

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

NEXERELIN 0,44 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție apoasă limpede, incoloră, cu pH între 7,0 și 9,2.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

NEXERELIN 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 antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente.

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

4.2 Doze și mod de administrare

NEXERELIN 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/m²; 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/m². 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 (eribulin mesilat). Pacienții pot prezenta greață sau vărsături. Trebuie avută în vedere profilaxia antiemetică, incluzând corticosteroizi.

Temporizarea administrării dozei în timpul tratamentului

Administrarea NEXERELIN trebuie temporizată în ziua 1 sau în ziua 8 în oricare dintre următoarele situații:

- Număr absolut de neutrofile (NAN) < $1 \times 10^9/l$
- Număr de trombocite < $75 \times 10^9/l$
- 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:

Reacții adverse după administrarea precedentă a NEXERELIN	Doza recomandată de eribulin
Hematologice:	
NAN < $0,5 \times 10^9/l$, care durează mai mult de 7 zile	0,97 mg/m ²
NAN < $1 \times 10^9/l$, neutropenie complicată cu febră sau infecție	
Număr de trombocite < $25 \times 10^9/l$, trombocitopenie	
Număr de trombocite < $50 \times 10^9/l$, trombocitopenie cu complicații hemoragice sau care necesită transfuzii de sânge sau de masă trombocitară	
Nehematologice:	
Orice reacție adversă de gradul 3 sau 4 în ciclul precedent	
Reapariția oricărei reacții adverse hematologice sau nehematologice, după cum se specifică mai sus	
În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m ²	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/m², 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/m², 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 nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm mamar.

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

Mod de administrare

NEXERELIN 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 eribulin mesilat 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 și acești electroliți trebuie monitorizați periodic în timpul tratamentului. Eribulin trebuie evitat la pacienții cu sindrom congenital de interval QT lung.

Excipienți

Acest medicament conține 78,9 mg de etanol (alcool etilic) în fiecare flacon. Cantitatea de alcool din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 5,8 ml bere sau 2,32 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

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, pimizidă, 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 șobolan. Eribulin 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 și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace 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 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 înaintea tratamentului, deoarece există posibilitatea infertilității permanente ca urmare a tratamentului cu eribulin.

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

Eribulin 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 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
Infecții și infestări		Infecții ale tractului urinar (8,5%) (G3/4: 0,7%) Pneumonie (1,6%) (G3/4: 1,0%) Candidoză orală Herpes oral Infecții ale tractului respirator superior Rinofaringită Rinită	Sepsis (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Sepsis neutropenic (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Șoc septic (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse – toate gradele			
	Foarte frecvente (Frecvență %)	Frecvente (Frecvență %)	Mai puțin frecvente (Frecvență %)	Rare sau cu frecvență necunoscută
		Herpes zoster		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (53,6%) (G3/4: 46,0%) Leucopenie (27,9%) (G3/4: 17,0%) Anemie (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Limfopenie (5,7%) (G3/4: 2,1%) Neutropenie febrilă (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Trombocitopenie (4,2%) (G3/4: 0,7%)		*Coagulare intravasculară diseminată ^b
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^d	Hipopotasemie (6,8%) (G3/4: 2,0%) Hipomagneziemie (2,8%) (G3/4: 0,3%) Deshidratare (2,8 %) (G3/4: 0,5%) ^d Hiperglicemie Hipofosfatemie Hipocalcemie		
Tulburări psihice		Insomnie Depresie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică ^c (35,9%) (G3/4: 7,3%) Cefalee (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Disgeuzie Amețeli (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^d Hipoestezie Letargie Neurotoxicitate		
Tulburări oculare		Creștere a secreției lacrimale (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^d Conjunctivită		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij Tinitus		
Tulburări cardiace		Tahicardie		
Tulburări vasculare		Bufeuri Embolie pulmonară (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Tromboză venoasă profundă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a Tuse (15,0%) (G3/4: 0,5%) ^d	Durere orofaringiană Epistaxis Rinoree	Pneumopatie interstițială (0,2%) (G3/4: 0,1%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^d Constipație (22,3%) (G3/4: 0,7%) ^d Diaree (18,7%) (G3/4: 0,8%) Vărsături (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Durere abdominală Stomatită (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^d Xerostomie Dispepsie (6,5%) (G3/4: 0,3%) ^d Boală de reflux gastroesofagian Distensie abdominală	Ulcerații bucale Pancreatită	

