

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml süstelahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 0,5 mg eribuliinmesilaati, mis vastab 0,44 mg eribuliinile.

Iga 2 ml viaal sisaldab 1,0 mg eribuliinmesilaati, mis vastab 0,88 mg eribuliinile.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga 2 ml viaal sisaldab 78,9 mg (0,1 ml) veevaba etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstelahus).

Selge, värvitu vesilahus, mis on praktiliselt vaba nähtavatest osakestest (pH 6,5...8,5; osmolaalsus: 750...950 mOsm/kg).

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Eribulin Baxter on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga täiskasvanud patsientide raviks, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt ühte kaugelearenenud haiguse keemiaraviskeemi (vt lõik 5.1). Eelnev ravi peab olema sisaldanud antratsükliini ja taksaani kas adjuvantravina või metastaaside korral, välja arvatud, kui need raviviisid patsientidele ei sobinud.

Eribulin Baxter on näidustatud mitteopereeritava liposarkoomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on saanud varem antratsükliini sisaldavat ravi (välja arvatud, kui see ei sobi) kaugelearenenud või metastaseerunud haiguse korral (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Eribulin Baxterit võib välja kirjutada ainult vähivastase ravi õiges kasutamises kogenud kvalifitseeritud arst. Seda tohib manustada ainult sobiva kvalifikatsiooniga tervishoiutöötaja.

#### Annustamine

Eribuliini soovitatav annus kasutusvalmis lahusena on 1,23 mg/m<sup>2</sup>, mis tuleb manustada intravenoosselt 2 kuni 5 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval.

#### **Pange tähele.**

Soovitatav annus viitab toimeaine (eribuliini) aluselise vormi sisaldusele. Patsiendile manustatava individuaalse annuse arvutamisel tuleb lähtuda 0,44 mg/ml eribuliini sisaldava kasutusvalmis lahuse tugevusest ja soovitatavast annusest 1,23 mg/m<sup>2</sup>. Allpool antud soovitusel annuse vähendamiseks on esitatud samuti eribuliini manustatava annusena, lähtudes kasutusvalmis lahuse tugevusest.

Olulistest uuringutes, nende publikatsioonides ja teatavates muudes piirkondades, nt Ameerika Ühendriikides ja Šveitsis, on soovitatava annuse aluseks soolavorm (eribuliinmesilaat).

Patsientidel võib esineda iiveldust või oksendamist. Tuleb kaaluda oksendamist ennetava ravi, sealhulgas kortikosteroidide kasutamist.

#### Annuse edasilükkamine ravi ajal

Eribulin Baxteri manustamine 1. või päeval 8. päeval tuleb edasi lükata järgmistel juhtudel:

- neutrofiilide absoluutarv  $< 1 \times 10^9/l$
- trombotsüütide arv  $< 75 \times 10^9/l$
- 3. või 4. astme mittehematoloogiline toksilisus.

#### Annuse vähendamine ravi ajal

Soovitused annuse vähendamiseks ravi kordamisel on esitatud järgmises tabelis.

#### **Soovitused annuse vähendamiseks**

| Kõrvaltoime pärast eribuliini eelmist manustamist                                                                                          | Eribuliini soovitatav annus |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Hematoloogiline:</b>                                                                                                                    |                             |
| rohkem kui 7 päeva püsinud neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$                                                                 | 0,97 mg/m <sup>2</sup>      |
| neutropeenia neutrofiilide absoluutarvuga $< 1 \times 10^9/l$ , tüsistuseks palavik või infektsioon                                        |                             |
| trombotsütopeenia trombotsüütide arvuga $< 25 \times 10^9/l$                                                                               |                             |
| Trombotsütopeenia trombotsüütide arvuga $< 50 \times 10^9/l$ , tüsistuseks verejooks või tekkinud vere või trombotsüütide ülekande vajadus |                             |
| <b>Mittehematoloogiline:</b>                                                                                                               |                             |
| ükskõik milline 3. või 4. astme kõrvaltoime eelmises ravitsükli                                                                            |                             |
| <b>Ükskõik millise eespool mainitud hematoloogilise või mittehematoloogilise kõrvaltoime kordumine</b>                                     |                             |
| Hoolimata vähendamisest 0,97 mg/m <sup>2</sup> -ni                                                                                         | 0,62 mg/m <sup>2</sup>      |
| Hoolimata vähendamisest 0,62 mg/m <sup>2</sup> -ni                                                                                         | Kaaluda katkestamist        |

Pärast eribuliini annuse vähendamist ei tohi seda uuesti suurendada.

#### Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

##### *Metastaasidest põhjustatud maksafunktsiooni kahjustus*

Eribuliini soovitatav annus kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' A) on 0,97 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse intravenoosselt 2 kuni 5 minuti jooksul 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Eribuliini soovitatav annus mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' B) on 0,62 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse intravenoosselt 2 kuni 5 minuti jooksul 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Kasutamist raske maksakahjustuse korral (Childi-Pugh' C) ei ole uuritud, kuid eribuliini kasutamisel neil patsientidel on eeldatavalt vaja annust märgatavalt rohkem vähendada.

##### *Tsirroosist põhjustatud maksafunktsiooni kahjustus*

Seda patsiendirühma ei ole uuritud. Eeltoodud annuseid võib kasutada kerge ja mõõduka kahjustuse korral, kuid patsienti on soovitatav hoolikalt jälgida, sest annus võib vajada uuesti korrigeerimist.

#### Neerukahjustusega patsiendid

Mõnedel mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $< 50$  ml/min) võib eribuliini ekspositsioon suurened ja neil võib osutuda vajalikuks annust vähendada. Kõikide neerukahjustusega patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik ja patsiendi ohutust hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2).

### Eakad patsiendid

Annuse spetsiaalseks kohandamiseks patsiendi vanusest lähtuvalt soovitusi ei ole (vt lõik 4.8).

### Lapsed

Puudub eribuliini asjakohane kasutus lastel ja noorukitel rinnavähi näidustusel.

Puudub eribuliini asjakohane kasutus lastel pehmete kudede sarkoomi näidustusel (vt lõik 5.1).

### Manustamisviis

Eribulin Baxter on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks. Annust võib lahjendada kuni 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Seda ei tohi lahjendada glükoosi 5% infusioonilahusega. Juhised ravimpreparaadi lahustamiseks vt lõik 6.6. Enne manustamist tuleb tagada patsiendil hea perifeerne või tsentraalne veenitee. Puuduvad tõendid selle kohta, et eribuliinmesilaat oleks ville tekitav või ärritav. Ekstrasatsiooni korral tuleb anda sümptomaatilist ravi. Teavet tsütotoksiliste ravimite käsitlemise kohta vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- Imetamine.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Hematoloogilised

Müelosupressioon on annusest sõltuv ja avaldub eelkõige neutropeeniana (lõik 4.8). Kõikidel patsientidel tuleb enne iga eribuliini annuse manustamist kontrollida täielikku verepilti. Ravi eribuliiniga võib alustada ainult sel juhul, kui patsiendi neutrofiilide absoluutarv on  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ja trombotsüütide arv  $> 100 \times 10^9/l$ .

Febriilset neutropeeniat esines  $< 5\%$ -l eribuliiniga ravitud patsientidest. Febriilse neutropeeniat, raskekujulise neutropeeniat või trombotsütopeeniat patsiente tuleb ravida lõigus 4.2 antud soovitusel kohaselt.

Patsientidel, kellelalaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) tase oli  $> 3 \times$  normaalse vahemiku ülempiirist kõrgem, esines sagedamini 4. astme neutropeeniat ja febrilset neutropeeniat. Kuigi selle kohta on vähe andmeid, esineb patsientidel, kelle bilirubiinitase on  $> 1,5 \times$  normaalse vahemiku ülempiirist kõrgem, sagedamini ka 4. astme neutropeeniat ja febrilset neutropeeniat.

Esines surmaga lõppenud febrilse neutropeeniat, neutropeenilise sepsise, sepsise ja septilise šoki juhtumeid.

Raskekujulise neutropeeniat raviks võib kasutada arsti äranägemisel granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF) või samaväärset ainet kehtestatud juhiste kohaselt (vt lõik 5.1).

### Perifeerne neuropaatia

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida perifeerse motoorse ja sensoorse neuropaatia nähtude suhtes. Raske perifeerse neurotoksilisuse korral tuleb annus edasi lükata või seda vähendada (vt lõik 4.2)

Raskema kui 2. astme olemasoleva neuropaatiaga patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Olemasoleva 1. või 2. astme neuropaatiaga patsientidel ei olnud siiski sümptomite tekkimise või süvenemise tõenäosus suurem kui patsientidel, kellel see seisund uuringu algul puudus.

## QT-intervalli pikenemine

Kontrollrühmata avatud EKG-uuringus 26 patsiendiga täheldati 8. päeval QT-intervalli pikenemist olenemata eribuliini kontsentratsioonist, kui 1. päeval QT-intervalli pikenemist ei täheldatud. EKG jälgimine on soovitatav patsientide puhul, kellel on ravi algul südame paispuudulikkus või bradüarütmiaid või kes kasutavad samaaegselt QT-intervalli teadaolevalt pikendavaid ravimeid, sealhulgas Ia ja III klassi antiarütmikume, või kellel on elektrolüütide tasakaalu häireid. Enne eribuliiniga ravi alustamist tuleb hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneseemia korrigeerida ja nende elektrolüütide taset tuleb ravi ajal perioodiliselt kontrollida. Eribuliini kasutamist kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiga patsientidel tuleb vältida.

