

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eribulina EVER Pharma 0,44 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL contiene eribulina mesilato equivalente a 0,44 mg di eribulina.
Ogni flaconcino da 2 mL contiene eribulina mesilato equivalente a 0,88 mg di eribulina.
Ogni flaconcino da 3 mL contiene eribulina mesilato equivalente a 1,32 mg di eribulina.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni mL di soluzione iniettabile contiene 39,5 mg di etanolo.
Ogni flaconcino da 2 mL di soluzione iniettabile contiene 79 mg di etanolo.
Ogni flaconcino da 3 mL di soluzione iniettabile contiene 118,5 mg di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).
Soluzione acquosa limpida, incolore, praticamente priva di particelle visibili.

pH=6.0-9.0

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eribulina EVER Pharma è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata (vedere paragrafo 5.1). La terapia precedente deve avere incluso l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, sia in contesto di terapia adiuvante che metastatica, a meno che i pazienti non fossero idonei a ricevere questi trattamenti.

Eribulina EVER Pharma è indicato per il trattamento di pazienti adulti con liposarcoma inoperabile, sottoposti a precedente terapia con antracicline (eccetto se non idonei) per malattia avanzata o metastatica (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Eribulina EVER Pharma deve essere esclusivamente prescritto da un medico qualificato, esperto nel corretto uso di terapie antitumorali. Deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario adeguatamente qualificato.

Posologia

La dose raccomandata di eribulina come soluzione pronta per l'uso è 1,23 mg/m², da somministrare per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti, i Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni.

Nota:

Nell'UE la dose raccomandata si riferisce alla base del principio attivo (eribulina). Il calcolo della dose individuale da somministrare al paziente deve basarsi sul dosaggio della soluzione pronta per l'uso, che contiene 0,44 mg/mL di eribulina, e sulla dose raccomandata di 1,23 mg/m². Anche le raccomandazioni per la riduzione della dose di seguito indicate sono riportate come dose di eribulina da somministrare sulla base del dosaggio della soluzione pronta all'uso.

Negli studi registrativi, nelle relative pubblicazioni e in alcuni altri Paesi, ad es. negli Stati Uniti e in Svizzera, la dose raccomandata si basa sulla forma salificata (eribulina mesilato).

I pazienti possono manifestare nausea o vomito. Deve essere considerata la profilassi antiemetica, con corticosteroidi.

Rinvio della somministrazione della dose durante la terapia

La somministrazione di Eribulina EVER Pharma deve essere rinviata il Giorno 1 o il Giorno 8 per uno qualsiasi dei motivi seguenti:

- Conta assoluta dei neutrofilo (ANC) < 1 x 10⁹/L
- Conta piastrinica < 75 x 10⁹/L
- Tossicità non ematologiche di grado 3 o 4.

Riduzione della dose durante la terapia

Le raccomandazioni per la riduzione della dose in caso di ripetizione del trattamento sono riportate nella tabella seguente.

Raccomandazioni per la riduzione della dose

Reazione avversa dopo la precedente somministrazione di Eribulina EVER Pharma	Dose raccomandata di eribulina
Ematologica:	
ANC < 0,5 x 10 ⁹ /L di durata superiore a 7 giorni	0,97 mg/m ²
Neutropenia con ANC < 1 x 10 ⁹ /L complicata da febbre o infezione	
Trombocitopenia con conta piastrinica < 25 x 10 ⁹ /l	
Trombocitopenia con conta piastrinica < 50 x 10 ⁹ /l complicata da emorragia o che richiede trasfusione ematica o piastrinica	
Non ematologica:	
Qualsiasi evento di grado 3 o 4 nel ciclo precedente	
Ricomparsa di qualsiasi reazione avversa ematologica o non ematologica come sopra specificato	
Nonostante la riduzione a 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Nonostante la riduzione a 0,62 mg/m ²	Considerare l'interruzione

La dose di eribulina non deve essere nuovamente aumentata una volta effettuata la riduzione.

Pazienti con compromissione epatica

Compromissione della funzione epatica dovuta a metastasi

In pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh A), la dose raccomandata di eribulina è 0,97 mg/m², somministrata per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni. La dose raccomandata di eribulina in pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh B) è 0,62 mg/m², somministrata per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni.

La compromissione epatica severa (Child-Pugh C) non è stata studiata, ma si prevede la necessità di una maggiore riduzione della dose se è necessario usare l'eribulina in tali pazienti.

Compromissione della funzione epatica dovuta a cirrosi

Questo gruppo di pazienti non è stato studiato. Le dosi sopra citate possono essere utilizzate in caso di lieve e moderata compromissione, ma si consiglia un attento monitoraggio poiché può essere necessario aggiustare nuovamente la dose.

Pazienti con compromissione renale

Alcuni pazienti con moderata o severa compromissione renale (clearance della creatinina < 50 mL/min) possono avere un'aumentata esposizione a eribulina e necessitare di una riduzione della dose. Per tutti i pazienti con compromissione renale si consiglia prudenza e un attento monitoraggio per la sicurezza (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non sono raccomandati aggiustamenti specifici della dose in base all'età del paziente (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Eribulina EVER Pharma nei bambini e adolescenti per l'indicazione del cancro della mammella.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Eribulina EVER Pharma nella popolazione pediatrica per l'indicazione del sarcoma dei tessuti molli (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Eribulina EVER Pharma è per uso endovenoso. La dose può essere diluita in una quantità massima di 100 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Non deve essere diluita in soluzione per infusione di glucosio al 5%. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Prima della somministrazione deve essere assicurato un buon accesso venoso periferico, o catetere venoso centrale pervio. Non esiste alcuna evidenza di proprietà vescicanti o irritanti da parte di eribulina mesilato. In caso di stravasamento, il trattamento deve essere sintomatico. Per informazioni inerenti alla manipolazione di medicinali citotossici, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ematologia

La mielosoppressione è dose-dipendente e si manifesta principalmente sotto forma di neutropenia (vedere paragrafo 4.8). Il monitoraggio dell'emocromo completo deve essere eseguito in tutti i pazienti prima di somministrare ogni dose di eribulina. Il trattamento con eribulina deve essere iniziato solo in pazienti con valori di ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e piastrine $> 100 \times 10^9/L$.

Neutropenia febbrile si è verificata in < 5% dei pazienti trattati con eribulina. I pazienti che manifestano neutropenia febbrile, neutropenia severa o trombocitopenia devono essere trattati secondo le raccomandazioni indicate al paragrafo 4.2.

I pazienti con alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 3 volte il limite superiore della norma (ULN) hanno manifestato un'incidenza più elevata di neutropenia di grado 4 e neutropenia febbrile. Sebbene i dati siano limitati le pazienti con bilirubina > 1,5 volte l'ULN hanno evidenziato un'incidenza più

elevata di neutropenia di grado 4 e neutropenia febbrile.

Sono stati segnalati casi fatali di neutropenia febbrile, sepsi neutropenica, sepsi e shock settico.