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

^a Include evenimente de gradul 5

^b Din raportări spontane

- ^c Include termenii preferați de neuropatie periferică, neuropatie motorie periferică, polineuropatie, parestezie, 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 ≥ 65 ani. În cadrul populației de 404 pacienți cu sarcom, 90 pacienți (22,3%) tratați cu eribulin au avut vârsta ≥ 65 ani. Profilul de siguranță al eribulinului la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 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 mg/m^2 sau 40 mg/m^2 în Zilele 1 până la 5 dintr-un ciclu de 21 de zile sau 100 mg/m^2 sau 125 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
Website: 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 G₂/M, ruperea fusurilor mitotice și, în cele din urmă, la apoptoză celulară, după blocajul mitotic prelungit și ireversibil.

Eficacitate clinică

Neoplasm mamar

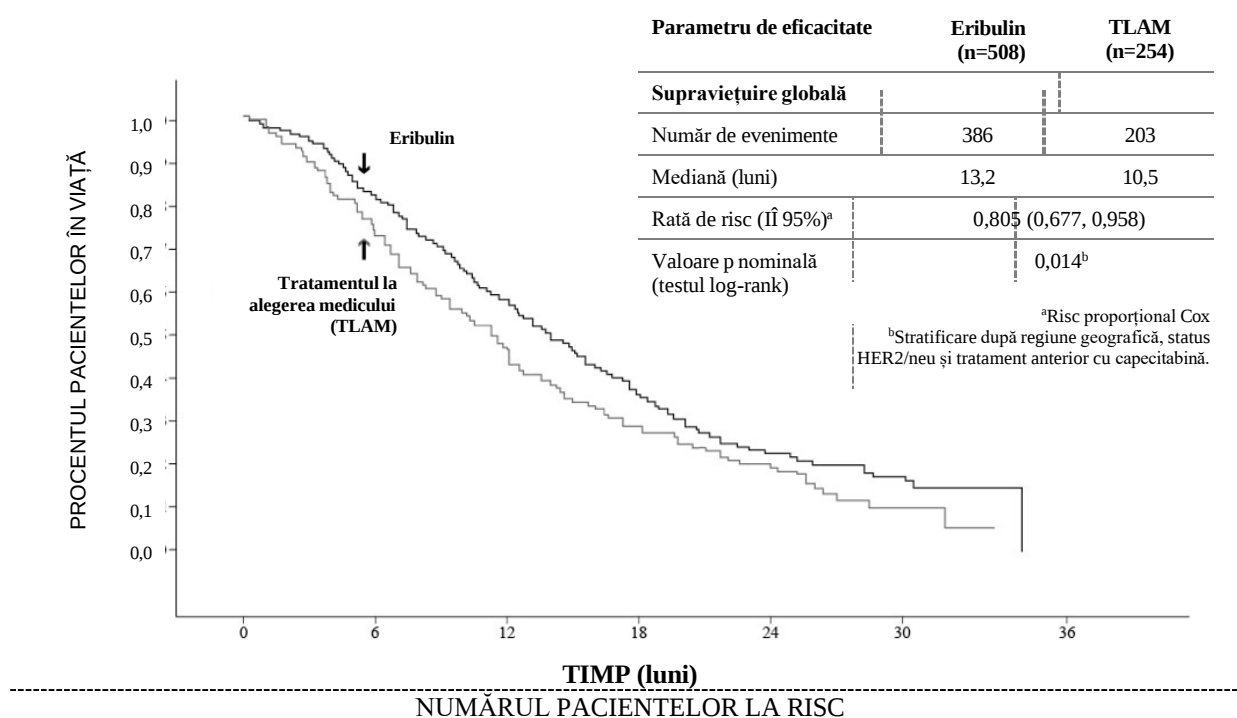
Eficacitatea eribulinului în neoplasmul mamar este susținută în primul rând prin două studii comparative randomizate, de fază 3.

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)



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

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.