## Abiained

Ravim sisaldab igas viaalis 78,9 mg (0,1 ml) alkoholi (etanooli). Alkoholi sisaldus selle ravimi 2 ml-s on samaväärne 2 ml õllega või vähem kui 1 ml veiniga. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

Iga 2 ml viaal sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Eribuliin eritub põhiliselt (kuni 70% ulatuses) sapiga. Selles protsessis osalev transportvalk ei ole teada. Eribuliin ei ole rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP), orgaaniliste anioonide (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), multiravimresistentsusega seotud valgu (MRP2, MRP4) ja sapisoolade väljavoolu pumba (*bile salt export pump*, BSEP) transporterite substraat.

Koostoimeid CYP3A4 inhibiitorite ega indutseerijatega ei ole oodata. CYP3A4 ja P-glükoproteiini (Pgp) inhibiitor ketokonasool ega CYP3A4 indutseerija rifampitsiin eribuliini ekspositsiooni (AUC ja  $C_{max}$ ) ei mõjutanud.

## Eribuliini toime teiste ravimite farmakokineetikale

*In vitro* andmete kohaselt on eribuliin ravimit metaboliseeriva tähtsa ensüümi CYP3A4 kerge inhibiitor. *In vivo* andmed selle kohta ei ole kättesaadavad. Kitsa terapeutilise vahemikuga ja põhiliselt CYP3A4-vahendatud metabolismi teel erituvate ainete (nt alfentaniil, tsüklosporiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus, takroliimus) samaaegsel kasutamisel on soovitatav ettevaatus ja jälgida patsienti kõrvalnähtude suhtes.

Eribuliin ei pärsi asjakohaste kliiniliste kontsentratsioonide korral CYP ensüüme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ega 2E1.

Asjakohastes kliinilistes kontsentratsioonides eribuliin ei inhibeeri BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3 transporterite vahendatud aktiivsust.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Eribuliini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Eribuliin on rottidel toksiline embrüole ja lootele ning teratogeenne. Eribulin Baxterit ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning kui ema vajadusi ja riske lootele on hoolikalt kaalutud.

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada rasestumist vältida ajal, mil nad kasutavad Eribulin Baxterit, ning nad peavad tingimata kasutama ravi ajal ja kuni 7 kuud pärast ravi väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Meestele, kelle partnerid on fertiilses eas, tuleb soovitada, et nad ei viljastaks Eribulin Baxteriga ravi ajal partnerit ning peavad ravi ajal ja kuni 4 kuud peale seda kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas eribuliin/metaboliidid erituvad inimese või looma rinnapiima. Riski vastsündinutele või imikutele ei saa välistada ning seetõttu ei tohi Eribulin Baxterit kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.3).

#### Fertiilsus

Rottidel ja koertel on täheldatud munanditele avalduvat toksilisust (vt lõik 5.3). Meespatsientidel tuleb enne ravi küsida nõu sperma säilitamise kohta, sest ravi Eribulin Baxteriga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Eribulin Baxter võib põhjustada selliseid kõrvaltoimeid nagu väsimus ja pearinglus, mis võivad mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada väsimuse või pearingluse korral mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Eribulin Baxteriga seotud kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on luuüdi supressioon, mis avaldub neutropeeniana, leukopeenia, aneemia, trombotsütoopenia koos sellega seotud infektsioonidega. Teatatud on ka perifeerse neuropaatia tekkest või olemasoleva perifeerse neuropaatia süvenemisest. Teatatud kõrvaltoimete seas on ka seedetrakti toksilisust, mis avalduvad anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse ja stomatiidina. Teised kõrvaltoimed on väsimus, alopeetsia, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, sepsis ning lihaste ja luustiku valu sündroom.

#### Kõrvaltoimete tabel

Kui ei ole märgitud teisiti, on järgmises tabelis näidatud kõrvaltoimete esinemissagedus rinnavähi ja pehmete kudede sarkoomiga patsientidel, kellele manustati soovitatavat annust 2. ja 3. faasi uuringutes.

Sagedus on määratletud järgmiste kategooriatena: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aegajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\,000$ ).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kui esines 3. või 4. astme kõrvaltoimeid, on näidatud 3. või 4. astme kõrvaltoimete tegelik esinemissagedus.

| Organsüsteem                                            | Kõrvaltoimed – kõik astmed                                                                              |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                               |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                         | Väga sage<br>(Esinemissageduse %)                                                                       | Sage<br>(Esinemissageduse %)                                                                                                                                                   | Aeg-ajalt<br>(Esinemissageduse %)                                                                                                                     | Harv või teadmata                                             |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>                 |                                                                                                         | kuseteede infektsioon (8,5%) (G3/4: 0,7%)<br>kopsupõletik (1,6%) (G3/4: 1,0%)<br>soor<br>huuleohatis<br>ülemiste hingamisteede nakkus<br>nasofarüngiit<br>riniit<br>vöötohat   | sepsis (0,5%) (G3/4: 0,5%) <sup>a</sup><br>neutropeeniline sepsis (0,2%) (G3/4: 0,2%) <sup>a</sup><br>septiline šokk (0,2%) (G3/4: 0,2%) <sup>a</sup> |                                                               |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>                     | neutropeenia (53,6%) (G3/4: 46,0%)<br>leukopeenia (27,9%) (G3/4: 17,0%)<br>aneemia (21,8%) (G3/4: 3,0%) | lümfopeenia (5,7%) (G3/4: 2,1%)<br>febriilne neutropeenia (4,5%) (G3/4: 4,4%) <sup>a</sup><br>trombotsütopeenia (4,2%) (G3/4: 0,7%)                                            |                                                                                                                                                       | * dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon <sup>b</sup> |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>                   | isu vähenemine (22,5%) (G3/4: 0,7%) <sup>d</sup>                                                        | hüpokaleemia (6,8%) (G3/4: 2,0%)<br>hüpomagneesium (2,8%) (G3/4: 0,3%)<br>dehüdratsioon (2,8%) (G3/4: 0,5%) <sup>d</sup><br>hüperglükeemia<br>hüpfosfateemia<br>hüpokaltseemia |                                                                                                                                                       |                                                               |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>                          |                                                                                                         | unetus<br>depressioon                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                       |                                                               |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                             | perifeerne neuropaatia <sup>c</sup> (35,9%) (G3/4: 7,3%)<br>peavalu (17,5%) (G3/4: 0,7%)                | düsgeusia<br>pearinglus (9,0%) (G3/4: 0,4%) <sup>d</sup><br>hüpoesteesia<br>letargia<br>neurotoksilisus                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                               |
| <b>Silma kahjustused</b>                                |                                                                                                         | suurenenud pisaravool (5,8%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup><br>konjunktiviit                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                               |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>                   |                                                                                                         | vertiigo<br>tinnitus                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                       |                                                               |
| <b>Südame häired</b>                                    |                                                                                                         | tahhükardia                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                       |                                                               |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                              |                                                                                                         | kuumahood<br>kopsuemboolia (1,3%) (G3/4: 1,1%) <sup>a</sup>                                                                                                                    | süvaveeni tromboos                                                                                                                                    |                                                               |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> | hingeldus (15,2%) <sup>a</sup> (G3/4: 3,5%) <sup>a</sup><br>köha (15,0%) (G3/4: 0,5%) <sup>d</sup>      | suu-neelu valu<br>ninaverejooks<br>eritis ninast                                                                                                                               | interstitiaalne kopsuhaigus (0,2%) (G3/4: 0,1%)                                                                                                       |                                                               |