La neutropenia severa può essere trattata con l'uso di fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) o equivalente, a discrezione del medico, in conformità alle linee guida pertinenti (vedere paragrafo 5.1).

Neuropatia periferica

I pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per rilevare segni di neuropatia motoria e sensoriale periferica. Lo sviluppo di neurotossicità periferica severa richiede il rinvio della somministrazione o la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi clinici, i pazienti con neuropatia preesistente di grado superiore a 2 sono stati esclusi. Tuttavia, i pazienti con neuropatia preesistente di grado 1 o 2 non hanno avuto una probabilità maggiore di sviluppare nuovi sintomi o un aggravamento degli stessi, rispetto ai pazienti entrati nello studio senza tale condizione clinica.

Prolungamento dell'intervallo QT

In uno studio non controllato in aperto sull'ECG condotto su 26 pazienti, il giorno 8 è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT, indipendente dalla concentrazione di eribulina, mentre non è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT il Giorno 1. Il monitoraggio con ECG è raccomandato se la terapia viene iniziata su pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, con bradiaritmie o in trattamento concomitante con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, compresi gli antiaritmici di classe Ia e III e con anomalie elettrolitiche. L'ipokaliemia, l'ipocalcemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima di cominciare la terapia con Eribulina EVER Pharma e questi elettroliti devono essere monitorati periodicamente durante la terapia. Eribulina deve essere evitata in pazienti con sindrome congenita dell'intervallo QT lungo.

Informazioni sugli eccipienti con effetti noti:

Eribulina EVER Pharma contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 39,5 mg di etanolo per mL.

Flaconcino da 2 mL

Questo medicinale contiene 79 mg di alcol (etanolo) in ogni flaconcino. La quantità in 2 mL di questo medicinale è equivalente a meno di 2 mL di birra o 1 mL di vino.

Flaconcino da 3 mL

Questo medicinale contiene 118,5 mg di alcol (etanolo) in ogni flaconcino. La quantità in 3 mL di questo medicinale è equivalente a meno di 3 mL di birra o 1 mL di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'eribulina viene eliminata principalmente (fino al 70%) per escrezione biliare. Non è nota la proteina di trasporto coinvolta in questo processo. Eribulina non è un substrato dei trasportatori della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), di anioni organici (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), delle proteine associate alla resistenza multifarmaco (MRP2, MRP4) e della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP).

Non sono attese interazioni farmaco-farmaco con gli inibitori e gli induttori del CYP3A4. L'esposizione all'eribulina (AUC e C_{max}) non è stata influenzata da ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4 e della P-glicoproteina (Pgp), e da rifampicina, un induttore del CYP3A4.

Effetti dell'eribulina sulla farmacocinetica di altri medicinali

I dati *in vitro* indicano che l'eribulina è un lieve inibitore dell'importante enzima di metabolizzazione dei farmaci CYP3A4. Non sono disponibili dati *in vivo*. Si raccomandano cautela e il monitoraggio degli eventi avversi in caso di uso concomitante di sostanze che hanno una finestra terapeutica ristretta e che sono eliminate principalmente attraverso il metabolismo mediato dal CYP3A4 (ad es. alfentanil, ciclosporina, ergotamina, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus, tacrolimus).

L'eribulina non inibisce gli enzimi del CYP CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 alle concentrazioni cliniche pertinenti.

Alle concentrazioni cliniche pertinenti, eribulina non ha inibito l'attività mediata dai trasportatori di BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 e OATP1B3.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati riguardanti l'uso di eribulina in donne in gravidanza. L'eribulina è embriotossica, fetotossica e teratogena nel ratto. Eribulina EVER Pharma non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità e dopo un'attenta valutazione delle esigenze della madre e del rischio per il feto.

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare di iniziare una gravidanza mentre seguono il trattamento, o mentre il loro partner segue il trattamento con Eribulina EVER Pharma e devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Allattamento

Non è noto se eribulina/metaboliti siano escreti nel latte materno umano o di animali. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso, pertanto Eribulina EVER Pharma non deve essere utilizzato durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Tossicità testicolare è stata osservata nel ratto e nel cane (vedere paragrafo 5.3). I pazienti di sesso maschile devono chiedere una consulenza sulla conservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con Eribulina EVER Pharma.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eribulina EVER Pharma può causare reazioni avverse, come stanchezza e capogiro, che possono alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari se avvertono stanchezza o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate in riferimento ad Eribulina EVER Pharma sono mielosoppressione, che si manifesta con neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia con infezioni associate. È stata segnalata anche neuropatia periferica di nuova insorgenza o aggravamento della neuropatia periferica preesistente. Tra gli effetti indesiderati segnalati figurano tossicità gastrointestinali, che si manifestano con anoressia, nausea, vomito, diarrea, costipazione e stomatite. Altri effetti indesiderati comprendono

affaticamento, alopecia, aumento degli enzimi epatici, sepsi e sindrome da dolore muscoloscheletrico.

Tabella delle reazioni avverse

Se non diversamente indicato, la tabella seguente mostra i tassi di incidenza di reazioni avverse osservate in pazienti con cancro della mammella e sarcoma dei tessuti molli che hanno ricevuto la dose raccomandata negli studi di Fase 2 e di Fase 3.

Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di frequenza. Laddove si sono verificate reazioni di grado 3 o 4, vengono indicate la frequenza effettiva totale e la frequenza delle reazioni di grado 3 o 4.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse – tutti i gradi			
	Molto comune (Frequenza %)	Comune (Frequenza %)	Non comune (Frequenza %)	Raro o non nota
Infezioni ed infestazioni		Infezioni del tratto urinario (8,5%) (G3/4: 0,7%) Infezione polmonare (1,6%) (G3/4: 1,0%) Candidosi orale Herpes orale Infezione delle vie respiratorie superiori Rinofaringite Rinite Herpes zoster	Sepsi (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Sepsi neutropenica (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Shock settico (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (53,6%) (G3/4: 46,0%) Leucopenia (27,9%) (G3/4: 17,0%) Anemia (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Linfopenia (5,7%) (G3/4: 2,1%) Neutropenia febbrile (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Trombocitopenia (4,2%) (G3/4: 0,7%)		*Coagulazione intravascolare disseminata ^b
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^d	Ipokaliemia (6,8%) (G3/4: 2,0%) Ipomagnesiemia (2,8%) (G3/4: 0,3%) Disidratazione (2,8%) (G3/4: 0,5%) ^d Iperglicemia Ipofofosfemia Ipocalcemia		
Disturbi psichiatrici		Insomnia Depressione		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica ^c (35,9%) (G3/4: 7,3%) Cefalea (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Disgeusia Capogiro (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^d Ipoestesia Letargia Neurotossicità		