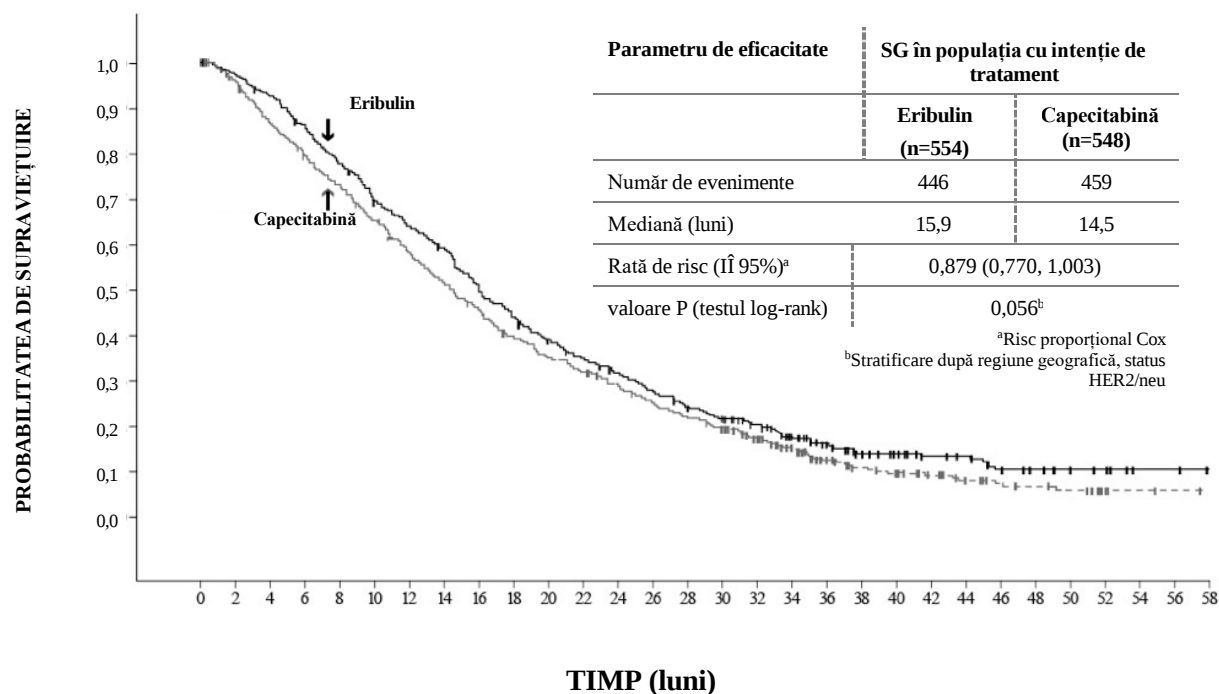
Efectul pozitiv asupra supraviețuirii globale (SG) a fost observat atât la grupele de pacienți cu boală refractară, cât și la cele cu boală nerefractară la tratamentul cu taxani. În actualizarea privind supraviețuirea globală (SG), riscul relativ (RR) pentru eribulin în comparație cu TLAM a fost de 0,90 (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 antraciclină 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

tripu negativ.

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



NUMĂRUL PACIENTELOR LA RISC																															
Eribulin	55	53	50	46	42	37	34	32	26	24	21	19	17	15	13	11	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0	
	4	0	5	4	3	8	9	0	8	3	4	3	3	1	3	9															
Capecitabină	54	51	46	42	39	35	30	27	24	21	19	17	15	13	12	10	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0	
	8	3	6	6	1	2	8	7	2	4	1	5	5	5	2	8															

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; [Î 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% (Î 95%: 8,5, 13,9) în grupul cu eribulin și 11,5% (Î 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 grup 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 (Î 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 (ÎÎ 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 – leiomiiosarcom 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).