| Organsüsteem                                                 | Kõrvaltoimed – kõik astmed                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                     |                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | Väga sage<br>(Esinemissageduse<br>)                                                                                                                                               | Sage<br>(Esinemissageduse %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Aeg-ajalt<br>(Esinemissaged<br>use %)               | Harv või<br>teadmata                                                                              |
| <b>Seedetrakti häired</b>                                    | iiveldus (35,7%)<br>(G3/4: 1,1%) <sup>d</sup><br>kõhukinnisus (22,3%)<br>(G3/4: 0,7%) <sup>d</sup><br>kõhulahtisus (18,7%)<br>(G3/4: 0,8%)<br>oksendamise (18,1%)<br>(G3/4: 1,0%) | kõhuvalu stomatiit<br>(11,1%) (G3/4: 1,0%) <sup>d</sup><br>suukuivus<br>düspepsia (6,5%) (G3/4:<br>0,3%) <sup>d</sup><br>gastroösofageaalne<br>reflukshaigus<br>kõhu puhitumine                                                                                                                                                         | suuhaavandid<br>pankreatiit                         |                                                                                                   |
| <b>Maksa ja sapiteede<br/>häired</b>                         |                                                                                                                                                                                   | aspartaadi<br>aminotransferaasi<br>aktiivsuse suurenemine<br>(7,7%) (G3/4: 1,4%) <sup>d</sup><br>alaniini aminotransferaasi<br>aktiivsuse suurenemine<br>(7,6%) (G3/4: 1,9%) <sup>d</sup><br>gammaglutamüül<br>transferaasi aktiivsuse<br>suurenemine (1,7%)<br>(G3/4: 0,9%) <sup>d</sup><br>hüperbilirubineemia<br>(1,4%) (G3/4: 0,4%) | hepatotoksilisus<br>(0,8%) (G3/4:<br>0,6%)          |                                                                                                   |
| <b>Naha ja<br/>nahaaluskoe<br/>kahjustused</b>               | alopecia                                                                                                                                                                          | lööve (4,9%)<br>(G3/4: 0,1%)<br>kihelus (3,9%)<br>(G3/4: 0,1%) <sup>d</sup><br>küünte kahjustus<br>öine higistamine<br>naha kuivus<br>erüteem<br>hüperhidroos<br>palmaar-plantaarne<br>erütrodüsesteesia<br>(1,0%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup>                                                                                            | angioödeem                                          | **Stevens-<br>Johnsoni<br>sündroom /<br>toksiiline<br>epidermaal-<br>ne<br>nekrolüüs <sup>b</sup> |
| <b>Lihaste, luustiku ja<br/>sidekoe kahjustused</b>          | artralgia ja müalgia<br>(20,4%) (G3/4: 1,0%)<br>seljavalu (12,8%)<br>(G3/4: 1,5%)<br>jäseme valu<br>(10,0%)<br>(G3/4: 0,7%) <sup>d</sup>                                          | luuvalu (6,7%)<br>(G3/4: 1,2%)<br>lihasespasmid<br>(5,3%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup><br>Lihaste ja luustiku valu<br>Lihaste ja luustiku valu<br>rindkeres<br>lihaskramplikus                                                                                                                                                             |                                                     |                                                                                                   |
| <b>Neerude ja<br/>kuseteede häired</b>                       |                                                                                                                                                                                   | düsuuria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | hematuuria<br>proteinuuria<br>neeru-<br>puudulikkus |                                                                                                   |
| <b>Üldised häired ja<br/>manustamiskoha<br/>reaktsioonid</b> | väsimus/asteenia<br>(53,2%) (G3/4: 7,7%)<br>püreeksia (21,8%)<br>(G3/4: 0,7%)                                                                                                     | limaskestapõletik<br>(6,4%)<br>(G3/4: 0,9%) <sup>d</sup><br>perifeerne turse<br>valu<br>külmavärinad<br>valu rindkeres<br>gripilaadne haigestumine                                                                                                                                                                                      |                                                     |                                                                                                   |

| Organsüsteem | Kõrvaltoimed – kõik astmed                               |                              |                                      |                      |
|--------------|----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
|              | Väga sage<br>(Esinemissageduse<br>%)                     | Sage<br>(Esinemissageduse %) | Aeg-ajalt<br>(Esinemissageduse<br>%) | Harv või<br>teadmata |
| Uuringud     | kehakaalu langus<br>(11,4%) (G3/4:<br>0,4%) <sup>d</sup> |                              |                                      |                      |

<sup>a</sup> Sealhulgas 5. astme juhud.

<sup>b</sup> Spontaansete teadete põhjal

<sup>c</sup> Hõlmab ka eelistatavaid termineid perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia, polüneuropaatia, paresteesia, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne sensomotoorne neuropaatia ja demüeliniseeriv polüneuropaatia.

<sup>d</sup> 4. astme juhud puudusid

\* Harv

\*\* Esinemissagedus teadmata

Rinnavähiga ja pehmete kudede sarkoomiga patsientide populatsioonide ohutusprofiilid olid üldiselt sarnased.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Neutropeenia

Täheldatud neutropeenia oli pöörduv ega olnud kumulatiivne; keskmine madalaima tasemeni kulunud aeg oli 13 päeva ja keskmine aeg raskest neutropeeniast paranemiseni ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) oli 8 päeva.

Neutrofiilide arve  $< 0,5 \times 10^9/l$ , mis püsisid kauem kui 7 päeva, esines uuringus EMBRACE 13%-l rinnavähiga patsientidest, keda raviti eribuliiniga.

Neutropeeniat esines ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena sarkoomiga populatsioonis 151/404 patsiendil (37,4% kõikide raskusastmete puhul) võrreldes 902/1559 patsiendiga (57,9% kõikide raskusastmete puhul) rinnavähiga populatsioonis. Ravi ajal tekkinud kõrvaltoimet ja neutrofiilide arvu laboratoorseid kõrvalekaldeid esines vastavalt 307/404 patsiendil (76,0%) ja 1314/1559 patsiendil (84,3%). Ravi mediaanne kestus oli sarkoomiga patsientidel 12,0 nädalat ja rinnavähiga patsientidel 15,9 nädalat. Esines surmaga lõppenud febrilise neutropeenia, neutropeenilise sepsise, sepsise ja septilise šoki juhtumeid. 1963-st rinnavähi ja pehmete kudede sarkoomiga patsiendist, kes kasutasid kliinilistes uuringutes soovitatud annuses eribuliini, tekkis ühel surmaga lõppenud neutropeeniline sepsis (0,1%) ja ühel surmaga lõppenud febrilne neutropeenia (0,1%). Lisaks neile tekkis 3 patsiendil surmaga lõppenud sepsis (0,2%) ja ühel surmaga lõppenud septiline šokk (0,1%).

Raske neutropeenia raviks võib kasutada arsti äranägemisel G-CSF-i või samaväärset ainet kehtestatud juhiste kohaselt. Kahes 3. faasi rinnavähi uuringus (vastavalt uuringud 305 ja 301) manustati G-CSF-i 18%-le ja 13%-le patsientidest, keda raviti eribuliiniga. 3. faasi sarkoomiuuringus (uuring 309) manustati G-CSF-i 26%-le patsientidest, keda raviti eribuliiniga.

Neutropeenia tõttu katkestati ravi  $< 1\%$ -l eribuliini saanud patsientidest.

#### Dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon

Dissemineerunud intravaskulaarse koagulatsiooni juhtumeid on esinenud tüüpiliselt seoses neutropeenia ja/või sepsisega.

#### Perifeerne neuropaatia

1559 rinnavähiga patsiendil oli kõige sagedam kõrvaltoime, mis tingis ravi katkestamise eribuliiniga, perifeerne neuropaatia (3,4%). Mediaanne aeg 2. astme perifeerse neuropaatia tekkimiseni oli 12,6 nädalat (pärast 4 tsükli). 404-st sarkoomiga patsiendist katkestasid 2 patsienti ravi eribuliiniga perifeerse neuropaatia tõttu. Mediaanne aeg 2. astme perifeerse neuropaatia tekkimiseni oli 18,4 nädalat.

3. või 4. astme perifeerne neuropaatia tekkis 7,4%-l rinnavähiga patsientidest ja 3,5%-l sarkoomiga patsientidest. Kliinilistes uuringutes oli olemasoleva neuropaatiaga rinnavähiga patsientidel sümptomite tekkimise või süvenemise tõenäosus sama kui patsientidel, kellel see seisund uuringu algul puudus. Patsientidel, kellel oli olemasolev 1. või 2. astme perifeerne neuropaatia, oli ravi mõjul tekkiva 3. astme perifeerse neuropaatia esinemissagedus 14%.

### Hepatotoksilisus

On teatatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest mõnel patsiendil ravi alustamisel eribuliiniga, kellel oli enne ravi eribuliiniga maksaensüümide aktiivsus normaalne/ebanormaalne. Need tõusud toimusid ravi alustamisel eribuliiniga varakult, enamikul neist patsientidest ravi 1. kuni 2. tsükli, ja kuigi neid loeti enamikul patsientidel eribuliiniraviga kohanemise võimalikuks mõjuks maksale ja mitte maksale avalduvaks toksilisuseks, on teatatud ka hepatotoksilisusest.

### Erirühmad

#### Eakad patsiendid

1559 rinnavähiga patsiendist, keda raviti eribuliiniga soovitatud annuses, olid 283 patsienti (18,2%)  $\geq$  65-aastased. Sarkoomiga patsientide populatsiooni 404 patsiendist olid 90 (22,3%) patsienti, keda raviti eribuliiniga,  $\geq$  65-aastased. Eribuliini ohutusprofiil eakatel patsientidel ( $\geq$  65 aastat) sarnanes  $<$  65-aastaste patsientide omaga, välja arvatud astenia/väsimuse esinemise suhtes, mille sagedus vanusega suurenes. Eakate annuste spetsiaalseks kohandamiseks soovitusi ei ole.

#### Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Patsientidel, kellel ALAT või ASAT oli  $> 3 \times$  normaalse vahemiku ülempiirist kõrgem, esines sagedamini 4. astme neutropeeniat ja febrilset neutropeeniat. Kuigi selle kohta on vähe andmeid, esineb patsientidel, kelle bilirubiinisaldus on  $> 1,5 \times$  normaalse vahemiku ülempiirist kõrgem, sagedamini ka 4. astme neutropeeniat ja febrilset neutropeeniat (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2).

### Lapsed

Ravile mittealluvate või retsidiveerunud soliidtuumorite ja lümfoomidega (v.a kesknärvisüsteemi (KNS) kasvaja) lastel tehti kolm avatud uuringut (uuringud 113, 213 ja 223) (vt lõik 5.1).