Patologie dell'occhio		Lacrimazione aumentata (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^d Congiuntivite		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini Tinnito		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie vascolari		Vampate di calore Embolia polmonare (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Trombosi venosa profonda	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a Tosse (15,0%) (G3/4:0,5%) ^d	Dolore orofaringeo Epistassi Rinorrea	Malattia polmonare interstiziale (0,2%) (G3/4:0,1%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^d Stipsi (22,3%) (G3/4:0,7%) ^d Diarrea (18,7%) (G3/4: 0,8%) Vomito (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Dolore addominale Stomatite (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^d Bocca secca Dispepsia (6,5%) (G3/4:0,3%) ^d Malattia da reflusso gastroesofageo Distensione addominale	Ulcerazione orale Pancreatite	
Patologie epatobiliari		Aspartato aminotransferasi aumentata (7,7%) (G3/4: 1,4%) ^d Alanina aminotransferasi aumentata (7,6%) (G3/4: 1,9%) ^d Gamma glutamiltransferasi aumentata (1,7%) (G3/4: 0,9%) ^d Iperbilirubinemia (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Epatotossicità (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Rash (4,9%) (G3/4:0,1%) Prurito (3,9%) (G3/4:0,1%) ^d patologia delle unghie Sudorazioni notturne Cute secca Eritema Iperidrosi Eritrodisestesia palmo-plantare (1,0%) (G3/4:0,1%) ^d	Angioedema	**Sindrome di Stevens-Johnson/ Necrolisi epidermica tossica ^b
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia e mialgia (20,4%) (G3/4: 1,0%) Lombalgia (12,8%) (G3/4: 1,5%) Dolore alle estremità (10,0%) (G3/4: 0,7%) ^d	Dolore osseo (6,7%) (G3/4: 1,2%) Spasmi muscolari (5,3%) (G3/4: 0,1%) ^d Dolore muscoloscheletrico Dolore toracico muscoloscheletrico Debolezza muscolare		

Patologie renali e urinarie		Disuria	Ematuria Proteinuria Insufficienza renale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza/astenia (53,2%) (G3/4: 7,7%) Febbre (21,8%) (G3/4:0,7%)	Infiammazione della mucosa (6,4%) (G3/4: 0,9%) ^d Edema periferico Dolore Brividi Dolore toracico Malesere simil-influenzale		
Esami diagnostici	Peso diminuito (11,4%) (G3/4: 0,4%) ^d			

^a Comprende eventi di grado 5

^b Da segnalazione spontanea

^c Comprende i termini preferiti (preferred terms) di neuropatia periferica, neuropatia motoria periferica, polineuropatia, parestesia, neuropatia sensoriale periferica, neuropatia sensomotoria periferica e polineuropatia demielinizante

^d Nessun evento di grado 4

* Raro

** Frequenza non nota

Nel complesso, il profilo di sicurezza nelle popolazioni di pazienti con cancro della mammella e sarcoma dei tessuti molli è risultato simile.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neutropenia

La neutropenia osservata è stata reversibile e non cumulativa; il tempo medio al nadir è stato di 13 giorni, mentre il tempo medio al recupero da neutropenia severa ($< 0,5 \times 10^9/L$) è stato di 8 giorni.

Una conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$ che perdura più di 7 giorni si è verificata nel 13% dei pazienti con cancro della mammella trattati con eribulina nello studio EMBRACE.

Neutropenia è stata segnalata come evento avverso insorto durante il trattamento (TEAE) in 151/404 pazienti (37,4% per tutti i gradi) nella popolazione con sarcoma, rispetto a 902/1559 (57,9% per tutti i gradi) nella popolazione di pazienti con cancro della mammella. Le frequenze di TEAE e anomalie di laboratorio relative ai neutrofili combinati raggruppati sono state rispettivamente 307/404 (76,0%) e 1314/1559 (84,3%). La durata mediana del trattamento è stata di 12,0 settimane per i pazienti con sarcoma e di 15,9 settimane per i pazienti con cancro della mammella.

Sono stati segnalati casi fatali di neutropenia febbrile, sepsi neutropenica, sepsi e shock settico. Su 1963 pazienti con carcinoma mammario e sarcoma dei tessuti molli trattati con eribulina alla dose raccomandata negli studi clinici, vi è stato un evento fatale rispettivamente di sepsi neutropenica (0,1%) e di neutropenia febbrile (0,1%). Inoltre, vi sono stati 3 eventi fatali di sepsi (0,2%) e uno di shock settico (0,1%).

La neutropenia severa può essere trattata con l'uso di G-CSF o equivalente, a discrezione del medico, in conformità alle linee guida pertinenti. Il 18% e il 13% dei pazienti trattati con eribulina hanno ricevuto G-CSF nei due studi di fase 3 nel cancro della mammella (rispettivamente Studi 305 e 301). Nello studio di fase 3 nel sarcoma (Studio 309), il 26% dei pazienti trattati con eribulina ha ricevuto G-CSF.

La neutropenia ha comportato l'interruzione del trattamento in $< 1\%$ dei pazienti in terapia con eribulina.

Coagulazione intravascolare disseminata

Sono stati segnalati casi di coagulazione intravascolare disseminata, generalmente in associazione a neutropenia e/o sepsi.

Neuropatia periferica

Nei 1559 pazienti con cancro alla mammella, la reazione avversa più comune, che ha comportato l'interruzione del trattamento con eribulina, è stata la neuropatia periferica (3,4%). Il tempo mediano alla neuropatia periferica di grado 2 è stato di 12,6 settimane (dopo 4 cicli). Dei 404 pazienti con sarcoma, 2 hanno interrotto il trattamento con eribulina a causa di neuropatia periferica. Il tempo mediano alla neuropatia periferica di grado 2 è stato di 18,4 settimane.

Lo sviluppo di neuropatia periferica di grado 3 o 4 si è verificato nel 7,4% dei pazienti con cancro della mammella e nel 3,5% dei pazienti con sarcoma. Negli studi clinici, i pazienti con neuropatia preesistente hanno avuto la stessa probabilità di sviluppare nuovi sintomi o un aggravamento degli stessi, rispetto a quelli entrati nello studio senza tale condizione clinica.

Nei pazienti affetti da cancro della mammella con neuropatia periferica preesistente di grado 1 o 2, la frequenza di neuropatia periferica di grado 3 emergente dal trattamento è stata del 14%.

Epatotossicità

In alcuni pazienti con enzimi epatici nella norma/anomali prima del trattamento con eribulina, è stato segnalato un aumento dei livelli di enzimi epatici all'inizio del trattamento con eribulina. Tali aumenti sembrano essersi verificati ai primi stadi del trattamento con eribulina, nel ciclo 1-2, per la maggior parte di questi pazienti e, sebbene ritenuto probabilmente un fenomeno di adattamento del fegato al trattamento con eribulina e non un segno di tossicità epatica significativa nella maggior parte dei pazienti, è stata segnalata anche epatotossicità.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Dei 1559 pazienti con cancro della mammella trattati con la dose raccomandata di eribulina, 283 pazienti (18,2%) avevano ≥ 65 anni di età. Nella popolazione di 404 pazienti con sarcoma, 90 pazienti (22,3%) trattati con eribulina avevano un'età ≥ 65 anni. Il profilo di sicurezza di eribulina in pazienti anziani (≥ 65 anni di età) è risultato simile a quello dei pazienti < 65 anni di età, eccetto per astenia/affaticamento, che ha evidenziato la tendenza ad aumentare con l'età. Non sono raccomandati aggiustamenti della dose per la popolazione anziana.

