

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 344, cod (L01XX41): DCI ERIBULINUM

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):

Indicația 1:

Eribulin 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. 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.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Indicația 2:

Eribulin 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.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Indicația 1:

- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de neoplasm mamar în stadiu local-avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim de chimioterapie pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții au contraindicații pentru administrarea acestor medicamente
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice care, în opinia medicului oncolog curant, permit administrarea tratamentului cu eribulin în siguranță

NB. Dacă pacientii prezintă hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie acestea trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu eribulin

Indicația 2:

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de liposarcom de părți moi de grad înalt sau intermediar cu unul dintre următoarele subtipuri histologice:
 - Dediferențiat
 - Pleomorf
 - Mixoid/Celulă rotundă
- Boală recurentă nerezecabilă sau metastatică
- Cel puțin 2 linii anterioare de chimioterapie pentru boală avansată, dintre care una fiind în mod obligatoriu o antraciclină (cu excepția cazurilor în care este inadecvată sau contraindicată)
- Status de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- Funcție hematologică, renală sau hepatică adecvată în opinia medicului oncolog curant

III. Criterii de excludere pentru ambele indicații:

- Număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1,5 \times 10^9/l$ la decizia de inițiere a tratamentului
- Număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ la decizia de inițiere a tratamentului
- Sarcina
- Neuropatie severă preexistentă
- Pacienți cu sindrom congenital QT/QTc lung; trebuie evitată utilizarea concomitentă a eribulin cu un alt medicament care prelungește intervalul QT/QTc

Contraindicații

- Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea

IV. Tratament si mod de administrare

Doza recomandată

INFORMAȚII DE DOZARE (Atenție formulare confuză!)

- **Un ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,44 mg.**
- **Fiecare flacon a 2 ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,88 mg.**

Doza recomandată de eribulin, pentru ambele indicații, 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.

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

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%!

Modificări ale dozei

Temporizarea administrării dozei în timpul tratamentului

Administrarea eribulin 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 1 sunt prezentate recomandările privind reducerea dozei în cazul repetării tratamentului. *După ce a fost redusă, doza de eribulin nu trebuie mărită din nou.*

Tabel 1- Recomandări privind reducerea dozei:

Reacții adverse după administrarea precedentă a eribulin	Doza recomandată de eribulin
Hematologice:	

NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l, care durează mai mult de 7 zile	0,97 mg/m ²
NAN < 1 x 10 ⁹ /l, neutropenie complicată cu febră sau infecție	
Număr de trombocite < 25 x 10 ⁹ /l, trombocitopenie	
Număr de trombocite < 50 x 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

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande conservarea spermei înaintea tratamentului, deoarece există posibilitatea infertilității permanente ca urmare a tratamentului cu Eribulinum.

Eribulinum 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

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/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă prudență și monitorizarea atentă privind siguranța la toți pacienții cu insuficiență renală.

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcție de vârsta pacientului.

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 (Tabelul 1.).

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.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

V. Monitorizarea tratamentului:

Evaluare imagistica periodica (CT sau RMN sau PET-CT) sau in funcție de particularitatea fiecărui pacient, decizia aparținând medicului curant.

Înainte de administrarea fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toți pacienții. Mielosupresia este dependentă de doză și se manifestă în principal sub formă de neutropenie.

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.

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.

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate chiar în condițiile scăderii dozei la 0,62mg/m²
- Decizia medicului
- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”