Eribuliini monoterapia ohutust hinnati 43 lapsel, kellele manustati kuni  $1,58 \text{ mg/m}^2$  21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval (uuringud 113 ja 223). Eribuliini ohutust kombinatsioonis irinotekaaniga hinnati ka 40 lapsel, kellele manustati eribuliini  $1,23 \text{ mg/m}^2$  21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval ja irinotekaani 20 või  $40 \text{ mg/m}^2$  21-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval või 100 või  $125 \text{ mg/m}^2$  21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval (uuring 213).

Uuringus 113 (I faas) olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed vere valgeliblede arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, aneemia ja neutrofiilide arvu vähenemine.

Uuringus 213 (I/II faas) olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed neutropeenia (I faasis) ja diarröa ning neutrofiilide arvu vähenemine (II faasis).

Uuringus 223 (II faas) olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed neutrofiilide arvu vähenemine, aneemia ja vere valgeliblede arvu vähenemine.

Eribuliini monoterapia või irinotekaanhüdrokloriidiga kombinatsioonravi ohutusprofiil selles laste populatsioonis langes kokku kummagi uuringuravimi teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanute populatsioonis.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Ühel üleannustamise juhul manustati patsiendile tahtmatult  $7,6 \text{ mg}$  eribuliini (ligikaudu 4 korda kavandatud annusest rohkem) ja tal tekkis 3. päeval (3. astme) ülitundlikkusreaktsioon ja 7. päeval (3. astme) neutropeenia. Mõlemad kõrvaltoimed kadusid toetava raviga.

Eribuliini üleannusel teadaolev antidoot puudub. Üleannuse korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Üleannuse raviks tuleb kasutada tekkivate kliiniliste nähtude toetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX41

Eribuliinmesilaat on mikrotuubulite dünaamika inhibiitor, mis kuulub antineoplastiliste ainete halihondriinide klassi. See on merikäsna *Halichondria okadai*’st eraldatud loodusliku toote halihondriin B lihtsustatud struktuuriga sünteetiline analoog.

Eribuliin inhibeerib mikrotuubulite kasvufaasi lühenemisfaasi kahjustamata ja eraldab tubuliini mitteproduktiivseteks agregaatideks. Eribuliini toime avaldub tubuliinil põhineva antimitootilise mehhanismi kaudu, mille tulemusena blokeeritakse G<sub>2</sub>/M-rakutsüklid, katkevad mitootilised käävid ja lõpuks rakud hävivad apoptoosi tagajärjel, mida põhjustab pikaajaline ja pöördumatu mitootiline blokaad.

#### Kliiniline efektiivsus

#### Rinnavähk

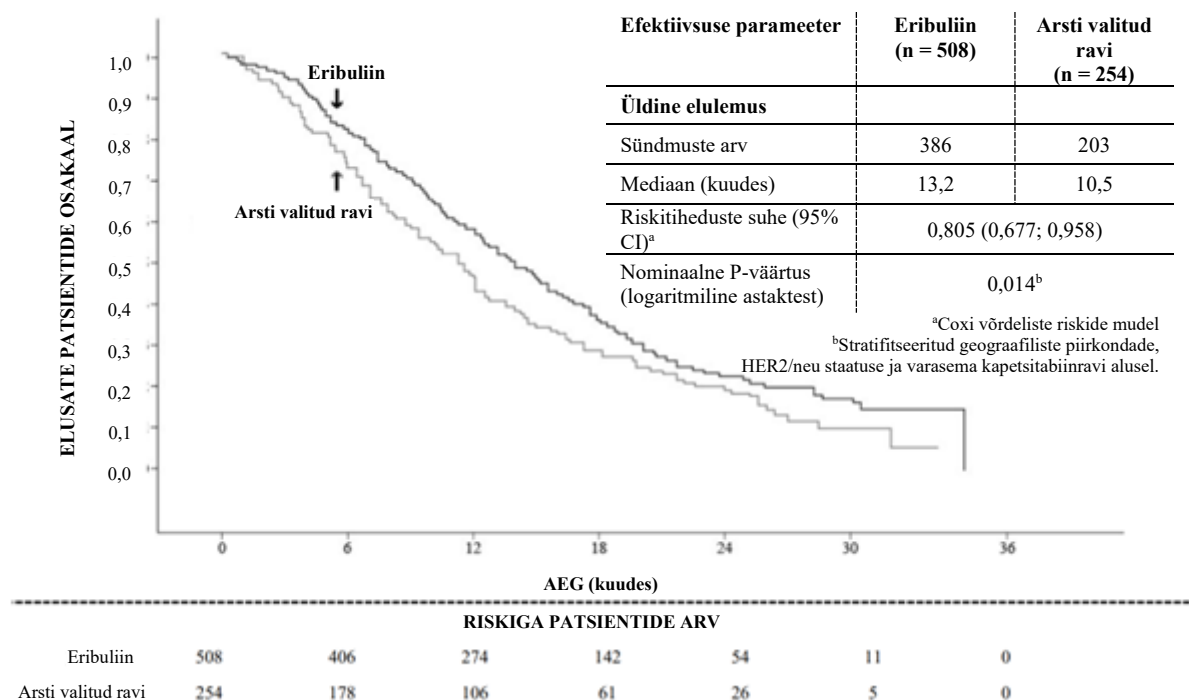
Eribulin Baxteri efektiivsust rinnavähi ravis toetavad eelkõige kaks randomiseeritud 3. faasi võrdlevat uuringut.

Otsustavas 3. faasi uuringus EMBRACE (uuring 305) osalenud 762 patsiendil oli lokaalselt retsidiveerunud või metastaatiline rinnavähk ning nad olid varem saanud vähemalt kaks, kuid mitte üle viie keemiaraviskeemi, sealhulgas ühe antratsükliini ja ühe taksaaniga (välja arvatud, kui see oli vastunäidustatud). Patsientide haigus pidi olema progresseerunud 6 kuu jooksul pärast viimast keemiaraviskeemi. Patsientide HER2-staatus oli: 16,1% positiivsed, 74,2% negatiivsed ja 9,7% teadmata, kusjuures 18,9% patsientidest olid kolmekordselt negatiivsed. Nad randomiseeriti suhtega 2 : 1 saama kas eribuliini või arsti valitud ravi, mis koosnes 97% keemiaravist (26% vinorelbiini, 18% gemtsitabiini, 18% kapetsitabiini, 16% taksaani, 9% antratsükliini, 10% muud keemiaravi) või 3% hormoonravist.

Uuringu esmase tulemusnäitaja, üldise elulemuse osas olid tulemused eribuliini rühmas 55%-ga juhtudest statistiliselt oluliselt paremad kui arsti valitud ravi rühmas.

Seda tulemust kinnitas uuendatud üldise elumuse analüüs, mis andis tulemuseks 77% juhtudest.

### Uuring 305 – uuendatud üldine elulemus (ravikavatsuslik populatsioon)



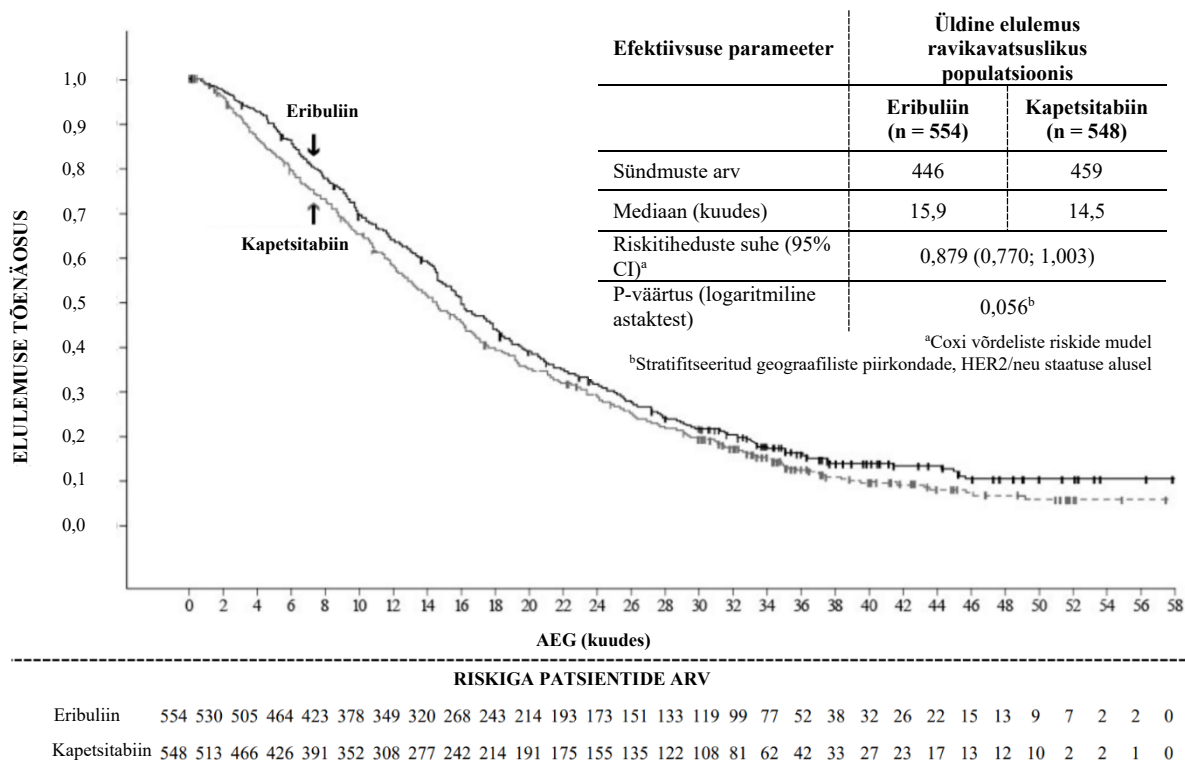
Sõltumatu ülevaate alusel oli eribuliini rühmas mediaanne progressioonivaba elulemus (PFS) 3,7 kuud võrreldes 2,2 kuuga arsti valitud raviga rühmas (riskitiheduste suhe 0,865, 95% CI: 0,714; 1,048,  $p = 0,137$ ). Patsientidel, kelle ravivastust oli võimalik hinnata, oli objektiivne ravivastuse määr RECIST-kriteeriumite põhjal sõltumatu hinnangu kohaselt eribuliini ravirühmas 12,2% (95% CI: 9,4%, 15,5%) võrreldes 4,7%-ga (95% CI: 2,3%; 8,4%) arsti valitud ravi rühmas.