Pazienti con compromissione epatica

I pazienti con ALT o AST > 3 volte l'ULN hanno mostrato un'incidenza più elevata di neutropenia di grado 4 e neutropenia febbrile. Sebbene i dati siano limitati, i pazienti con bilirubina $> 1,5$ volte l'ULN hanno anche mostrato un'incidenza più elevata di neutropenia di grado 4 e neutropenia febbrile (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti tre studi in aperto, Studi 113, 213 e 223, su pazienti pediatrici con tumori solidi e linfomi, refrattari o ricorrenti, ad esclusione dei tumori del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza di eribulina in monoterapia è stata valutata in 43 pazienti pediatrici che hanno ricevuto fino a 1,58 mg/m² i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni (Studi 113 e 223). La sicurezza di eribulina in associazione con irinotecan è stata altresì valutata in 40 pazienti pediatrici che hanno ricevuto 1,23 mg/m² di eribulina i Giorni 1 e 8, e 20 o 40 mg/m² di irinotecan dal giorno 1 al giorno 5 di un ciclo di 21 giorni oppure 100 o 125 mg/m² i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni (Studio 213).

Nello Studio 113 (Fase 1), le reazioni avverse da farmaco segnalate più frequentemente sono state: conta dei leucociti diminuita, conta linfocitaria diminuita, anemia e conta dei neutrofilii diminuita.

Nello Studio 213 (Fase 1/2), le reazioni avverse da farmaco segnalate più frequentemente sono state neutropenia (Fase 1), diarrea e conta dei neutrofilii diminuita (Fase 2).

Nello Studio 223 (Fase 2), le reazioni avverse da farmaco segnalate più frequentemente sono state conta dei neutrofilii diminuita, anemia e conta dei leucociti diminuita.

Il profilo di sicurezza di eribulina in monoterapia o in associazione con irinotecan cloridrato in questa popolazione

pediatrica era coerente con il profilo di sicurezza noto di entrambi i farmaci studiati nella popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In un caso di sovradosaggio, il paziente aveva inavvertitamente ricevuto 7,6 mg di eribulina (circa 4 volte la dose prevista) e aveva successivamente sviluppato una reazione di ipersensibilità (grado 3) il giorno 3 e neutropenia (grado 3) il giorno 7. Entrambe le reazioni avverse si sono risolte con una terapia di supporto.

Non esiste un antidoto noto per il sovradosaggio con eribulina. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione. Il trattamento del sovradosaggio deve prevedere interventi medici di supporto, per trattare le manifestazioni cliniche che si presentano.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX41

Eribulina mesilato è un inibitore della dinamica dei microtubuli, appartenente alla classe di agenti antineoplastici delle alicondrine. È un analogo sintetico strutturalmente semplificato dell'alicondrina B, un prodotto naturale isolato dalla spugna marina *Halichondria okadai*.

L'eribulina inibisce la fase di accrescimento dei microtubuli, senza influire sulla fase di accorciamento, e sequestra la tubulina in aggregati non produttivi. L'eribulina esplica i suoi effetti tramite un meccanismo antimitotico basato sulla tubulina, che porta al blocco del ciclo cellulare in G₂/M, all'alterazione dei fusi mitotici e, infine, alla morte apoptotica delle cellule dopo blocco mitotico prolungato e irreversibile.

Efficacia clinica

Cancro della mammella

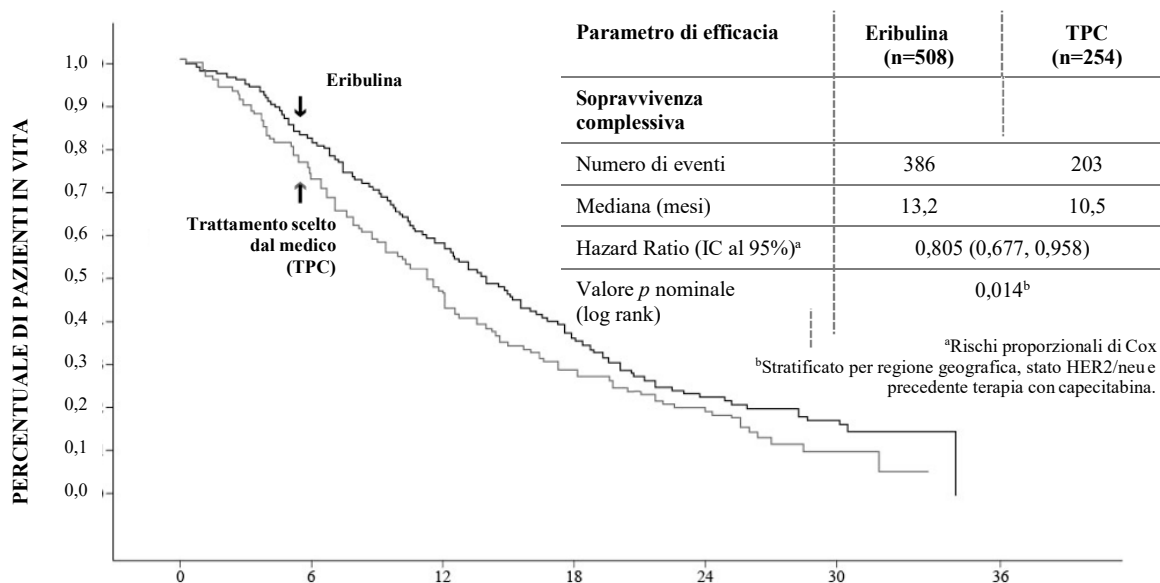
L'efficacia di eribulina nel cancro della mammella è supportata principalmente da due studi comparativi di Fase 3 randomizzati.

I 762 pazienti nello studio cardine di fase 3 EMBRACE (Studio 305) presentavano cancro della mammella metastatico o localmente ricorrente ed erano stati sottoposti in precedenza ad almeno due e fino a un massimo di cinque regimi di chemioterapia, comprendenti un'antraciclina e un taxano (se non controindicato). I pazienti dovevano avere registrato una progressione della malattia entro 6 mesi dall'ultimo regime chemioterapico. Lo stato HER2 dei pazienti era: 16,1% positivo, 74,2% negativo e 9,7% non noto, mentre il 18,9% dei pazienti era triplo-negativo. Sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al trattamento con eribulina, oppure al trattamento scelto dal medico (TPC), composto per il 97% da chemioterapia (26% vinorelbina, 18% gemcitabina, 18% capecitabina, 16% taxano, 9% antraciclina, 10% altra chemioterapia) o per il 3% da terapia ormonale.

