 49% și 65%.

### Metabolizare

În urma administrării <sup>14</sup>C-eribulin la pacienți, eribulinul sub formă nemodificată a fost forma circulantă

principală în plasmă. Concentrațiile metabolitelor au reprezentat mai puțin de 0,6% din compusul inițial, confirmând faptul că nu există metaboliți principali ai eribulinului la om.

### Eliminare

Eribulin are un clearance scăzut (valori medii cuprinse între 1,16 și 2,42 l/oră și m<sup>2</sup>). Nu s-a observat o acumulare semnificativă a eribulinului în urma administrării săptămânale. Proprietățile farmacocinetice nu sunt dependente de doză sau timp pentru doze de eribulin cuprinse între 0,22 și 3,53 mg/m<sup>2</sup>.

Eribulin se elimină în principal prin excreție biliară. În prezent nu se cunoaște proteina de transport implicată în excreție. Studiile preclinice *in vitro* indică faptul că eribulinul este transportat prin intermediul glicoproteinei P (gpP). Cu toate acestea, s-a demonstrat că, la concentrații relevante din punct de vedere clinic, eribulinul nu se comportă ca inhibitor al gpP *in vitro*. De asemenea, *in vivo*, administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor al gpP, nu are niciun efect asupra expunerii la eribulin (ASC și C<sub>max</sub>). Studiile *in vitro* au indicat, de asemenea, că eribulinul nu este un substrat al transportorului TCO1.

După administrarea <sup>14</sup>C-eribulin la pacienți, aproximativ 82% din doză a fost eliminată în materiile fecale și 9% în urină, ceea ce indică faptul că clearance-ul renal nu constituie o cale semnificativă de eliminare a eribulinului. Eribulin sub formă nemodificată a prezentat cea mai mare parte din radioactivitatea totală în materiile fecale și urină.

### Insuficiență hepatică

Un studiu a evaluat farmacocinetica eribulinului la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child- Pugh A; n=7) și moderată (Child-Pugh A; n=4) din cauza metastazelor hepatice. În comparație cu pacienții cu funcție hepatică normală (n=6), expunerea la eribulin a crescut de 1,8 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv de 3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Administrarea eribulin în doză de 0,97 mg/m<sup>2</sup> la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și de 0,62 mg/m<sup>2</sup> la pacienții cu insuficiență hepatică moderată a determinat o expunere mai mare la eribulin decât în cazul administrării unei doze de 1,23 mg/m<sup>2</sup> la pacienți cu funcție hepatică normală.

Eribulin nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C). Nu există studii la pacienți cu insuficiență hepatică din cauza cirozei hepatice. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

### Insuficiență renală

S-a observat o expunere crescută la eribulin la unii pacienți cu afectare moderată sau severă a funcției renale, cu o variabilitate ridicată între-subiecți. Farmacocinetica eribulinului a fost evaluată într-un studiu de fază 1 la pacienți cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei: ≥ 80 ml/minut; n=6), cu insuficiență renală moderată (30-50 ml/minut; n=7) sau severă (15-<30 ml/minut; n=6). Clearance-ul creatininei a fost estimat cu ajutorul formulei Cockcroft-Gault. S-a observat o valoare de 1,5 ori

(ÎI 90%: 0,9-2,5) mai mare a ASC<sub>(0-inf)</sub> normalizată în funcție de doză la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind tratamentul.

### Copii și adolescenți

Concentrațiile plasmatice ale eribulinului au fost măsurate la 83 de copii și adolescenți (interval de vârstă: 2-17 ani) cu tumori solide și limfoame refractare/recidivate și recurente, cărora li s-a administrat eribulin în Studiile 113, 213 și 223. Farmacocinetica eribulinului la copii și adolescenți a fost comparabilă cu cea observată la adulții cu STM și la pacienți cu alte tipuri de tumori. Expunerea la eribulin în rândul copii și adolescenți a fost similară cu expunerea la pacienții adulți. Administrarea concomitentă cu irinotecan nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii eribulinului la copiii și adolescenții cu tumori solide refractare/recidivate și recurente.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În testul mutațiilor inverse bacteriene (testul Ames), eribulin nu a fost mutagen *in vitro*. Eribulin a fost pozitiv în testul privind mutagenitatea efectuat pe celule limfomatoase de șoarece și a fost clastogen în testul micronucleilor *in vivo* la șobolan.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu eribulin.