Positiivset mõju üldisele elulemusele täheldati nii taksaanravile mitteallunud kui ka sellele allunud patsiendirühmades. Uuendatud üldise elumuse analüüsis oli eribuliini riskimäär arsti valitud raviga võrreldes taksaanravile mitteallunud patsientidel 0,90 (95% CI: 0,71; 1,14) eribuliini kasuks ja taksaanravile allunud patsientidel 0,73 (95% CI: 0,56; 0,96).

Positiivset mõju üldisele elulemusele täheldati nii kapetsitabiiniga varem ravimata kui ka kapetsitabiiniga varem ravitud patsiendirühmades. Uuendatud üldise elulemuse analüüs näitas paremat elulemust eribuliini rühmas võrreldes arsti valitud raviga nii varem kapetsitabiiniga ravitud patsientidel riskimääraga 0,787 (95% CI: 0,645; 0,961) kui ka varem kapetsitabiiniga ravimata patsientidel, kellel oli vastav riskimäär 0,865 (95% CI: 0,606; 1,233).

Teine 3. faasi uuring metastaatilise rinnavähiga patsientide varasema astme raviga, uuring 301, oli avatud, randomiseeritud uuring lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidega ( $n = 1102$ ) eribuliini monoterapia efektiivsuse uurimiseks võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga kahe esmase tulemusnäitaja üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse seisukohast. Patsiendid olid varem saanud keemiaravi kuni kolme raviskeemiga, sealhulgas nii antratsükliini kui ka taksaaniga, ja maksimaalselt kahe kaugelearenenud haiguse suhtes, kusjuures metastaatilise rinnavähi 0, 1 või 2 varasemat keemiaravi saanud patsientide osakaal oli vastavalt 20,0%, 52,0% või 27,2%. Patsientide HER2-staatuse oli: 15,3% positiivsed, 68,5% negatiivsed ja 16,2% teadmata, kusjuures 25,8% patsientidest olid kolmekordselt negatiivsed.

## Uuring 301 – üldine elulemus (ravikavatsuslik populatsioon)



Sõltumatu hindamise tulemusena oli progressioonivaba elumus eribuliini ja kapetsitabiini rühmades sarnane, mediaanid olid vastavalt 4,1 kuud vs. 4,2 kuud (riskitiheduste suhe 1,08; [95% CI: 0,932; 1,250]). Sõltumatu hindamise tulemusena oli objektiivne ravivastuse esinemissagedus samuti eribuliinil ja kapetsitabiinil sarnane; 11,0% (95% CI: 8,5, 13,9) eribuliini rühmas ja 11,5% (95% CI: 8,9, 14,5) kapetsitabiini rühmas.

HER2-negatiivsete ja HER2-positiivsete patsientide üldine elulemus uuringu 305 ja uuringu 301 eribuliini rühmas ning kontrollrühmas oli järgmine:

| Efektiivsuse parameeter             | Uuring 305 uuendatud üldine elulemus ravikavatsuslik populatsioon |                              |                      |                             |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|
|                                     | HER2-negatiivsed                                                  |                              | HER2-positiivsed     |                             |
|                                     | Eribuliin (n = 373)                                               | Arsti valitud ravi (n = 192) | Eribuliin (n = 83)   | Arsti valitud ravi (n = 40) |
| Sündmuste arv                       | 285                                                               | 151                          | 66                   | 37                          |
| Mediaan kuudes                      | 13,4                                                              | 10,5                         | 11,8                 | 8,9                         |
| Riskitiheduste suhe (95% CI)        | 0,849 (0,695; 1,036)                                              |                              | 0,594 (0,389; 0,907) |                             |
| p-väärtus (logaritmiline astaktest) | 0,106                                                             |                              | 0,015                |                             |

| Efektiivsuse parameeter             | Uuring 301 üldine elulemus ravikavatsuslik populatsioon |                         |                      |                        |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
|                                     | HER2-negatiivsed                                        |                         | HER2-positiivsed     |                        |
|                                     | Eribuliin (n = 375)                                     | Kapetsitabiin (n = 380) | Eribuliin (n = 86)   | Kapetsitabiin (n = 83) |
| Sündmuste arv                       | 296                                                     | 316                     | 73                   | 73                     |
| Mediaan kuudes                      | 15,9                                                    | 13,5                    | 14,3                 | 17,1                   |
| Riskitiheduste suhe (95% CI)        | 0,838 (0,715; 0,983)                                    |                         | 0,965 (0,688; 1,355) |                        |
| p-väärtus (logaritmiline astaktest) | 0,030                                                   |                         | 0,837                |                        |

Märkus: samaaegset HER2-vastast ravi uuringutes 305 ja 301 ei kasutatud.

### Liposarkoom

Eribuliini efektiivsust liposarkoomi ravis toetab olulise tähtsusega 3. faasi sarkoomiuuring (uuring 309). Selles uuringus osalenud patsientidel (n = 452) oli paiksest korduva, mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pehmete kudede sarkoomi üks alatüüp kahest – leiomüosarkoom või liposarkoom. Patsiendid olid saanud varem vähemalt kaks keemiaraviskeemi, millest üks pidi sisaldama antratsükliini (välja arvatud, kui see oli vastunäidustatud).

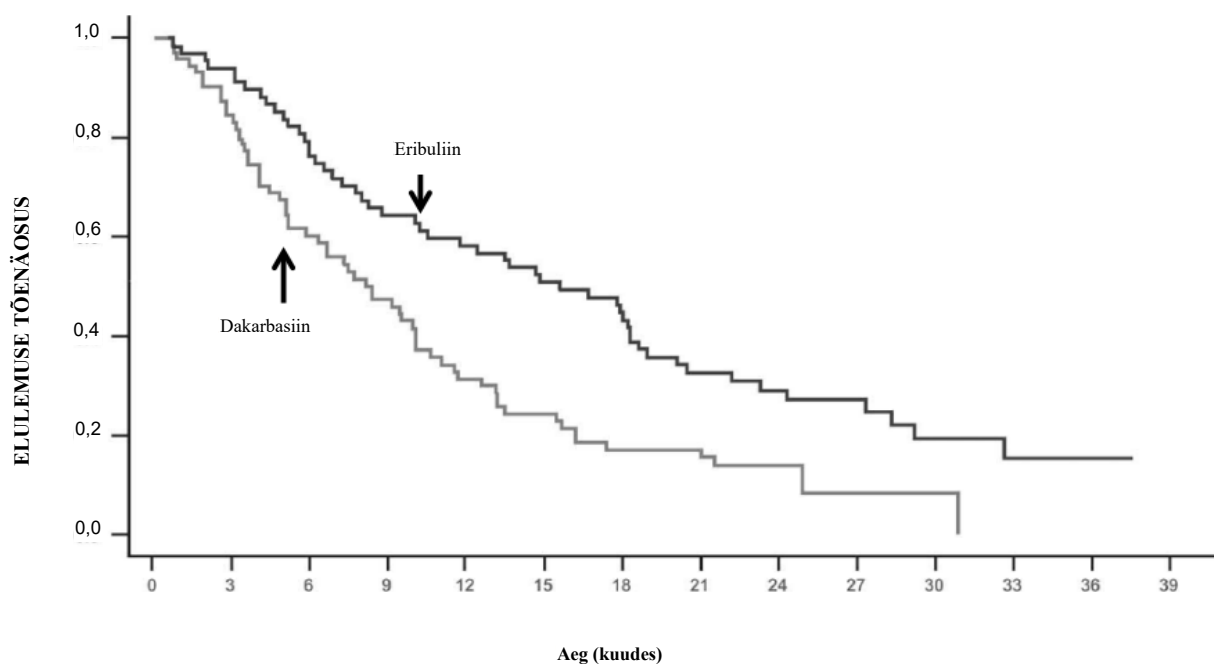
Patsientide haigus pidi olema progresseerunud 6 kuu jooksul pärast viimast keemiaraviskeemi. Nad randomiseeriti suhtega 1 : 1 kas rühma, kellele manustati eribuliini 1,23 mg/m<sup>2</sup> 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval või dakarbasiini 850 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup> või 1200 mg/m<sup>2</sup> (annuse määras uurija enne randomiseerimist) iga 21 päeva järel.