Lo studio ha soddisfatto il suo endpoint primario, con un risultato di sopravvivenza complessiva (OS) migliore in misura statisticamente significativa nel gruppo eribulina rispetto al gruppo TPC, al 55% degli eventi.

Questo risultato è stato confermato con un'analisi aggiornata della sopravvivenza complessiva, eseguita al 77% degli eventi.

Studio 305 - Sopravvivenza complessiva aggiornata (popolazione ITT)



TEMPO (mesi)

NUMERO DI PAZIENTI A RISCHIO

Eribulina	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

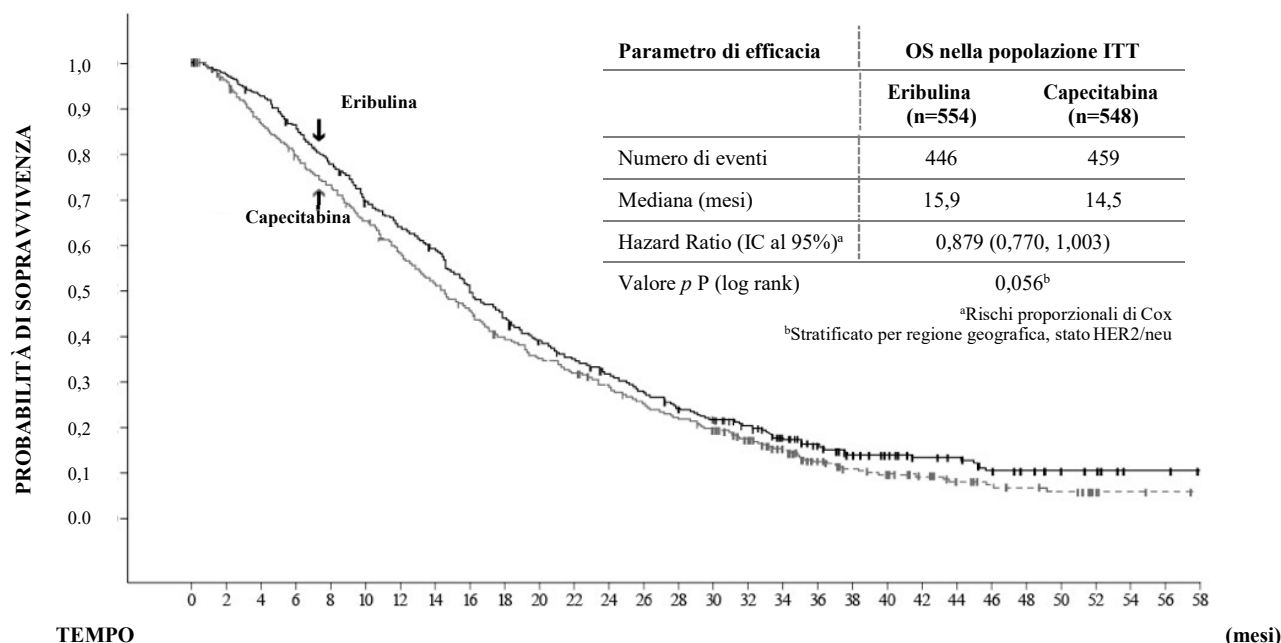
Secondo una revisione indipendente, la mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata di 3,7 mesi per eribulina, rispetto a 2,2 mesi per il braccio TCP (HR 0,865, IC al 95%: 0,714, 1,048, p=0,137). In pazienti valutabili per la risposta, il tasso di risposta obiettiva secondo i criteri RECIST è stato del 12,2% (IC al 95%: 9,4%, 15,5%) secondo revisione indipendente per il braccio eribulina, rispetto al 4,7% (IC al 95%: 2,3%, 8,4%) per il braccio TPC.

L'effetto positivo sulla sopravvivenza complessiva (OS) è stato osservato nei gruppi di pazienti sia refrattari ai taxani che non refrattari. Nell'aggiornamento sulla OS), l'HR per eribulina rispetto a TPC era 0,90 (IC al 95%: 0,71, 1,14) a favore di eribulina per i pazienti refrattari ai taxani e 0,73 (IC al 95%: 0,56, 0,96) per i pazienti non refrattari ai taxani.

L'effetto positivo sulla OS era stato osservato sia nei gruppi di pazienti mai sottoposti a trattamento con capecitabina che in quelli pre-trattati con capecitabina. L'analisi della OS aggiornata ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per il gruppo eribulina rispetto al TPC, sia nei pazienti pre-trattati con capecitabina, con un HR di 0,787 (IC al 95%: 0,645, 0,961), che nei pazienti mai sottoposti a trattamento con capecitabina, con una corrispondente HR di 0,865 (IC al 95%: 0,606, 1,233).

Il secondo studio di Fase 3, condotto nel cancro della mammella metastatico in uno stadio di trattamento precedente, lo Studio 301, era uno studio in aperto, randomizzato, in pazienti (n=1102) con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, condotto per esaminare l'efficacia di eribulina in monoterapia, rispetto alla capecitabina in monoterapia, in termini di OS e di PFS come endpoint co-primario. I pazienti erano stati sottoposti in precedenza a un massimo di tre regimi chemioterapici, comprendenti sia un'antraciclina che un taxano, e a un massimo di due per malattia avanzata, con una percentuale di pazienti sottoposti a 0,1 o 2 precedenti trattamenti chemioterapici per cancro della mammella metastatico pari rispettivamente a 20,0%, 52,0% o 27,2%. Lo stato HER2 dei pazienti era: 15,3% positivo, 68,5% negativo e 16,2% non noto, mentre il 25,8% dei pazienti era triplo-negativo.

Studio 301 - Sopravvivenza complessiva (popolazione ITT)



NUMERO DI PAZIENTI A RISCHIO

Eribulina	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
Capecitabina	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

La sopravvivenza libera da progressione valutata da una revisione indipendente è risultata simile tra eribulina e capecitabina, con mediane rispettivamente di 4,1 mesi vs 4,2 mesi (HR 1,08 [IC al 95%: 0,932, 1,250]). Anche il tasso di risposta obiettiva valutato da una revisione indipendente è risultato simile tra eribulina e capecitabina: 11,0% (IC al 95%: 8,5, 13,9) nel gruppo eribulina e 11,5% (IC al 95%: 8,9, 14,5) nel gruppo capecitabina.

La sopravvivenza complessiva nei pazienti HER2-negativi e HER2-positivi, nel gruppo eribulina e nel gruppo di controllo nello Studio 305 e 301, è riportata di seguito:

Parametro di efficacia	Studio 305 Sopravvivenza complessiva aggiornata popolazione ITT			
	HER2 Negativo		HER2 Positivo	
	Eribulina (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulina (n = 83)	TPC (n = 40)
Numero di eventi	285	151	66	37
Mediana (mesi)	13,4	10,5	11,8	8,9
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
Valore p (log rank)	0,106		0,015	

Parametro di efficacia	Studio 301 Sopravvivenza complessiva popolazione ITT			
	HER2 Negativo		HER2 Positivo	
	Eribulina (n = 375)	Capecitabina (n = 380)	Eribulina (n = 86)	Capecitabina (n = 83)
Numero di eventi	296	316	73	73
Mediana (mesi)	15,9	13,5	14,3	17,1
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
Valore p (log rank)	0,030		0,837	

Nota: La terapia anti-HER2 concomitante non è stata inclusa nello Studio 305 e nello Studio 301.