Nu s-au efectuat studii privind efectul asupra fertilității cu eribulin, dar pe baza datelor non-clinice obținute din studiile cu doze repetate, la care s-a observat toxicitate testiculară la șobolani (hipocelularitatea epiteliului seminifer și hipospermie/aspermie) și câini, fertilitatea masculină poate fi compromisă prin tratamentul cu eribulin. Un studiu privind efectele asupra dezvoltării embriofetale la șobolani a confirmat toxicitatea asupra dezvoltării și potențialul teratogen al eribulinului. Femelelor gestante de șobolan li s-a administrat mesilat de eribulin echivalent cu eribulin 0,009 mg/kg,

0,027 mg/kg, 0,088 mg/kg și 0,133 mg/kg, în zilele de gestație 8, 10 și 12. La doze  $\geq 0,088$  mg/kg s-a observat un număr crescut de resorbții și scăderea greutatei corporale la fete în funcție de doză, iar la doze de 0,133 mg/kg s-a înregistrat o frecvență crescută a malformațiilor (absența maxilarului inferior, limbii, stomacului și splinei).

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Alcool etilic anhidru

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacoanele nedeschise:

3 ani.

Perioada de valabilitate în timpul utilizării

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pentru soluția nediluată într-o seringă a fost demonstrată timp de până la 8 ore la 15-25°C și fulgere ambientală sau până la 32 de ore la 2-8°C.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pentru soluția diluată (0,012 mg/ml până la 0,18 mg/ml eribulină în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)) a fost demonstrată timp de 8 ore la 15-25°C și iluminare ambientală și până la 48 de ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu durează mai mult de 24 de ore la temperaturi de 2-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere sau diluare, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Soluție de 2 ml în flacon de sticlă incoloră de tip I de 5 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutil acoperit cu fluoropolimer și capac detașabil din aluminiu cu un disc flip-off din plastic în cutie.

Soluție de 3 ml în flacon de sticlă incoloră de tip I de 5 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutil acoperit cu fluoropolimer și capac detașabil din aluminiu cu un disc flip-off din plastic în cutie.

Mărimi de ambalaj: cutii cu 1 sau 6 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Eribulin EVER Pharma este un medicament citotoxic antineoplazic și, similar altor compuși toxici, se impune prudență în manipularea sa. Se recomandă utilizare de mănuși, ochelari și îmbrăcăminte de protecție. Dacă tegumentele vin în contact cu soluția, trebuie spălate imediat cu apă și săpun din abundență.

Dacă medicamentul vine în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate foarte bine cu apă. Eribulin EVER Pharma trebuie preparat și administrat numai de către personal instruit în mod corespunzător în manipularea medicamentelor citotoxice. Gravidele din cadrul personalului medical nu trebuie să manipuleze Eribulin EVER Pharma.

Utilizând o tehnică aseptică, Eribulin EVER Pharma poate fi diluat cu până la 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). După administrare, se recomandă ca linia de perfuzie intravenoasă să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a se asigura administrarea în întregime a dozei. Nu trebuie amestecat cu alte medicamente și nu trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

Dacă se utilizează un dispozitiv spike pentru administrarea medicamentului, trebuie consultate instrucțiunile producătorului dispozitivului. Flacoanele de Eribulin EVER Pharma au un dop cu grosimea de 13 mm. Dispozitivul ales trebuie să fie compatibil cu dopurile mici de flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ever Valinject GmbH  
Oberburgau 3, Unterach Am Attersee  
4866  
Austria

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15522/2024/01-04

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2024

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.