Uuringus 309 täheldati eribuliini rühma randomiseeritud patsientidel üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes kontrollrühmaga. See avaldus mediaanse üldise elulemuse pikenedes 2 kuu võrra (eribuliiniga ravitud patsientidel 13,5 kuud võrreldes 11,5 kuuga dakarbasiiniga ravitud patsientidel). Progressioonivaba elulemuse ega üldise ravivastuse esinemissageduse osas üldises populatsioonis ravirühmade vahel olulisi erinevusi ei olnud.

Eribuliini ravitoime piirdus liposarkoomiga patsientidega (45% dediferentseeritud, 37% müksoidne/ümarrakk ja 18% pleomorfne uuringus 309) üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse eelnevalt kavandatud alarühmade analüüside põhjal. Kaugelearenenud või metastaseerunud leiomüosarkoomiga patsientidel ei olnud erinevusi eribuliini ja dakarbasiini efektiivsuses.

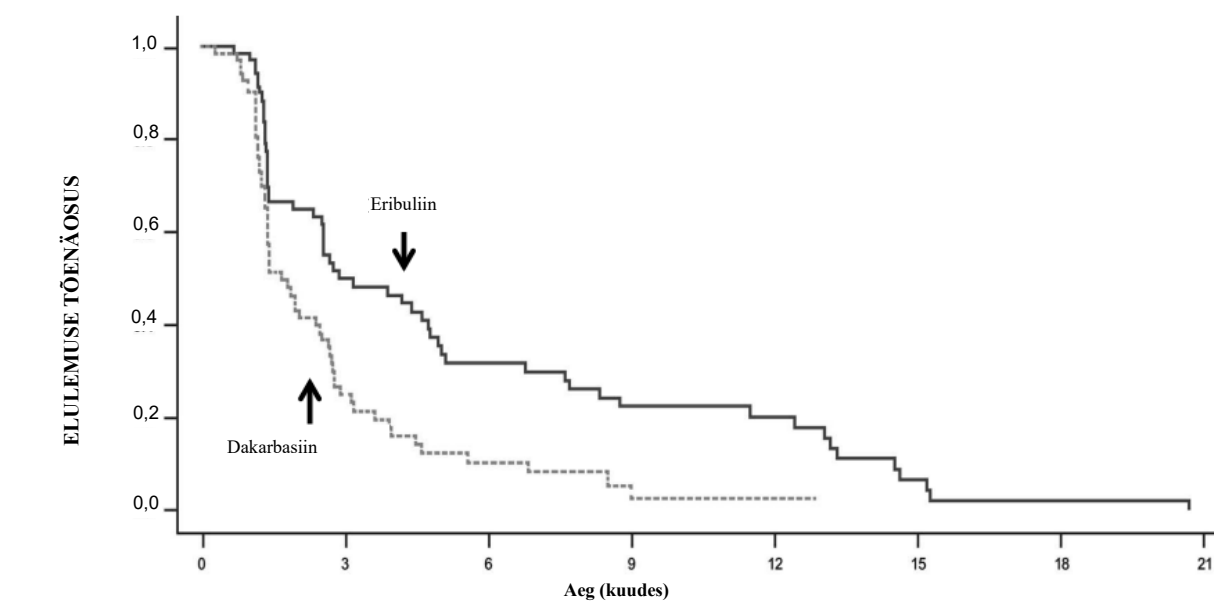
|                              | Uuring 309<br>Liposarkoomi alarühm |                         | Uuring 309<br>Leiomyosarkoomi alarühm |                          | Uuring 309<br>Ravikavatsuslik populatsioon |                          |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|
|                              | Eribuliin<br>(n = 71)              | Dakarbasiin<br>(n = 72) | Eribuliin<br>(n = 157)                | Dakarbasiin<br>(n = 152) | Eribuliin<br>(n = 228)                     | Dakarbasiin<br>(n = 224) |
| Üldine elulemus              |                                    |                         |                                       |                          |                                            |                          |
| Sündmuste arv                | 52                                 | 63                      | 124                                   | 118                      | 176                                        | 181                      |
| Mediaan kuudes               | 15,6                               | 8,4                     | 12,7                                  | 13,0                     | 13,5                                       | 11,5                     |
| Riskitiheduste suhe (95% CI) | 0,511 (0,346; 0,753)               |                         | 0,927 (0,714; 1,203)                  |                          | 0,768 (0,618; 0,954)                       |                          |
| Nominaalne p-väärtus         | 0,0006                             |                         | 0,5730                                |                          | 0,0169                                     |                          |
| Progressioonivaba elulemus   |                                    |                         |                                       |                          |                                            |                          |
| Sündmuste arv                | 57                                 | 59                      | 140                                   | 129                      | 197                                        | 188                      |
| Mediaan kuudes               | 2,9                                | 1,7                     | 2,2                                   | 2,6                      | 2,6                                        | 2,6                      |
| Riskitiheduste suhe (95% CI) | 0,521 (0,346; 0,784)               |                         | 1,072 (0,835; 1,375)                  |                          | 0,877 (0,710; 1,085)                       |                          |
| Nominaalne p-väärtus         | 0,0015                             |                         | 0,5848                                |                          | 0,2287                                     |                          |

### Uuring 309 – üldine elulemus liposarkoomi alarühmas



| RISKIGA PATSIENTIDE ARV: |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|--------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Eribuliin                | 71 | 63 | 51 | 43 | 39 | 34 | 30 | 20 | 15 | 12 | 7 | 4 | 2 | 0 |
| Dakarbasiin              | 72 | 59 | 42 | 33 | 22 | 17 | 12 | 11 | 6  | 3  | 2 | 0 | 0 | 0 |

### Uuring 309 – progressioonivaba elulemus liposarkoomi alarühmas



| RISKIGA PATSIENTIDE ARV: |    |    |    |    |   |   |   |
|--------------------------|----|----|----|----|---|---|---|
| Eribuliin                | 71 | 28 | 17 | 12 | 9 | 3 | 1 |
| Dakarbasiin              | 72 | 15 | 5  | 2  | 1 | 0 | 0 |

### Lapsed

#### Rinnavähk

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama eribuliiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## *Pehmete kudede sarkoom*

Eribuliini efektiivsust hinnati kolmes avatud uuringus, kuid seda ei tõestatud.

Uuring 113 oli avatud mitmekeskuseline annuse väljaselgitamise I faasi uuring, milles hinnati eribuliini ravile mittealluvate või retsidiveerunud soliidtuumorite ja lümfoomidega (v.a KNS-i kasvaja) lastel. Uuringusse registreeriti ja selles said ravi kokku 22 last (vanusevahemik 3...17 aastat). Patsientidele manustati eribuliini intravenoosselt kolmes annuses (0,97; 1,23 ja 1,58 mg/m<sup>2</sup>) 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Eribuliini maksimaalseks talutavaks annuseks / II faasi soovitatavaks annuseks määrati annus 1,23 mg/m<sup>2</sup> 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval.

Uuring 223 oli avatud mitmekeskuseline II faasi uuring, milles hinnati eribuliini ohutust ja esialgset toimet ravile mittealluvate või retsidiveerunud rabadomüosarkoomi, mitterabadomüosarkoomina avalduva pehmete kudede sarkoomi või Ewingi sarkoomiga lastel. Uuringusse registreeriti 21 last (vanusevahemik 2...17 aastat), keda raviti eribuliini intravenoosse 1,23 mg/m<sup>2</sup> annusega (II faasi soovitatav annus uuringus 113) 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Ühelgi patsiendil ei tekkinud kinnitatud osalist ravivastust ega täielikku ravivastust.

Uuring 213 oli avatud mitmekeskuseline I/II faasi uuring, milles hinnati eribuliini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis irinotekaanhüdrokloriidiga retsidiveeruvate / ravile mittealluvate soliidtuumorite ja lümfoomidega (v.a KNS-i tuumorid) lastel (I faas) ja kombinatsioonravi efektiivsust taastekkinud / ravile mittealluva rabadomüosarkoomi, mitterabadomüosarkoomina avalduva pehmete kudede sarkoomi või Ewingi sarkoomiga lastel (II faas). Uuringusse registreeriti ja selles said ravi kokku 40 last. Uuringu I faasi registreeriti ja selles said ravi 13 last (vanusevahemik 4...17 aastat); II faasi soovitatavaks annuseks määrati eribuliini 1,23 mg/m<sup>2</sup> 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval koos irinotekaanhüdrokloriidiga 40 mg/m<sup>2</sup> 1. kuni 5. päeval. Uuringu II faasi registreeriti ja selles said II faasi soovitatava annusega ravi 27 last (vanusevahemik 4...17 aastat). Kolm patsienti saavutasid kinnitatud osalise ravivastuse (1 patsient nii rabadomüosarkoomi, mitterabadomüosarkoomina avalduva pehmete kudede sarkoomi kui ka Ewingi sarkoomi histoloogiaga kohordist). Objektivne ravivastuse määr oli 11,1%.

Kolmes lastega tehtud uuringus ei täheldatud ühtegi uut ohutussignaali (vt lõik 4.8), kuid patsiendipopulatsioonide väiksuse tõttu ei saa kindlaid järeldusi teha.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Jaotumine

Eribuliini farmakokineetikale on iseloomulik kiire jaotumisfaas, millele järgneb pikk eritumisfaas, keskmise lõpliku poolväärtusajaga 40 tundi. Eribuliinil on suur jaotusmaht (keskväärtuste vahemik 43 kuni 114 l/m<sup>2</sup>).