Liposarcoma

Nel liposarcoma l'efficacia di eribulina è supportata dallo studio registrativo di fase 3 nel sarcoma (Studio 309). I pazienti in questo studio (n=452) presentavano sarcoma dei tessuti molli localmente ricorrente, inoperabile e/o metastatico di uno dei due sottotipi seguenti: leiomiomasarcoma o liposarcoma. I pazienti erano stati sottoposti in precedenza ad almeno due regimi di chemioterapia, uno dei quali doveva essere un'antraciclina (se non controindicata).

I pazienti dovevano avere avuto una progressione della malattia entro 6 mesi dall'ultimo regime chemioterapico. Sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con eribulina 1,23 mg/m² i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni, o dacarbazina 850 mg/m², 1000 mg/m² o 1200 mg/m² (dose stabilita dallo sperimentatore prima della randomizzazione), ogni 21 giorni.

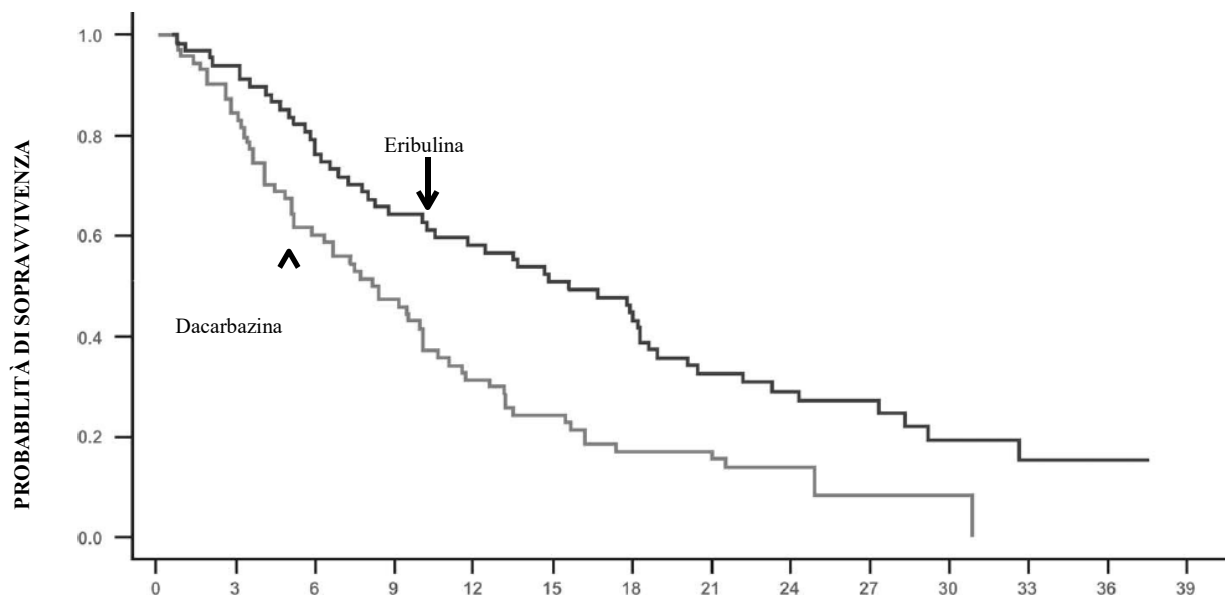
Nello Studio 309, un miglioramento statisticamente significativo dell'OS è stato osservato nei pazienti randomizzati al braccio di trattamento con eribulina, rispetto al braccio di controllo. Ciò si è tradotto in un miglioramento di 2 mesi dell'OS mediana (13,5 mesi per i pazienti trattati con eribulina vs 11,5 mesi per i pazienti trattati con dacarbazina). Non vi è stata una differenza significativa nel tasso di sopravvivenza libera da progressione o di risposta globale fra i bracci di trattamento nella popolazione generale.

Gli effetti del trattamento di eribulina si sono limitati ai pazienti con liposarcoma (45% dedifferenziato, 37% mixoide/a cellule rotonde e 18% pleomorfo nello Studio 309), sulla base di analisi dei sottogruppi pre-pianificate di OS e PFS. Non vi è stata differenza di efficacia tra eribulina e dacarbazina nei pazienti con leiomiomasarcoma avanzato o metastatico.

	Studio 309 Sottogruppo liposarcoma		Studio 309 Sottogruppo leiomiomasarcoma		Studio 309 Popolazione ITT	
	Eribulina (n=71)	Dacarbazina (n=72)	Eribulina (n=157)	Dacarbazina (n=152)	Eribulina (n=228)	Dacarbazina (n=224)
Sopravvivenza globale						
Numero di eventi	52	63	124	118	176	181
Mediana (mesi)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Hazard ratio (IC al 95%)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Valore p nominale	0,0006		0,5730		0,0169	
Sopravvivenza libera da progressione						
Numero di eventi	57	59	140	129	197	188
Mediana (mesi)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Hazard ratio (IC al 95%)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Valore p nominale	0,0015		0,5848		0,2287	

leiomiomasarcoma avanzato o metastatico

Studio 309 - Sopravvivenza globale nel sottogruppo con liposarcoma

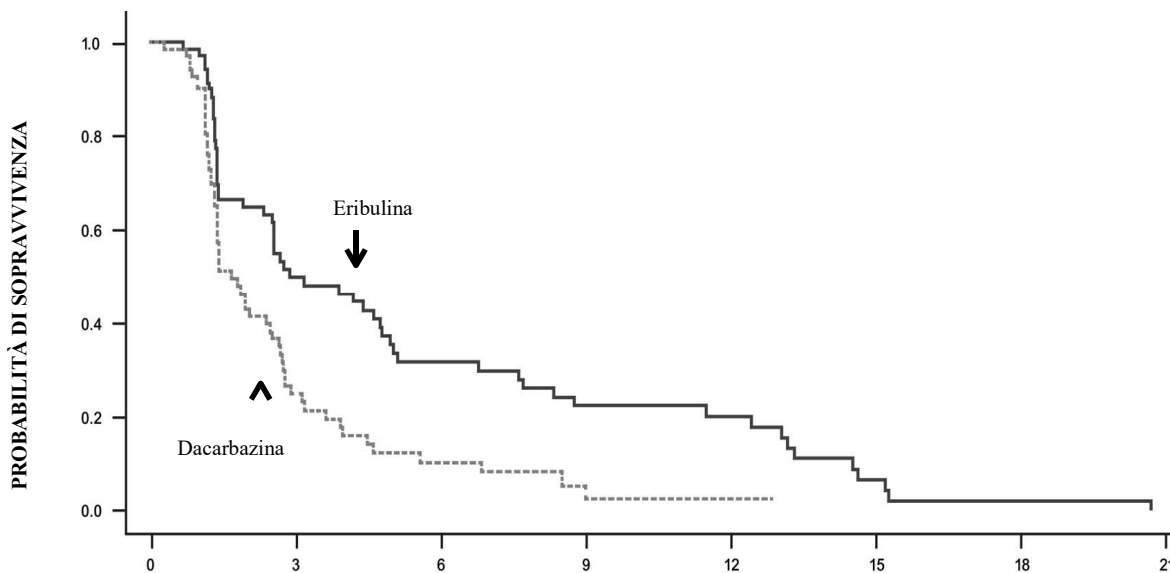


Tempo (mesi)