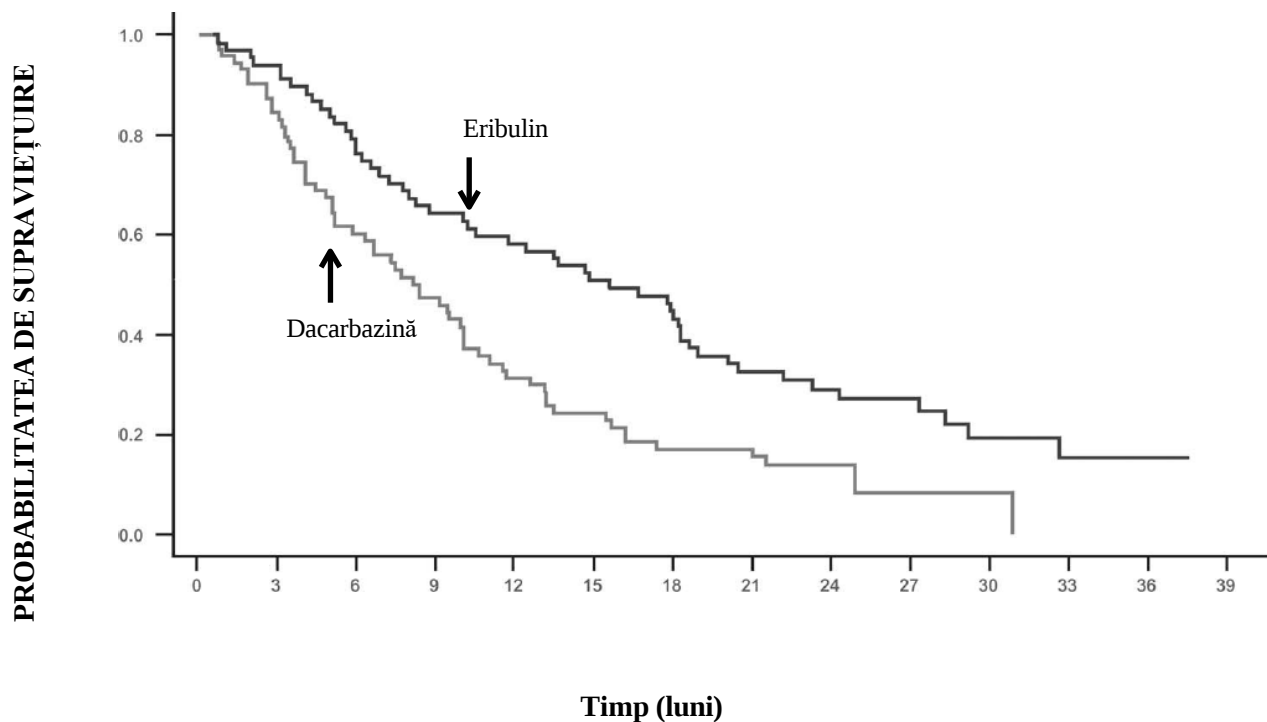
A fost obligatoriu ca pacienții să fi progresat în decurs de 6 luni de la administrarea ultimei scheme chimioterapeutice. Aceștia au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie eribulin 1,23 mg/m² în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de 21 zile, fie dacarbazină 850 mg/m², 1000 mg/m² sau 1200 mg/m² (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.