Eribuliin seondub nõrgalt plasmavalkudega. Eribuliini seondumine plasmavalkudega (100 kuni 1000 ng/ml) oli vahemikus 49% kuni 65% inimese vereplasmas.

### Biotransformatsioon

Eribuliin muutumatul kujul oli pärast <sup>14</sup>C-eribuliini manustamist patsientidele põhiline vereplasmas sisalduv radionukliid. Metaboliitide kontsentratsioonid moodustasid < 0,6% lähteühendist, mis kinnitas oluliste eribuliini metaboliitide puudumist inimesel.

## Eritumine

Eribuliinil on aeglane kliirens (keskväärtuste vahemik 1,16 kuni 2,42 l/h/m<sup>2</sup>). Eribuliini olulist akumulatsiooni kord nädalas manustamise korral ei toimu. Farmakokineetilised omadused ei sõltu annusest ega ajast eribuliini annuste vahemikus 0,22 kuni 3,53 mg/m<sup>2</sup>.

Eribuliin eritub eelkõige sapiga. Eritumises osalev transportvalk ei ole hetkel teada. Prekliiniliste *in vitro* uuringute kohaselt transpordib eribuliini Pgp. Siiski on tõestatud, et kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei ole eribuliin Pgp-inhibiitor *in vitro*. Peale selle ei mõjuta *in vivo* Pgp-inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine eribuliini ekspositsiooni (AUC ja C<sub>max</sub>). *In vitro* uuringud näitasid ka, et eribuliin ei ole OCT1 substraat.

Pärast <sup>14</sup>C-eribuliini manustamist patsientidele eritus ligikaudu 82% annusest roojaga ja 9% uriiniga, mis näitab, et renaalne kliirens ei ole eribuliini oluline eritumistee.

Eribuliin muutumatul kujul moodustas enamuse rooja ja uriiniga kokku eritunud radioaktiivsusest.

## Maksakahjustus

Uuringus hinnati eribuliini farmakokineetikat patsientidel, kellel oli maksa metastaaside tõttu kerge (Childi-Pugh' A; n = 7) või mõõdukas (Childi-Pugh' B; n = 4) maksakahjustus. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (n = 6) suurenes eribuliini ekspositsioon kerge ja mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vastavalt 1,8 ja 3 korda. Eribuliini manustamisel annuses 0,97 mg/m<sup>2</sup> kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele ja annuses 0,62 mg/m<sup>2</sup> mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele suurenes ekspositsioon mõnevõrra võrreldes annuse 1,23 mg/m<sup>2</sup> kasutamisega normaalse maksafunktsiooniga patsientidel. Raske maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh' C) patsientidega Eribulin Baxteri uuringuid läbi ei viidud. Tsiirrosist põhjustatud maksafunktsiooni kahjustusega patsiente ei ole uuritud. Annustamissoovitusi vt lõik 4.2.

## Neerufunktsiooni kahjustus

Mõnedel mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel täheldati eribuliini ekspositsiooni suurenemist uuringus osalejate vahelise suure varieeruvusega. Eribuliini farmakokineetikat hinnati I faasi uuringus normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens: ≥ 80 ml/min; n = 6) või mõõduka (30...50 ml/min; n = 7) või raske (15 kuni < 30 ml/min; n = 6) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kreatiniini kliirensit hinnati Cockrofti-Gaulti valemiga. Mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel täheldati 1,5 (90% CI: 0,9–2,5) korda suuremat annusega normaliseeritud AUC<sub>(0-∞)</sub>-d. Ravissoovitusi vt lõik 4.2.

## Lapsed

Eribuliini kontsentratsiooni määramiseks plasmas tehti analüüsid 83 ravile allumatu / retsidiveeruvate ja retsidiveerunud soliidtuumorite ning lümfoomidega lapsele (vanusevahemik 2...17 aastat), kellele manustati uuringutes 113, 213 ja 223 eribuliini. Eribuliini farmakokineetika oli lastel ja pehmete kudede sarkoomiga täiskasvanud patsientidel ning muud tüüpi kasvajatega patsientidel võrreldav. Eribuliini ekspositsioon oli lastel ja täiskasvanud patsientidel sarnane. Ravile allumatu / retsidiveeruvate ja retsidiveerunud soliidtuumoritega lastel ei avaldanud irinotekaani samaaegne manustamine toimet eribuliini farmakokineetikale.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Eribuliin ei olnud *in vitro* mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni testis (Amesi test). Eribuliin andis positiivse tulemuse hiire lümfoomi mutageneesi testis ning oli klastogeenne *in vivo* roti mikrotuumade testis.

Kantserogeensuse uuringuid ei ole eribuliiniga läbi viidud.

Fertiilsuse uuringut eribuliiniga läbi ei viidud, kuid korduva annusega tehtud mittekliiniliste uuringute tulemuste põhjal, kus nii rottidel kui ka koertel täheldati munanditele avalduvat toksilisust (seemnetorukeste epiteelkoe hüpospermia/aspermiaga), võib ravi eribuliiniga kahjustada meeste fertiilsust. Rottide embrüo ja loote arengu uuring kinnitas eribuliini toksilisust arengule ja potentsiaalset teratogeensust. Tiineid rotte raviti eribuliinmesiladiga, mis on samaväärne eribuliini annusega 0,009, 0,027, 0,088 ja 0,133 mg/kg tiinuse 8., 10. ja 12. päeval. Annuste  $\geq 0,088$  mg/kg puhul täheldati annusega seotud resorptsioonide arvu suurenemist ja loote kaalu vähenemist ning annuste 0,133 mg/kg puhul dokumenteeriti väärarengute esinemissageduse suurenemist (alalõua, keele, mao ja põrna puudumine).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

veevaba etanool  
süstevesi  
kontsentreeritud vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)  
naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaalid

2 aastat.

Kõlblikkusaeg kasutamisel

Lahjendamata lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus süstlas on tõestatud kuni 4 tundi temperatuuril 15 °C...25 °C ja kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tundi temperatuuril 15 °C...25 °C ja kuni 72 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist või lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üheannuseline, teflonkattega, butüülkummist punnkorgi ja äratõmmatava alumiiniumisulguriga 5 ml I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 2 ml lahust.

Pakendiks on karp, milles on 1 viaal.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Eribulin Baxter on tsütotoksiline vähiravim ja selle käitlemisel peab olema ettevaatlik nagu teistegi toksiliste ühendite puhul. Soovitatav on kasutada kindaid, kaitseprille ja kaitserõivastust. Naha kokkupuutumisel lahusega tuleb nahka kohe ning hoolikalt seebi ja veega pesta. Kokkupuutumisel limaskestadega tuleb limaskesti põhjalikult veega loputada. Eribulin Baxterit võivad ette valmistada ja manustada ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemiseks nõuetekohase väljaõppe saanud töötajad. Rasedad töötajad ei tohi Eribulin Baxterit käsitseda.

Eribulin Baxterit võib lahjendada aseptilisi võtteid kasutades 100 ml-ni naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Pärast manustamist on soovitatav loputada intravenooset manustamissüsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu annuse manustamine. Seda ei tohi segada teiste ravimitega ega lahjendada glükoosi 5% infusioonilahuses.

Kui ravimi manustamiseks kasutatakse kanüüli, siis tuleb lugeda seadme tootja kasutusjuhendit. Eribulin Baxteri viaalidel on 13 mm punnkorgid. Valitud seade peab sobima viaalide väikeste punnkorkidega.

Eribulin Baxteri viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks. Hävitage Eribulin Baxteri kasutamata kogused.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE  
Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1819/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<https://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Karp – 2 ml viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml süstelahus  
eribuliin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga 2 ml viaal sisaldab 0,88 mg eribuliinile vastavas koguses eribuliinmesilaati.

**3. ABIAINED**

Veevaba etanool, süstevesi, kontsentreeritud vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid  
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus  
1 viaal 2 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE  
Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1819/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**2 ml viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml süstelahus  
eribuliin  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

2 ml sisaldab 0,88 mg eribuliini

**6. MUU**

Tsütotoksiline

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Eribulin Baxter 0,44 mg/ml süstelahus** eribuliin

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Eribulin Baxter ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eribulin Baxteri kasutamist
3. Kuidas Eribulin Baxterit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eribulin Baxterit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Eribulin Baxter ja milleks seda kasutatakse**

Eribulin Baxter sisaldab toimeainena eribuliini ning on vähivõim, mille toime seisneb vähirakkude kasvu ja levimise peatamises.

Seda kasutatakse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi (algsest kasvajast edasi arenenud rinnavähi) raviks täiskasvanutel, juhul kui on juba kasutatud vähemalt üht muud raviviisi, kuid see on kaotanud toime.

Seda kasutatakse täiskasvanutel ka edasilevinud või metastaseerunud liposarkoomi (rasvkoest arenev vähivorm) raviks, kui varem kasutatud ravi on oma toime kaotanud.

#### **2. Mida on vaja teada enne Eribulin Baxteri kasutamist**

##### **Eribulin Baxterit ei tohi kasutada**

- kui olete eribuliinmesilaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate last.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Eribulin Baxteri kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega

- kui teil on maksaprobleemid;
- kui teil on palavik või infektsioon;
- kui teil tekib tuimus, kipitustunne, torkimistunne, tundlikkus puudutamisel või lihasnõrkus;
- kui teil on südamehäireid.