NUMERO DI PAZIENTI A RISCHIO:

Eribulina	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dacarbazina	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Studio 309 - Sopravvivenza libera da progressione nel sottogruppo con liposarcoma



Tempo (mesi)

NUMERO DI PAZIENTI A RISCHIO:

Eribulina	71	28	17	12	9	3	1	0
Dacarbazina	72	15	5	9	1	0	0	0

Popolazione pediatrica

Cancro della mammella

L'agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il

medicinale di riferimento a base di eribulina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'indicazione del cancro della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Sarcoma dei tessuti molli

L'efficacia di eribulina è stata valutata ma non stabilita in tre studi in aperto:

Lo Studio 113 era uno studio di Fase 1, in aperto, multicentrico, di determinazione della dose che ha valutato eribulina in pazienti pediatrici con tumori solidi o linfomi, refrattari o ricorrenti, ad esclusione dei tumori del SNC. In totale, sono stati arruolati e trattati 22 pazienti pediatrici (fascia di età: da 3 a 17 anni). I pazienti hanno ricevuto eribulina per via endovenosa i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni a tre livelli di dose (0,97, 1,23 e 1,58 mg/m²). La dose massima tollerata (MTD)/dose raccomandata per la Fase 2 (RP2D) di eribulina è stata stabilita a 1,23 mg/m² i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni.

Lo Studio 223 era uno studio di Fase 2, in aperto, multicentrico che ha valutato la sicurezza e l'attività preliminare di eribulina in pazienti pediatrici con rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma dei tessuti molli non rhabdomyosarcoma (NRSTS) o sarcoma di Ewing (EWS) refrattari o ricorrenti. Ventuno pazienti (fascia di età: da 2 a 17 anni) sono stati arruolati e trattati con eribulina a una dose di 1,23 mg/m² per via endovenosa i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni (RP2D derivante dallo Studio 113). Nessun paziente ha raggiunto una risposta parziale (PR) o una risposta completa (CR) confermata.

Lo Studio 213 era uno studio di Fase 1/2, in aperto, multicentrico volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di eribulina in associazione con irinotecan cloridrato in pazienti pediatrici con tumori solidi e linfomi, recidivanti/refrattari, ad esclusione dei tumori del SNC (Fase 1), e a valutare l'efficacia del trattamento di associazione in pazienti pediatrici con RMS, NRSTS ed EWS recidivanti/refrattari (Fase 2). In totale, sono stati arruolati e trattati 40 pazienti pediatrici in questo studio. Nella Fase 1, sono stati arruolati e trattati 13 pazienti pediatrici (fascia di età: da 4 a 17 anni); RP2D è stata stabilita a 1,23 mg/m² di eribulina i Giorni 1 e 8 con 40 mg/m² di irinotecan cloridrato dai Giorni 1 al 5 di un ciclo di 21 giorni. Nella Fase 2, 27 pazienti pediatrici (fascia di età: da 4 a 17 anni) sono stati arruolati e trattati con RP2D. Tre pazienti hanno raggiunto una PR confermata (1 paziente per ciascuna delle coorti con istologia di RMS, NRSTS ed EWS). Il tasso di risposta oggettiva (ORR) era dell'11,1%.

Non è stato osservato alcun segnale di sicurezza nuovo nei tre studi pediatrici (vedere paragrafo 4.8); tuttavia, a causa delle popolazioni poco numerose di pazienti, non possono essere tratte conclusioni definitive.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La farmacocinetica di eribulina è caratterizzata da una fase di distribuzione rapida, seguita da una fase di eliminazione prolungata, con un'emivita terminale media di circa 40 ore. Ha un elevato volume di distribuzione (intervallo delle medie da 43 a 114 l/m²).

Eribulina si lega debolmente alle proteine plasmatiche. Il legame alle proteine plasmatiche di eribulina (100-1000 ng/mL) è compreso tra il 49% e il 65% nel plasma umano.

Biotrasformazione

Eribulina immodificata è risultata la principale specie circolante nel plasma, dopo la somministrazione di ¹⁴C-eribulina ai pazienti. Le concentrazioni dei metaboliti rappresentavano < 0,6% del composto progenitore, confermando l'assenza di metaboliti umani principali di eribulina.

Eliminazione

Eribulina ha una bassa clearance (intervallo delle medie da 1,16 a 2,42 l/h/m²). Non si osserva un accumulo

significativo di eribulina con la somministrazione settimanale. Le proprietà farmacocinetiche non sono dipendenti dalla dose o dal tempo, nell'intervallo di dosi di eribulina compreso tra 0,22 e 3,53 mg/m².

Eribulina viene eliminata principalmente per escrezione biliare. Non è nota al momento la proteina di trasporto coinvolta nell'escrezione. Gli studi preclinici *in vitro* indicano che l'eribulina viene trasportata dalla Pgp. Tuttavia, è stato dimostrato che, a concentrazioni rilevanti dal punto di vista clinico, eribulina non è un inibitore della Pgp *in vitro*. Inoltre, in vivo, la somministrazione concomitante di ketoconazolo, un inibitore della Pgp, non ha alcun effetto sull'esposizione a eribulina (AUC e C_{max}). Gli studi *in vitro* hanno anche indicato che l'eribulina non è un substrato per il trasportatore di cationi organici 1 (OCT1).

Dopo la somministrazione di ¹⁴C-eribulina ai pazienti, circa l'82% della dose è stata eliminata nelle feci e il 9% nell'urina, indicando che la clearance renale non è una via di eliminazione significativa per eribulina.

Eribulina immodificata ha rappresentato la maggior parte della radioattività totale nelle feci e nell'urina.