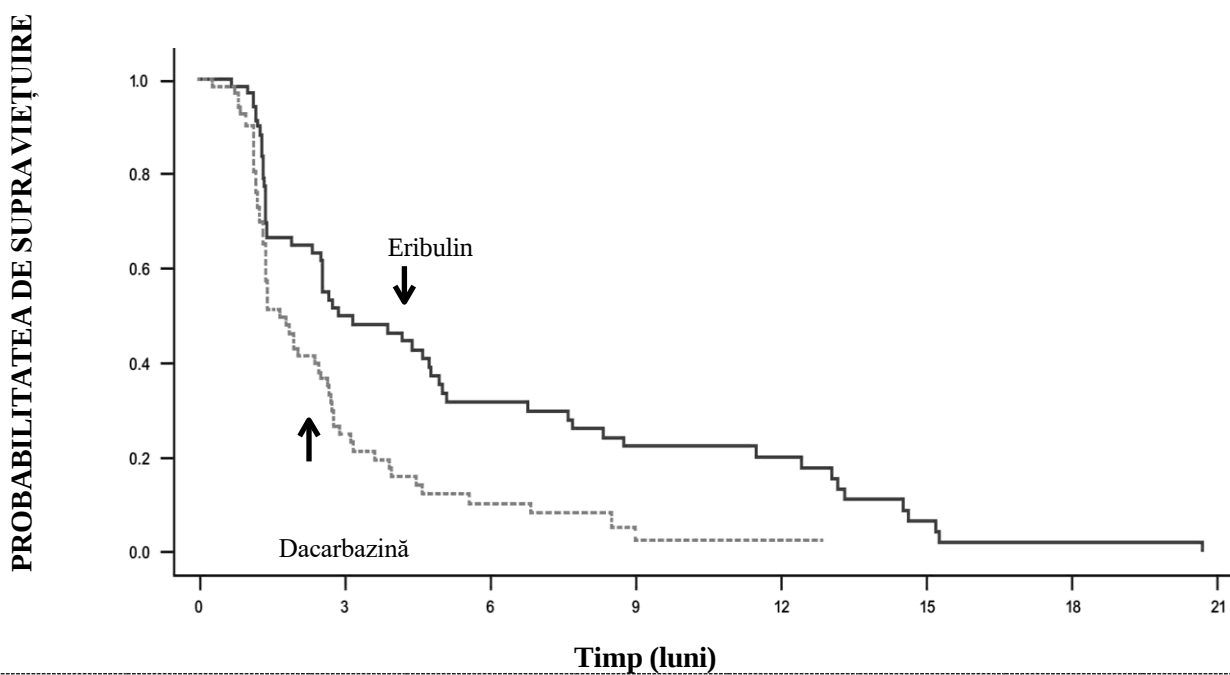
Efectele tratamentului cu eribulin au fost limitate la pacienții cu liposarcom (45% dediferențiat, 37% mixoid/cu celule rotunde și 18% pleomorfic în Studiul 309) pe baza analizelor preplanificate pe subgrupuri privind SG și SFP. Nu au existat diferențe de eficacitate între eribulin și dacarbazină la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



Studiul 309 – Supraviețuirea fără progresia bolii 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, multicentric, 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/m²). Doza maximă tolerată (DMT)/doza recomandată în faza 2 (DRF2) de eribulin a fost determinată ca fiind cea de 1,23 mg/m² în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile.

Studiul 223 a fost un studiu de fază 2, deschis, multicentric, care a evaluat siguranța și activitatea preliminară a eribulinului la copii și adolescenți cu rabdomiosarcom (RMS) refractar sau recurent, sarcom de țesuturi moi non-rabdomiosarcom (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/m² 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, multicentric, 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/m² în Zilele 1 și 8 în asociere cu clorhidrat de irinotecan 40 mg/m² 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/m²).

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

Metabolizare

În urma administrării ¹⁴C-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 m²). 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/m².

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_{max}). Studiile *in vitro* au indicat, de asemenea, că eribulinul nu este un substrat al transportorului TCO1.

După administrarea ¹⁴C-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/m² la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și de 0,62 mg/m² la pacienții cu insuficiență hepatică moderată a determinat o expunere mai mare la eribulin decât în cazul administrării unei doze de 1,23 mg/m² 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-subieci. Farmacocinetica eribulinului a fost evaluată într-un studiu de fază I 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 (Î 90%: 0,9-2,5) mai mare a ASC(0-inf) 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 fetoși 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

Etanol 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:

2 ani.

Perioada de valabilitate în timpul utilizării

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.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a NEXERELIN sub formă de soluție nediluată în seringă a fost demonstrată timp de până la 48 ore la temperaturi de 15-25 °C și la lumina ambiantă sau timp de maximum 72 de ore la temperaturi de 2-8 °C.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a NEXERELIN sub formă de soluție diluată (eribulin 0,018 mg/ml – 0,18 mg/ml în clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)) a fost demonstrată timp de până la 48 de ore la temperaturi de 15-25 °C și la lumina ambiantă sau timp de maximum 72 de ore la temperaturi de 2-8 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon a 5 ml din sticlă de tip I, cu dop de cauciuc clorobutil de culoare gri, acoperit cu teflon și sigiliu flip-off din aluminiu, de culoare albastru deschis, conținând 2 ml de soluție.

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 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. NEXERELIN 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 NEXERELIN.

Utilizând o tehnică aseptică, NEXERELIN 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 NEXERELIN 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

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, etaj 5, spațiul 1
Sector 1, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15550/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024