Kui mõni neist puudutab teid, teatage oma arstile, kes võib sel juhul ravi katkestada või annust vähendada.

#### **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit lastele vanuses 0...18 aastat, sest sellel puudub toime.

### **Muud ravimid ja Eribulin Baxter**

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Eribulin Baxter võib põhjustada tõsiseid sünnidefekte ning seda ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui seda peetakse hädavajalikuks, võttes arvesse kõiki riske teile ja lapsele. Selle võtmine võib ka meestel edaspidi põhjustada püsivaid viljakusehäireid ning nad peavad enne ravi alustamist selle üle arstiga nõu pidama. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Eribulin Baxteriga ja kuni 7 kuud pärast ravi Eribulin Baxteriga kindlasti kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Eribulin Baxterit ei tohi kasutada imetamise ajal võimaliku riski tõttu lapsele.

Mehed, kelle partner on fertiilses eas, ei tohi ravi ajal Eribulin Baxteriga partnerit viljastada. Mehed peavad Eribulin Baxteriga ravi ajal ja 4 kuud peale seda kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Eribulin Baxter võib põhjustada selliseid kõrvaltoimeid nagu väsimus (väga sage) ja pearinglus (sage). Väsimuse või pearingluse korral ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

### **Eribulin Baxter sisaldab veevaba etanooli**

Ravim sisaldab 78,9 mg (0,1 ml) veevaba etanooli viaali kohta. Alkoholi sisaldus selle ravimi 2 ml-s on samaväärne 2 ml õllega või vähem kui 1 ml veiniga. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

### **Eribulin Baxter sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Eribulin Baxterit kasutada**

Eribulin Baxterit manustab teile kvalifitseeritud tervishoiutöötaja veenisüstina 2 kuni 5 minuti jooksul. Saadav annus põhineb teie keha pindalal (ruutmeetrites, m<sup>2</sup>), mis arvutatakse teie kehakaalu ja pikkuse põhjal. Eribulin Baxteri tavaline annus on 1,23 mg/m<sup>2</sup>, kuid teie arst võib seda teie vereanalüüside tulemuste või muude tegurite põhjal kohandada. Selleks et tagada kogu Eribulin Baxteri annuse manustamine, on soovitatav manustada veeni pärast Eribulin Baxteri manustamist loputamiseks füsioloogilist lahust.

### **Kui sageli teile Eribulin Baxterit manustatakse**

Eribulin Baxterit manustatakse tavaliselt iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Teie arst määrab, mitu ravitsükli te peate saama. Arst võib olenevalt teie vereanalüüside tulemustest ravimi manustamise edasi lükata kuni vereanalüüside tulemuste normaliseerumiseni. Arst võib seejärel otsustada ka teile antavat annust vähendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Lõpetage Eribulin Baxteri kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole**, kui teil tekib ükskõik milline järgmine raske sümptom:

- Palavik koos südamepekslemise, kiire pindmise hingamise, külma, kahvatu, niiske või laigulise naha ja/või segasusega. Need võivad olla sepsise nähud, mis on raske ja tõsine reaktsioon

infektsioonile. Sepsist esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st) ning see võib olla eluohtlik ja surmaga lõppeda.

- Raskendatud hingamine või näo-, suu-, keele- või kõriturse. Need võivad olla aeg-ajalt esineva allergilise reaktsiooni nähud (võib esineda kuni 1 inimesel 100st).
- Tõsised nahalööbed koos villidega nahal, suus, silmadel ja suguelunditel. Need võivad olla Stevensi-Johnsoni sündroomi/toksilise epidermaalse nekrolüüsi nähud. Selle haiguse esinemissagedus on teadmata, kuid see võib olla eluohtlik.

Teised kõrvaltoimed:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) on

- vere valge- või punaliblede arvu vähenemine;
- väsimus või nõrkus;
- iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus;
- tuimus, kipitus- või torkimistunne;
- palavik;
- isutus, kehakaalu langus;
- hingamisraskused, köha;
- liigese-, lihase- ja seljavalu;
- peavalu;
- juuste väljalangemine.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) on

- trombotsüütide arvu vähenemine (mis võib põhjustada verevalumite tekkimist või verejooksude aeglasemat peatumist);
- infektsioon koos palaviku, kopsupõletiku, külmavärinatega;
- kiire südame löögisagedus, õhetus;
- vertiigo, pearinglus;
- suurenenud pisaravool, konjunktiviit (silma pinna punetus ja valulikkus), ninaverejooks;
- dehüdratsioon, suukuivus, külmavillid, suusoor, seedehäire, kõrvetised, kõhuvalu või -turse;
- pehmete kudede turse, valud (eriti rindkere-, selja- ja luuvalud), lihasspasmid või nõrkus;
- suu, respiratoorsed ja kuseteede infektsioonid, valulik urineerimine;
- kurgu valulikkus, valulik või vesine nina, gripilaadsed sümptomid, neeluvalu;
- maksafunktsiooni testide kõrvalekalded, muutused vere suhkru-, bilirubiini-, fosfaatide-, kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumisisalduses;
- unetus, depressioon, maitsetunde muutus;
- lööve, kihelus, käte ja jalgade tursed ning tuimus, küünehäired, nahakuivus või -punetus;
- ülemäärane higistamine (sealhulgas öine higistamine);
- kumin kõrvus;
- trombid kopsus;
- vöötohatis;
- nahatursed ning käte ja jalgade tuimus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st) on

- trombid;
- maksafunktsiooni testide anomaalia (hepatotoksilisus);
- neerupuudulikkus, uriini vere- või valgusisaldus;
- ulatuslik kopsupõletik, mis võib põhjustada armistumist;
- kõhunäärmepõletik;
- suuhaavandid.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st) on

- raske vere hüübimishäire, mis põhjustab laialdast trombide tekkimist ja sisemisi verejookse.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Eribulin Baxterit säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

### *Kui Eribulin Baxterit lahjendatakse infusiooniks*

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tundi temperatuuril 15 °C...25 °C ja kuni 72 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### *Kui Eribulin Baxter lahjendamata lahusega on tõmmatud süstlasse*

Lahjendamata lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus süstlas on tõestatud kuni 4 tundi temperatuuril 15 °C...25 °C ja kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

Eribulin Baxteri viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks. Hävitage Eribulin Baxteri kasutamata kogused.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Eribulin Baxter sisaldab**

- Toimeaine on eribuliin. Iga 2 ml viaal sisaldab 0,88 mg eribuliinile vastavas koguses eribuliinmesilaati.
- Teised koostisosad on etanool ja süstevesi ning ravim võib sisaldada väga vähesel hulgal ka vesinikkloriidhapet ja naatriumhüdroksiidi.

### **Kuidas Eribulin Baxter välja näeb ja pakendi sisu**

Eribulin Baxter on selge värvitu nähtavate osakesteta süstevesilahus, mis on saadaval klaasviaalides, milles on 2 ml lahust. Igas karbis on 1 viaal.

### **Müügiloa hoidja:**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49  
3542 CE, Utrecht  
Holland

**Tootja**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

**България**

Baxter Holding B.V.  
Тел.: +31 (0)30 2488 911

**Česká republika**

BAXTER CZECH spol. s r.o.  
Tel: +420 225 774 111

**Danmark**

Baxter A/S  
Tlf.: +45 4816 6400

**Deutschland**

Baxter Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 31701-0  
info\_de@baxter.com

**Eesti**

OÜ Baxter Estonia  
Tel: +372 651 5120

**Ελλάδα**

Baxter (Hellas) E.P.E.,  
Τηλ: +30 210 28 80 000

**España**

Baxter S.L.  
Tel: +34 91 678 93 00

**France**

Baxter SAS  
Tél: +33 1 34 61 50 50

**Hrvatska**

Baxter Healthcare d.o.o.  
Tel: +385 1 6610314

**Ireland**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Lietuva**

UAB „Baxter Lithuania“  
Tel: +37052527100

**Luxembourg/Luxemburg**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

**Magyarország**

Baxter Hungary Kft.  
Tel: +36 1 202 1980

**Malta**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Nederland**

Baxter B.V.  
Tel: +31 (0)30 2488 911  
utrecht\_reception@baxter.com

**Norge**

Baxter AS  
Tlf: +47 22 58 48 00

**Österreich**

Baxter Healthcare GmbH  
Tel: +43 1 71120 0  
austria\_office\_healthcare@baxter.com

**Polska**

Baxter Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 488 37 77

**Portugal**

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 925 25 00

**România**

BAXTER HEALTHCARE SRL  
Tel: +40 372 302 053

**Slovenija**

Baxter d.o.o.  
Tel: +386 1 420 16 80

**Ísland**

Baxter Medical AB  
Sími: +46 8 632 64 00

**Italia**

Baxter S.p.A.  
Tel: +390632491233

**Κύπρος**

Baxter Holding B.V.  
Τηλ: +31 (0)30 2488 911

**Latvija**

Baxter Latvia SIA  
Tel: +371 677 84784

**Slovenská republika**

Baxter Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 10 11 50

**Suomi/Finland**

Baxter Oy  
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

**Sverige**

Baxter Medical AB  
Tel: +46 (0)8 632 64 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

Baxter on ettevõtte Baxter International Inc. registreeritud kaubamärk.

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.