Compromissione epatica

Uno studio ha valutato la farmacocinetica di eribulina in pazienti con lieve (Child-Pugh A; n=7) e moderata (Child-Pugh B; n=4) compromissione epatica, dovuta a metastasi epatiche. Rispetto a pazienti con funzione epatica normale (n=6), l'esposizione a eribulina è aumentata di 1,8 volte e di 3 volte rispettivamente in pazienti con lieve e moderata compromissione epatica. La somministrazione di eribulina ad una dose di 0,97 mg/m² a pazienti con lieve compromissione epatica, e di 0,62 mg/m² a pazienti con moderata compromissione epatica, ha comportato un leggero aumento dell'esposizione a eribulina rispetto ad una dose di 1,23 mg/m² in pazienti con funzione epatica normale. Eribulina non è stato studiato in pazienti con severa compromissione epatica (Child-Pugh C). Non esistono studi in pazienti con compromissione epatica dovuta a cirrosi. Per le raccomandazioni posologiche, vedere paragrafo 4.2.

Compromissione renale

Un aumento dell'esposizione ad eribulina è stato osservato in alcuni pazienti con moderata o severa compromissione renale, con un'elevata variabilità interindividuale. La farmacocinetica di eribulina è stata valutata in uno studio di fase 1 in pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina: ≥ 80 mL/min; n = 6), compromissione renale moderata (30-50 mL/min; n = 7) o severa (15-<30 mL/min; n = 6). La clearance della creatinina è stata stimata con la formula di Cockcroft-Gault. Un aumento di 1,5 volte (IC al 90%: 0,9-2,5) dell'AUC_(0-inf) normalizzata per la dose è stato osservato in pazienti con compromissione renale moderata e severa. Per le raccomandazioni di trattamento, vedere paragrafo 4.2.

Popolazione pediatrica

Le concentrazioni plasmatiche di eribulina sono state valutate in 83 pazienti pediatrici (fascia di età: da 2 a 17 anni) con tumori solidi e linfomi, refrattari/recidivanti e ricorrenti, che hanno ricevuto eribulina negli Studi 113, 213 e 223. La farmacocinetica di eribulina nei pazienti pediatrici era paragonabile a quella dei pazienti adulti con STS e a quella di pazienti con altri tipi di tumore. L'esposizione ad eribulina nei pazienti pediatrici era simile all'esposizione nei pazienti adulti. Irinotecan concomitante non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di eribulina nei pazienti pediatrici con tumori solidi refrattari/recidivanti e ricorrenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Eribulina non è risultata mutagena *in vitro* nel test di retromutazione su batteri (test di Ames). Eribulina è risultata positiva al test di mutagenesi del linfoma del topo e clastogenica nel test del micronucleo nel ratto *in vivo*.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità con eribulina.

Non è stato condotto uno studio di fertilità con eribulina ma, sulla base dei risultati non clinici in studi con somministrazioni ripetute, dove è stata osservata una tossicità testicolare sia nei ratti (ipocellularità dell'epitelio

semifero con ipospermia/aspermia) che nei cani, la fertilità maschile può essere compromessa dal trattamento con eribulina. Uno studio sullo sviluppo embriofetale nel ratto ha confermato la tossicità dello sviluppo e il potenziale teratogeno di eribulina. Femmine di ratto gravide sono state trattate con eribulina mesilato equivalente a 0,009, 0,027, 0,088 e 0,133 mg/kg di eribulina nei giorni di gestazione 8, 10 e 12. Sono stati osservati un aumento dose-correlato del numero di riassorbimenti e una riduzione del peso fetale, a dosi di $\geq 0,088$ mg/kg, mentre un aumento dell'incidenza di malformazioni (assenza di mascella, lingua, stomaco e milza) è stato registrato con 0,133 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri

3 anni.

Periodo di validità in uso

La stabilità in- uso chimica e fisica per la soluzione non diluita in una siringa è stata dimostrata fino a 8 ore a una temperatura di 15-25 °C e in condizioni di luce ambiente o fino a 32 ore a una temperatura 2 °C-8 °C.

La stabilità in-uso chimica e fisica per la soluzione diluita (da 0,012 mg/mL a 0,18 mg/mL di eribulina in sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile) è stata dimostrata per 8 ore a una temperatura di 15-25 °C e in condizioni di luce ambiente o fino a 48 ore a una temperatura 2 °C-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non si dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura di 2 °C-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura o la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2 mL di soluzione in un flaconcino di vetro di tipo I da 5 mL, chiuso con tappo in gomma bromobutilica rivestito con fluoropolimero e cappuccio di alluminio a strappo con un disco rimovibile in plastica in una scatola.

3 mdi soluzione in un flaconcino di vetro di tipo I da 5 mL, chiuso con tappo in gomma bromobutilica rivestito con fluoropolimero e cappuccio di alluminio a strappo con un disco rimovibile in plastica in una scatola.

Le confezioni sono scatole di cartone da 1 o 6 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Eribulina EVER Pharma è un medicinale antitumorale citotossico e, come per altri agenti tossici, si deve usare cautela durante la manipolazione. È raccomandato l'uso di guanti, occhiali e indumenti di protezione. Se la cute viene a contatto con la soluzione, la zona interessata deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se il contatto avviene con le mucose, si deve sciacquare accuratamente con acqua. Eribulina EVER Pharma deve essere preparato e somministrato solo da personale adeguatamente istruito nella manipolazione di agenti citotossici. Il personale in gravidanza non deve manipolare Eribulina EVER Pharma.

Mediante una tecnica asettica, Eribulina EVER Pharma può essere diluito in una quantità massima di 100 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL(0,9%). Dopo la somministrazione, si raccomanda di effettuare un lavaggio iniettando nella linea di infusione endovenosa una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per garantire che venga somministrata la dose completa. Non deve essere miscelato con altri medicinali né diluito in soluzione per infusione di glucosio al 5%.

Se viene utilizzato un perforatore (spike) per somministrare il medicinale, fare riferimento alle istruzioni fornite dal produttore del dispositivo. I flaconcini di Eribulina EVER Pharma presentano un tappo in gomma da 13 mm. Il dispositivo selezionato deve essere compatibile con i tappi di piccole dimensioni dei flaconcini.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
Unterach Am Attersee
4866 Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

051122012 - "0.44 mg/mL soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 2 mL
051122024 - "0.44 mg/mL soluzione iniettabile " 6 flaconcini in vetro da 2 mL
051122036 - "0.44 mg/mL soluzione iniettabile " 1 flaconcino in vetro da 3 mL
051122048 - "0.44 mg/mL soluzione iniettabile " 6 flaconcini in vetro da 3 mL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2024

Classificazione ai fini della rimborsabilità e prezzo:

Confezione: «0.44 mg/ml soluzione iniettabile» 1 flaconcino in vetro da 2 ml AIC n. 051122012 (in base 10);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex-factory (IVA esclusa): € 280,00;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 462,11;

Confezione: «0.44 mg/ml soluzione iniettabile» 6 flaconcini in vetro da 2 ml AIC n. 051122024 (in base 10);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex-factory (IVA esclusa): € 1.680,00;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 2.772,67.

Classificazione ai fini della fornitura

Per tutte le confezioni sopra riportate è adottata la seguente classificazione ai fini della fornitura:

classificazione ai fini della fornitura: OSP – medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso