

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre yra 0,5 mg eribulino mesilato, kuris atitinka 0,44 mg eribulino.
Kiekviename 2 ml flakone yra 1,0 mg eribulino mesilato, kuris atitinka 0,88 mg eribulino.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Kiekviename 2 ml flakone yra 78,9 mg (0,1 ml) bevandenio etanolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas, praktiškai be matomų dalelių (pH: 6,5–8,5; osmolališkumas: 750–950 mOsm/kg).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Eribulin Baxter skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu ar metastaziniu krūties vėžiu, kuris progresavo po ne mažiau kaip vieno išplitusios ligos chemoterapijos kurso (žr. 5.1 skyrių). Prieš tai turėjo būti taikomas gydymas antraciklinu ir taksanu pagal adjuvantinio arba metastazinių vėžio formų gydymo schemą, išskyrus atvejus, kai pacientui toks gydymas nėra tinkamas.

Eribulin Baxter skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems nerezekutuota liposarkoma, kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas antraciklinu (išskyrus atvejus, kai toks gydymas nėra tinkamas), išplitusiai ar metastazinei ligai gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Eribulin Baxter turi paskirti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis tinkamo gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties. Vaistinį preparatą turi leisti tik tinkamos kvalifikacijos sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas

Rekomenduojama paruošto vartoti eribulino tirpalo dozė yra 1,23 mg/m², kuri turi būti suleidžiama į veną per 2–5 minutes kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienas.

Prašome atkreipti dėmesį

Rekomenduojama dozė nustatyta skaičiuojant pagal veikliosios medžiagos (eribulino) kiekį. Skaičiuojant individualią dozę pacientui, reikia remtis paruošto vartoti tirpalo, kuriame yra 0,44 mg/ml eribulino, stiprumu ir rekomenduojama 1,23 mg/m² doze. Toliau pateiktose dozės mažinimo rekomendacijose taip pat nurodoma eribulino dozė, kurią reikia skirti remiantis paruošto vartoti tirpalo stiprumu.

Pagrindiniuose tyrimuose, atitinkamuose leidiniuose ir kai kuriuose kituose regionuose, pvz., Jungtinėse Valstijose ir Šveicarijoje, rekomenduojama dozė paremta skaičiuojant pagal druskos (eribulino mesilato) formą.

Pacientams gali pasireikšti pykinimas arba vėmimas. Reikia apsvarstyti antiemetinės profilaktikos, įskaitant kortikosteroidus, galimybę.

Dozės leidimo atidėjimas gydymo laikotarpiu

Eribulin Baxter leidimą 1-ąją arba 8-ąją dieną reikia atidėti dėl bet kurios iš šių priežasčių:

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $< 1 \times 10^9/l$;
- trombocitų kiekis $< 75 \times 10^9/l$;
- 3-iojo arba 4-ojo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis.

Dozės mažinimas gydymo laikotarpiu

Dozės mažinimo rekomendacijos pakartotiniam gydymui pateiktos toliau esančioje lentelėje.

Dozės mažinimo rekomendacijos

Nepageidaujamos reakcijos po ankstesnio eribulino vartojimo	Rekomenduojama eribulino dozė
Hematologinės	
ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ ilgiau kaip 7 dienas	0,97 mg/m ²
ANS $< 1 \times 10^9/l$ neutropenija, komplikauta karščiavimo ar infekcijos	
Trombocitopenija, kai trombocitų $< 25 \times 10^9/l$	
Trombocitopenija, kai trombocitų $< 50 \times 10^9/l$, komplikauta hemoragijos ar reikalaujanti kraujo arba trombocitų transfuzijos	
Nehematologinės	
Bet kokios 3-iojo arba 4-ojo laipsnio reakcijos ankstesnio ciklo metu	
Bet kokių pirmiau nurodytų hematologinių arba nehematologinių nepageidaujamų reakcijų pasikartojimas	
Nepaisant dozės sumažinimo iki 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Nepaisant dozės sumažinimo iki 0,62 mg/m ²	Apsvarstyti vartojimo nutraukimo galimybę

Sumažinus eribulino dozę, vėl jos didinti negalima.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Metastazių sukeltas kepenų funkcijos sutrikimas

Rekomenduojama eribulino dozė pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A), yra 0,97 mg/m², suleidžiama į veną per 2–5 minutes 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis. Rekomenduojama eribulino dozė pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B), yra 0,62 mg/m², suleidžiama į veną per 2–5 minutes 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis. Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C) netirtas, bet manoma, kad šiems pacientams vartojant eribulino reikės labiau sumažinti dozę.

Cirozės sukeltas kepenų funkcijos sutrikimas

Ši pacientų grupė netirta. Pirmiau nurodytas dozes galima vartoti esant lengvam arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui, bet patartina atidžiai stebėti, nes dozes gali reikėti dar kartą koreguoti.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kai kuriems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), gali padidėti eribulino ekspozicija ir gali reikėti mažinti dozę. Visus pacientus, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, patartina gydyti atsargiai ir atidžiai stebėti vartojimo saugumą (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Specialiai koreguoti dozės, atsižvelgiant į paciento amžių, nerekomenduojama (žr. 4.8 skyrių).

Vaikų populiacija

Eribulinas nėra skirtas vaikams ir paaugliams krūties vėžio indikacijai.

Eribulinas nėra skirtas vaikų populiacijai minkštųjų audinių sarkomos indikacijai (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Eribulin Baxter skirtas leisti į veną. Dozę iki 100 ml galima skiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Dozės negalima skiesti 5 % gliukozės infuziniu tirpalu. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Prieš vartojant reikia užtikrinti gerą prieigą prie periferinių venų arba centrinio kateterio praeinamumą. Nėra duomenų, kad eribulino mesilatas sukeltų pūsles arba dirgintų. Ekstravazacijos atveju reikia taikyti simptominį gydymą. Informacija, aktuali dirbant su citotoksinais vaistiniais preparatais, pateikta 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Žindymas

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hematologija

Kaulų čiulpų slopinimas priklauso nuo dozės ir visų pirma pasireiškia kaip neutropenija (žr. 4.8 skyrių). Prieš kiekvieną eribulino dozę visiems pacientams reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą. Gydymą eribulinu reikia pradėti tik pacientams, kurių ANS vertės yra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų $> 100 \times 10^9/l$.

Karštinė neutropenija pasireiškė < 5 % eribulinu gydytų pacientų. Pacientai, kuriems pasireiškia karštinė neutropenija, sunki neutropenija arba trombocitopenija, turi būti gydomi pagal 4.2 skyriuje pateiktas rekomendacijas.

Pacientams, kurių alanino aminotransferazės (ALT) arba aspartato aminotransferazės (AST) vertės buvo > 3 kartus didesnės nei viršutinė normos riba (VNR), dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir karštinė neutropenija. Nors duomenų nėra daug, pacientams, kurių bilirubino vertė buvo > 1,5 x VNR, taip pat dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir karštinė neutropenija.

Nustatyti mirtini karštinės neutropenijos, neutropeninio sepsio, sepsio ir sepsinio šoko atvejai.

Sunkią neutropeniją galima gydyti gydytojo nuožiūra vartojant granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF) arba ekvivalentą, vadovaujantis atitinkamomis rekomendacijomis (žr. 5.1 skyrių).

Periferinė neuropatija

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia periferinės motorinės ir sensorinės neuropatijos požymių. Pasireiškus sunkiam periferiniam neurotoksiniam poveikiui, reikia atidėti dozės vartojimą arba sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, sergantys didesnio kaip 2-ojo laipsnio neuropatija. Tačiau pacientams, sergantiems 1-ojo arba 2-ojo laipsnio neuropatija, naujų simptomų pasireiškimo arba esamų pasunkėjimo tikimybė nebuvo didesnė nei pacientams, kuriems tyrimo pradžioje minėto sutrikimo nebuvo.

Pailgėjęs QT intervalas

Atliekant nekontroliuojamąjį atvirąjį EKG tyrimą, kuriame dalyvavo 26 pacientai, pailgėjęs QT intervalas nustatytas 8-ąją dieną, nepriklausomai nuo eribulino koncentracijos; 1-ąją dieną QT intervalas nebuvo pailgėjęs. EKG stebėjimas rekomenduojamas, jeigu gydymas pradedamas pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, bradiaritmijos arba kurie tuo pat metu vartoja QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų (įskaitant Ia ir III klasių preparatus nuo aritmijos) bei kuriems yra elektrolitų pusiausvyros sutrikimų. Prieš pradedant gydymą eribulinu, turi būti koreguota hipokalemija, hipokalcemija ar hipomagnezemija ir gydymo metu šie elektrolitai turi būti periodiškai tikrinami. Eribulino reikia vengti pacientams, kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas.

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 78,9 mg (0,1 ml) alkoholio (etanolio). Toks 2 ml esantis alkoholio kiekis atitinka 2 ml alaus ar mažiau kaip 1 ml vyno. Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio.

Kiekviename šio vaistinio preparato 2 ml flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Eribulinas daugiausia (iki 70 %) pašalinamas per tulžį. Šiame procese dalyvaujantis pernašos baltymas nėra žinomas. Eribulinas nėra atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. „breast cancer resistance protein“, BCRP), organinių anijonų (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), su dauginiu atsparumu vaistams susijusio baltymo (MRP2, MRP4) ir tulžies druskų pernašos siurblio (angl. „bile salt export pump“, BSEP) nešiklių substratas.

Tarpusavio sąveika su CYP3A4 inhibitoriais ir induktoriais nėra tikėtina. CYP3A4 ir P glikoproteino (Pgp) inhibitorius ketokonazolas ir CYP3A4 induktorius rifampicinas poveikio eribulino ekspozicijai (AUC ir C_{max}) neturėjo.

Eribulino poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

„In vitro“ duomenys rodo, kad eribulinas yra nestiprus svarbaus vaistinius preparatus metabolizuojančio fermento CYP3A4 inhibitorius. „In vivo“ duomenų nėra. Rekomenduojama vartoti vaistinių preparatų atsargiai ir stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai, jei kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurių siauras terapinis langas ir kurių pagrindinis eliminacijos būdas yra CYP3A4 medijuojamas metabolizmas (pvz., alfentanilis, ciklosporinas, ergotaminas, fentanilis, pimozidas, chinidinas, sirolimuzas, takrolimuzas).

Eribulinas neslopina CYP fermentų CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 arba 2E1 esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms.

Vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis eribulinas neslopino BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ir OATP1B3 nešiklių medijuojamo aktyvumo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie eribulino vartojimą nėštumo metu nėra. Žiurkėms eribulinas sukelia toksinį poveikį embrionui ir vaisiui bei teratogeninį poveikį. Eribulin Baxter nėštumo metu neturi būti vartojamas, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus ir gerai apsvarsčius motinos poreikius ir riziką vaisiui.

Vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastoti, kol jos vartoja Eribulin Baxter, ir jos turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Eribulin Baxter metu ir 7 mėnesius po gydymo.

Vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, patariama partnerės neapvaisinti, kol jie vartoja Eribulin Baxter, ir jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Eribulin Baxter metu ir 4 mėnesius po gydymo.

Žindymas

Nežinoma, ar eribulino ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų ar gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti, todėl Eribulin Baxter negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Pastebėtas toksinis poveikis žiurkių ir šunų sėklidėms (žr. 5.3 skyrių). Pacientai vyrai turi pasitarti dėl spermos konservavimo prieš gydymą, nes dėl gydymo Eribulin Baxter gali atsirasti negrįžtamas nevaisingumas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Eribulin Baxter gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, pvz., nuovargį ir svaigulį, kurios gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei jie jaučia nuovargį arba svaigulį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su Eribulin Baxter, yra kaulų čiulpų slopinimas, pasireiškiantis neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija su susijusiomis infekcijomis. Taip pat nustatyta naujai atsiradusi arba pasunkėjusi anksčiau buvusi periferinė neuropatija. Vienas iš nepageidaujamo poveikio reiškinių yra toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, vidurių užkietėjimu, stomatitu ir kt. Kitas nepageidaujamas poveikis buvo nuovargis, alopecija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, sepsis, skeleto bei raumenų skausmo sindromas ir kt.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jei nenurodyta kitaip, toliau lentelėje nurodytas krūties vėžiu ir minkštųjų audinių sarkoma sergantiems pacientams, vartojusiems rekomenduojamą dozę 2 fazės ir 3 fazės tyrimų metu, pastebėtų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis.

Dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir labai retas ($< 1/10\,000$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Faktinis bendras dažnis ir 3-iojo arba 4-ojo laipsnio reakcijų dažnis nurodytas, kai pasireiškė 3-iojo arba 4-ojo laipsnio reakcijos.

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių)			
	Labai dažnas (dažnio %)	Dažnas (dažnio %)	Nedažnas (dažnio %)	Retas arba dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Šlapimo takų infekcija (8,5 %) (3 / 4 l.: 0,7 %) Pneumonija (1,6 %) (3 / 4 l.: 1,0 %) Burnos kandidozė Burnos pūslelinė Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Nazofaringitas Rinitas Juosiančioji pūslelinė	Sepsis (0,5 %) (3 / 4 l.: 0,5 %) ^a Neutropeninis sepsis (0,2 %) (3 / 4 l.: 0,2 %) ^a Sepsinis šokas (0,2 %) (3 / 4 l.: 0,2 %) ^a	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (53,6 %) (3 / 4 l.: 46,0 %) Leukopenija (27,9 %) (3 / 4 l.: 17,0 %) Anemija (21,8 %) (3 / 4 l.: 3,0 %)	Limfopenija (5,7 %) (3 / 4 l.: 2,1 %) Karštinė neutropenija (4,5 %) (3 / 4 l.: 4,4 %) ^a Trombocitopenija (4,2 %) (3 / 4 l.: 0,7 %)		*Diseminuota intravaskulinė koaguliacija ^b
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas (22,5 %) (3 / 4 l.: 0,7 %) ^d	Hipokalemija (6,8 %) (3 / 4 l.: 2,0 %) Hipomagnezemia (2,8 %) (3 / 4 l.: 0,3 %) Dehidratacija (2,8 %) (3 / 4 l.: 0,5 %) ^d Hiperglikemija Hipofosfatemija Hipokalcemija		
Psichikos sutrikimai		Nemiga Depresija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė neuropatija ^c (35,9 %) (3 / 4 l.: 7,3 %) Galvos skausmas (17,5 %) (3 / 4 l.: 0,7 %)	Disgeuzija Svaigulys (9,0 %) (3 / 4 l.: 0,4 %) ^d Hipestezija Letargija Neurotoksinis poveikis		
Akių sutrikimai		Padidėjęs ašarojimas (5,8 %) (3 / 4 l.: 0,1 %) ^d Konjunktyvitas		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos sukimas Ūžesys (tinitas)		
Širdies sutrikimai		Tachikardija		
Kraujagyslių sutrikimai		Karščio pylimas Plaučių embolija (1,3 %) (3 / 4 l.: 1,1 %) ^a	Giliųjų venų trombozė	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispėja (15,2 %) ^a (3 / 4 l.: 3,5 %) ^a Kosulys (15,0 %) (3 / 4 l.: 0,5 %) ^d	Burnos ir ryklės skausmas Kraujavimas iš nosies Rinorėja	Intersticinė plaučių liga (0,2 %) (3 / 4 l.: 0,1 %)	

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių)			
	Labai dažnas (dažnio %)	Dažnas (dažnio %)	Nedažnas (dažnio %)	Retas arba dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (35,7 %) (3 / 4 l.: 1,1 %) ^d Vidurių užkietėjimas (22,3 %) (3 / 4 l.: 0,7 %) ^d Viduriavimas (18,7 %) (3 / 4 l.: 0,8 %) Vėmimas (18,1 %) (3 / 4 l.: 1,0 %)	Pilvo skausmas; stomatitas (11,1 %) (3 / 4 l.: 1,0 %) ^d Sausa burna Dispepsija (6,5 %) (3 / 4 l.: 0,3 %) ^d Gastroezofaginio reflukso liga Pilvo pūtimas	Burnos išopėjimas Pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (7,7 %) (3 / 4 l.: 1,4 %) ^d Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (7,6 %) (3 / 4 l.: 1,9 %) ^d Padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas (1,7 %) (3 / 4 l.: 0,9 %) ^d Hiperbilirubinemija (1,4 %) (3 / 4 l.: 0,4 %)	Toksinis poveikis kepenims (0,8 %) (3 / 4 l.: 0,6 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	Išbėrimas (4,9 %) (3 / 4 l.: 0,1 %) Niežėjimas (3,9 %) (3 / 4 l.: 0,1 %) ^d Nagų sutrikimas Naktinis prakaitavimas Odos sausumas Eritema Hiperhidrozė Delnų ir padų eritrodizestezija (1,0 %) (3 / 4 l.: 0,1 %) ^d	Angioneurozinė edema	**Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas / toksinė epidermio nekrolizė^b
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija ir mialgija (20,4 %) (3 / 4 l.: 1,0 %) Nugaros skausmas (12,8 %) (3 / 4 l.: 1,5 %) Galūnių skausmas (10,0 %) (3 / 4 l.: 0,7 %) ^d	Kaulų skausmas (6,7 %) (3 / 4 l.: 1,2 %) Raumenų spazmai (5,3 %) (3 / 4 l.: 0,1 %) ^d Skeleto ir raumenų skausmas Krūtinės skeleto ir raumenų skausmas Raumenų silpnumas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija	Hematurija Proteinurija Inkstų nepakankamumas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis / astenija (53,2 %) (3 / 4 l.: 7,7 %) Pireksija (21,8 %) (3 / 4 l.: 0,7 %)	Gleivinės uždegimas (6,4 %) (3 / 4 l.: 0,9 %) ^d Periferinė edema Skausmas Šaltkrėtis Krūtinės skausmas Į gripą panašus susirgimas		

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių)			
	Labai dažnas (dažnio %)	Dažnas (dažnio %)	Nedažnas (dažnio %)	Retas arba dažnis nežinomas
Tyrimai	Sumažėjęs svoris (11,4 %) (3 / 4 l.: 0,4 %) ^d			

^a Įskaitant 5-ojo laipsnio reiškinius.

^b Remiantis savanoriškais pranešimais.

^c Įskaitant teiktinuosius terminus: periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, polineuropatija, parestzija, periferinė sensorinė neuropatija, periferinė sensomotorinė neuropatija ir demielinizuojanti polineuropatija.

^d 4-ojo laipsnio reiškinių nebuvo.

* Retas

** Dažnis nežinomas

Apskritai saugumo duomenys krūties vėžiu ir minkštųjų audinių sarkoma sergančių pacientų populiacijose buvo panašūs.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Neutropenija

Pastebėta neutropenija buvo grįžtama ir nebuvo kumuliacinė; žemiausia riba buvo pasiekta vidutiniškai po 13 dienų, vidutinis išgijimo nuo sunkios neutropenijos ($< 0,5 \times 10^9/l$) laikas buvo 8 dienos.

Neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$, trukęs ilgiau kaip 7 dienas, EMBRACE tyrimo metu nustatytas 13 % eribulinu gydytų pacientų, sergančių krūties vėžiu.

Neutropenija, kaip dėl gydymo atsiradęs nepageidaujamas reiškinys (angl. „Treatment Emergent Adverse Event“, TEAE), nustatyta 151 iš 404 (37,4 %, visų laipsnių) sarkoma sergančių populiacijoje, palyginti su 902 iš 1 559 (57,9 %, visų laipsnių) krūties vėžiu sergančių populiacijoje. Bendras grupinių TEAE ir neutrofilų nenormalių laboratorinių tyrimų rezultatų dažnis buvo atitinkamai 307 iš 404 (76,0 %) ir 1 314 iš 1 559 (84,3%). Gydymo trukmės mediana buvo 12,0 savaitės sarkoma sergantiems pacientams ir 15,9 savaitės krūties vėžiu sergantiems pacientams.

Nustatyti mirtini karštinės neutropenijos, neutropeninio sepsio, sepsio ir sepsinio šoko atvejai. Tarp 1 963 krūties vėžiu ir minkštųjų audinių sarkoma sergančių pacientų, klinikinių tyrimų metu vartojusių rekomenduojamą eribulino dozę, buvo po vieną mirtiną neutropeninio sepsio (0,1 %) ir karštinės neutropenijos (0,1 %) atvejį. Taip pat nustatyti 3 mirtini sepsio atvejai (0,2 %) ir vienas sepsinio šoko atvejis (0,1 %).

Sunkią neutropeniją galima gydyti gydytojo nuožiūra vartojant G-KSF arba ekvivalentą, vadovaujantis atitinkamomis rekomendacijomis. Dviejų 3 fazės krūties vėžio tyrimų (atitinkamai 305 ir 301 tyrimai) metu 18 % ir 13 % eribulinu gydytų pacientų buvo skiriamas G-KSF. 3 fazės sarkomos tyrime (309 tyrimas) 26 % eribulinu gydytų pacientų vartojo G-KSF.

Dėl neutropenijos vartojimas buvo nutrauktas < 1 % eribuliną vartojusių pacientų.

Diseminuota intravaskulinė koaguliacija

Nustatyti diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos atvejai, dažniausiai susiję su neutropenija ir (arba) sepsi.

Periferinė neuropatija

1 559 krūties vėžiu sergantiems pacientams dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo nutraukti gydymą eribulinu, buvo periferinė neuropatija (3,4 %). Laiko iki 2-ojo laipsnio periferinės neuropatijos mediana buvo 12,6 savaitės (po 4 ciklų). 2 iš 404 sarkoma sergančių pacientų nutraukė gydymą eribulinu dėl periferinės neuropatijos. Laiko iki 2-ojo laipsnio periferinės neuropatijos mediana buvo 18,4 savaitės.

3-iojo arba 4-ojo laipsnio periferinė neuropatija pasireiškė 7,4 % krūties vėžiu sergančių pacientų ir 3,5 % sarkoma sergančių pacientų. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems anksčiau buvo neuropatija, naujų simptomų pasireiškimo arba esamų pasunkėjimo tikimybė buvo panaši kaip ir pacientams, kuriems tyrimo pradžioje šio sutrikimo nebuvo. Krūties vėžiu sergantiems pacientams,

kuriems gydymo pradžioje buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio periferinė neuropatija, dėl gydymo atsiradusios 3-iojo laipsnio periferinės neuropatijos pasireiškimo dažnis buvo 14 %.

Toksinis poveikis kepenims

Kai kuriems pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą eribulinu kepenų fermentų aktyvumas buvo normalus / nenormalus, pradėjus gydymą eribulinu nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. Toks padidėjęs aktyvumas daugumai pacientų pasireiškė gydymo pradžioje, 1–2 ciklų metu, ir nors manoma, kad daugumai pacientų tai gali būti kepenų prisitaikymo prie gydymo eribulinu reiškinys, o ne reikšmingo toksinio poveikio kepenims požymis, taip pat nustatytas toksinis poveikis kepenims.

Tam tikros pacientų grupės

Senyvi pacientai

Iš 1 559 krūties vėžiu sergančių ir rekomenduojama eribulino doze gydytų pacientų, 283 pacientai (18,2 %) buvo ≥ 65 metų amžiaus. 404 sarkoma sergančių pacientų populiacijoje 90 eribulinu gydomų pacientų (22,3 %) buvo ≥ 65 metų. Senyvių pacientų (≥ 65 metų amžiaus) eribulino saugumo profilis buvo panašus į < 65 metų amžiaus pacientų, išskyrus asteniją / nuovargį, kurie su amžiumi turėjo tendenciją didėti. Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių ALT arba AST vertės buvo $> 3 \times \text{VNR}$, dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir karštinė neutropenija. Nors duomenų nėra daug, pacientams, kurių bilirubino vertė buvo $> 1,5 \times \text{VNR}$, taip pat dažniau pasireiškė 4-ojo laipsnio neutropenija ir karštinė neutropenija (taip pat žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Trys atvirieji tyrimai – 113, 213 ir 223 tyrimai – buvo atlikti su vaikais, kurie sirgo atspariais arba pasikartojančiais solidiniais navikais ir limfomomis, išskyrus centrinės nervų sistemos (CNS) navikus (žr. 5.1 skyrių).

Monoterapijos eribulinu saugumas buvo įvertintas 43 vaikams, kurie vartojo iki $1,58 \text{ mg/m}^2$ 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis (113 ir 223 tyrimai). Eribulino derinio su irinotekanu saugumas taip pat buvo įvertintas 40 vaikų, vartojusių $1,23 \text{ mg/m}^2$ eribulino 1-ąją ir 8-ąją dienomis ir 20 arba 40 mg/m^2 irinotekano nuo 1-osios iki 5-osios 21 dienos ciklo dienos, arba 100 ar 125 mg/m^2 nuo 1-osios iki 8-osios 21 dienos ciklo dienos (213 tyrimas).

113 tyrime (1 fazė) dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo leukocitų skaičiaus sumažėjimas, limfocitų skaičiaus sumažėjimas, anemija ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas.

213 tyrime (1/2 fazė) dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo neutropenija (1 fazė) ir viduriavimas bei neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (2 fazė).

223 tyrime (2 fazė) dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo neutrofilų skaičiaus sumažėjimas, anemija ir leukocitų skaičiaus sumažėjimas.

Eribulino, kaip monoterapijos arba kartu su irinotekano hidrochloridu, saugumo profilis šioje vaikų populiacijoje atitiko žinomą bet kurio iš šių tiriamųjų vaistinių preparatų saugumo profilį suaugusiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienu perdozavimo atveju pacientui netyčia buvo suleista 7,6 mg eribulino (maždaug 4 kartus daugiau už numatytą dozę), todėl 3-iąją dieną pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija (3-iojo laipsnio), o 7-ąją dieną – neutropenija (3-iojo laipsnio). Abi nepageidaujamos reakcijos praėjo taikant palaikomąjį gydymą.

Priešnuodžio eribulino perdozavimui gydyti nėra žinoma. Perdozavimo atveju pacientą reikia atidžiai stebėti. Perdozavimo gydymas turi apimti palaikomasias medicinines intervencijas esamoms klinikinėms apraiškoms šalinti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti priešnavikiniai preparatai, ATC kodas – L01XX41.

Eribulino mesilatas yra mikrovamzdelių dinamikos inhibitorius, priklausantis priešnavikinių preparatų halichondrinų klasei. Tai yra supaprastintos struktūros sintetinis halichondrino B – natūralaus produkto, išskirto iš jūrų pnties *Halichondria okada*, analogas.

Eribulinas slopina mikrovamzdelių augimo fazę neveikdamas trumpėjimo fazės ir izoliuoja tubuliną į neproduktyvius agregatus. Eribulinas veikia per tubulinu pagrįstą antimitotinį mechanizmą, sukeliantį G₂/M ląstelių ciklo blokavimą, mitozės verpsčių pažeidimą ir, galiausiai, apoptozinę ląstelių žūtį po ilgalaikio ir negrįžtamo mitozės blokavimo.

Klinikinis veiksmingumas

Krūties vėžys

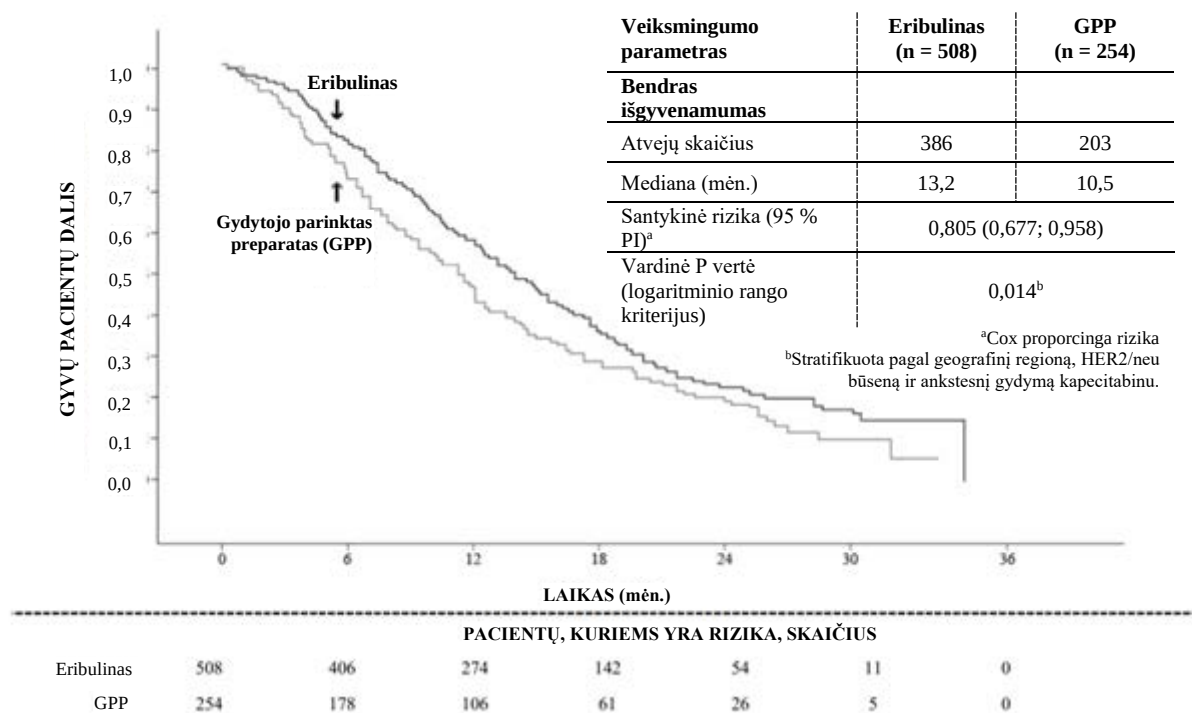
Eribulin Baxter veiksmingumą gydant krūties vėžį visų pirma patvirtina du atsitiktinių imčių 3 fazės lyginamieji tyrimai.

Pagrindiniame 3 fazės EMBRACE tyrime (305 tyrimas) dalyvavo 762 pacientai, kuriems pasireiškė vietoje pasikartojantis arba metastazinis krūties vėžys ir kuriems anksčiau buvo skirti ne mažiau kaip du ir ne daugiau kaip penki chemoterapijos kursai, įskaitant antracikliną ir taksaną (jei jie nekontraindikuojami). Per 6 mėnesius nuo paskutinio chemoterapijos kurso pacientų liga turėjo būti progresavusi. Pacientų HER2 būseną buvo: 16,1 % teigiama, 74,2 % neigiama ir 9,7 % nežinoma, o 18,9 % pacientų – trigubai neigiama. Atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 pacientai buvo atrinkti vartoti eribuliną arba gydytojo parinktą preparatą (GPP), kurį sudarė 97 % chemoterapija (26 % – vinorelbino, 18 % – gemcitabino, 18 % – kapecitabino, 16 % taksano, 9 % antraciklino, 10 % – kita chemoterapija) arba 3 % – hormoninis gydymas.

Tyrimas atitiko pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus – bendro išgyvenamumo (BI) rezultatas buvo statistiškai geresnis eribulino nei GPP grupėje 55 % atvejų.

Šį rezultatą patvirtino atnaujinta bendro išgyvenamumo analizė, atlikta 77 % atvejų.

305 tyrimas: atnaujinti bendro išgyvenamumo duomenys (planuojama gydyti [ITT] populiacija)



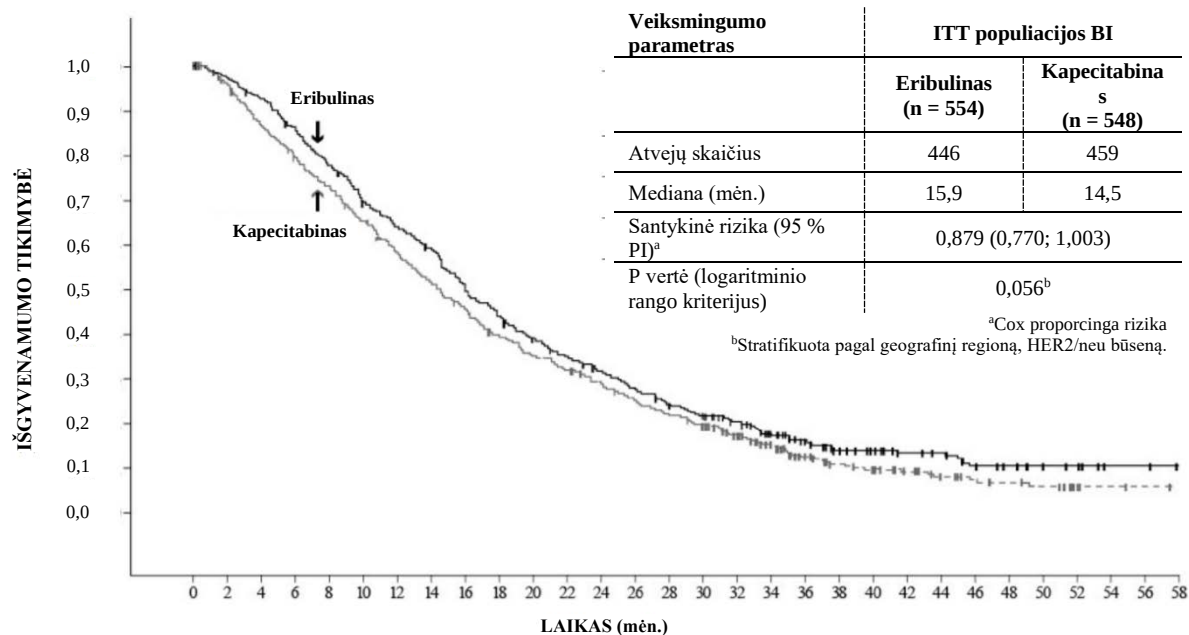
Pagal nepriklausomą vertinimą išgyvenamumo ligai neprogresuojant (ILN) mediana vartojant eribuliną buvo 3,7 mėnesio, palyginti su 2,2 mėnesio GPP atšakoje (SR 0,865; 95 % PI: 0,714; 1,048; $p = 0,137$). Tarp pacientų, kurių atsakas galėjo būti vertinamas, objektyvus atsako rodiklis pagal RECIST kriterijus buvo 12,2 % (95 % PI: 9,4 %, 15,5 %) eribulino atšakoje pagal nepriklausomą vertinimą, palyginti su 4,7 % (95 % PI: 2,3 %, 8,4 %) GPP atšakoje.

Teigiamas poveikis BI pastebėtas taksanams atsparių ir neatsparių pacientų grupėse. Atnaujintais BI duomenimis, eribulino SR, palyginti su GPP, buvo 0,90 (95 % PI: 0,71; 1,14) eribulino naudai taksanams atsparių pacientų grupėje ir 0,73 (95 % PI: 0,56; 0,96) taksanams neatsparių pacientų grupėje.

Teigiamas poveikis BI pastebėtas kapecitabinu anksčiau negydytų ir kapecitabinu anksčiau gydytų pacientų grupėse. Pagal atnaujintus BI analizės duomenis, eribulino grupės išgyvenamumas buvo didesnis, palyginti su GPP, kapecitabinu anksčiau gydytų pacientų grupėje, kurioje SR buvo 0,787 (95 % PI: 0,645; 0,961), ir kapecitabinu anksčiau negydytų pacientų grupėje, kurioje SR buvo 0,865 (95 % PI: 0,606; 1,233).

Antrasis ankstesnės linijos metastazinio krūties vėžio 3 fazės 301 tyrimas buvo atvirasis, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai ($n = 1\,102$), sergantys lokaliai išplitusiu ar metastaziniu krūties vėžiu, siekiant ištirti eribulino monoterapijos veiksmingumą, palyginti su kapecitabino monoterapija, vertinant BI ir ILN kaip gretutinės pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus. Pacientams anksčiau taikyti ne daugiau kaip trys ankstesnės chemoterapijos kursai, įskaitant gydymą antraciklinu ir taksanu, bei ne daugiau kaip du kursai išplitusiai ligai gydyti, iš kurių atitinkamai 20,0 %, 52,0 % arba 27,2 % anksčiau taikyti 0, 1 arba 2 chemoterapijos kursai metastaziniui krūties vėžiui gydyti. Pacientų HER2 būseną buvo: 15,3 % teigiama, 68,5 % neigiama ir 16,2 % nežinoma, o 25,8 % pacientų – trigubai neigiama.

301 tyrimas: bendras išgyvenamumas (ITT populiacija)



PACIENTŲ, KURIEMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS

Eribulinas	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
Kapecitabinas	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

Pagal nepriklausomą vertinimą išgyvenamumas ligai neprogresuojant vartojant eribuliną ir kapecitabiną buvo panašus, mediana buvo atitinkamai 4,1 mėnesio, palyginti su 4,2 mėnesio (SR 1,08; [95 % PI: 0,932; 1,250]). Pagal nepriklausomą vertinimą objektyvus atsako rodiklis vartojant eribuliną ir kapecitabiną taip pat buvo panašus – 11,0 % (95 % PI: 8,5; 13,9) eribulino grupėje ir 11,5 % (95 % PI: 8,9; 14,5) kapecitabino grupėje.

305 ir 301 tyrimų metu bendras išgyvenamumas pacientams, kurių HER2 būseną yra neigiama ir HER2 būseną yra teigiama, eribulino ir kontrolinėje grupėse parodytas toliau.

Veiksmingumo parametras	305 tyrimas: atnaujinti bendro išgyvenamumo duomenys (ITT populiacija)			
	HER2 būseną neigiama		HER2 būseną teigiama	
	Eribulinas (n = 373)	GPP (n = 192)	Eribulinas (n = 83)	GPP (n = 40)
Atvejų skaičius	285	151	66	37
Mediana (mėn.)	13,4	10,5	11,8	8,9
Santykinė rizika (95 % PI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
P vertė (logaritminio rango kriterijus)	0,106		0,015	

Veiksmingumo parametras	301 tyrimas: bendras išgyvenamumas (ITT populiacija)			
	HER2 būseną neigiama		HER2 būseną teigiama	
	Eribulinas (n = 375)	Kapecitabinas (n = 380)	Eribulinas (n = 86)	Kapecitabinas (n = 83)
Atvejų skaičius	296	316	73	73
Mediana (mėn.)	15,9	13,5	14,3	17,1
Santykinė rizika (95 % PI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
P vertė (logaritminio rango kriterijus)	0,030		0,837	

Pastaba: tuo pat metu taikomas anti-HER2 gydymas į 305 ir 301 tyrimus nebuvo įtrauktas.

Liposarkoma

Eribulino veiksmingumą gydant liposarkomą patvirtina pagrindinis 3 fazės sarkomos tyrimas (309 tyrimas). Šiame tyrime dalyvavo pacientai (n = 452), kuriems pasireiškė vietoje pasikartojanti, neoperuotina ir (arba) metastazinė vieno iš dviejų potipių minkštųjų audinių sarkoma – lejomiosarkoma arba liposarkoma. Pacientams anksčiau buvo skirti ne mažiau kaip du chemoterapijos kursai, vienas iš kurių turėjo būti antraciklino (jei jis nekontraindikuojamas) kursas.

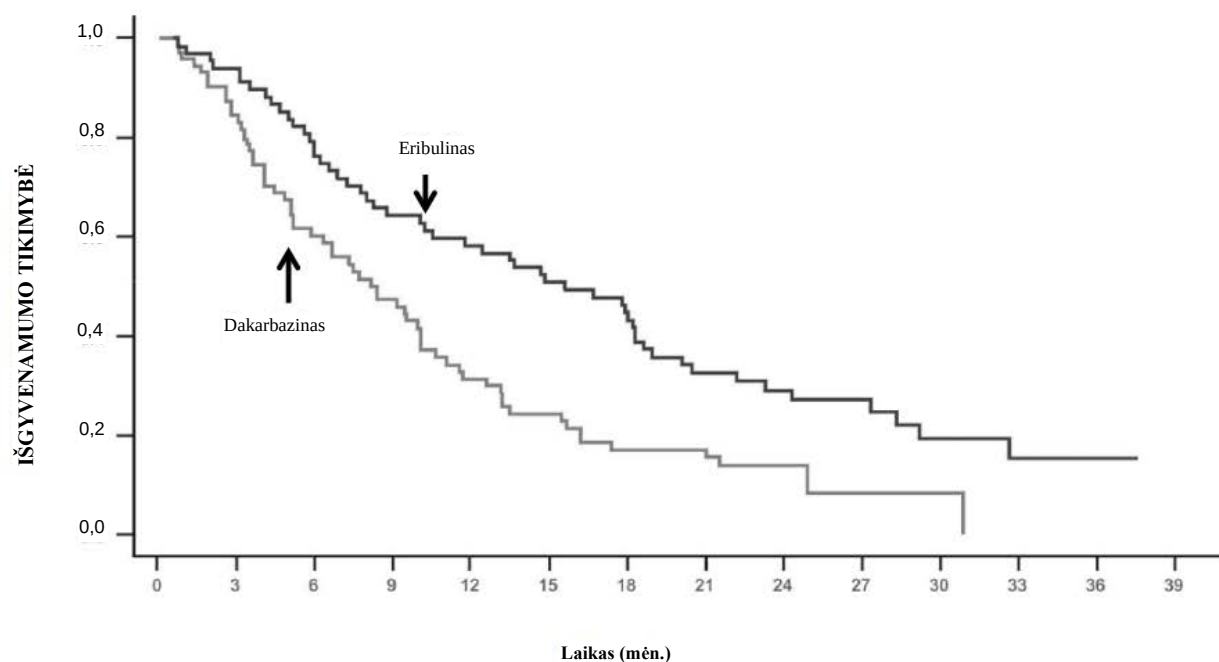
Per 6 mėnesius nuo paskutinio chemoterapijos kurso pacientų liga turėjo būti progresavusi. Atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 pacientai buvo atrinkti vartoti 1,23 mg/m² eribulino 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis arba 850 mg/m², 1 000 mg/m² ar 1 200 mg/m² dakarbazino (dozę nustatydavo tyrėjas prieš atranką atsitiktinių imčių būdu) kas 21 dieną.

309 tyrimo metu pacientams, atsitiktinių imčių būdu priskirtiems eribulino grupei, nustatytas statistiškai reikšmingas BI pagerėjimas, palyginti su kontroline grupe. Tai reiškė BI medianos padidėjimą 2 mėnesiais (13,5 mėnesio eribulino gydomiems pacientams, palyginti su 11,5 mėnesio dakarbazinu gydomiems pacientams). Reikšmingo išgyvenamumo ligai neprogresuojant arba bendro atsako dažnio skirtumo tarp bendros populiacijos gydymo grupių nenustatyta.

Remiantis iš anksto planuotomis pogrupių BI ir ILN analizėmis, gydymo eribulino poveikis nustatytas tik liposarkoma (309 tyrimo metu 45 % dediferencijuota, 37 % miksoidine / apvaliųjų ląstelių ir 18 % pleomorfine liposarkoma) sergantiems pacientams. Eribulino ir dakarbazino veiksmingumo skirtumo išplitusia ar metastazine lejomiosarkoma sergantiems pacientams nenustatyta.

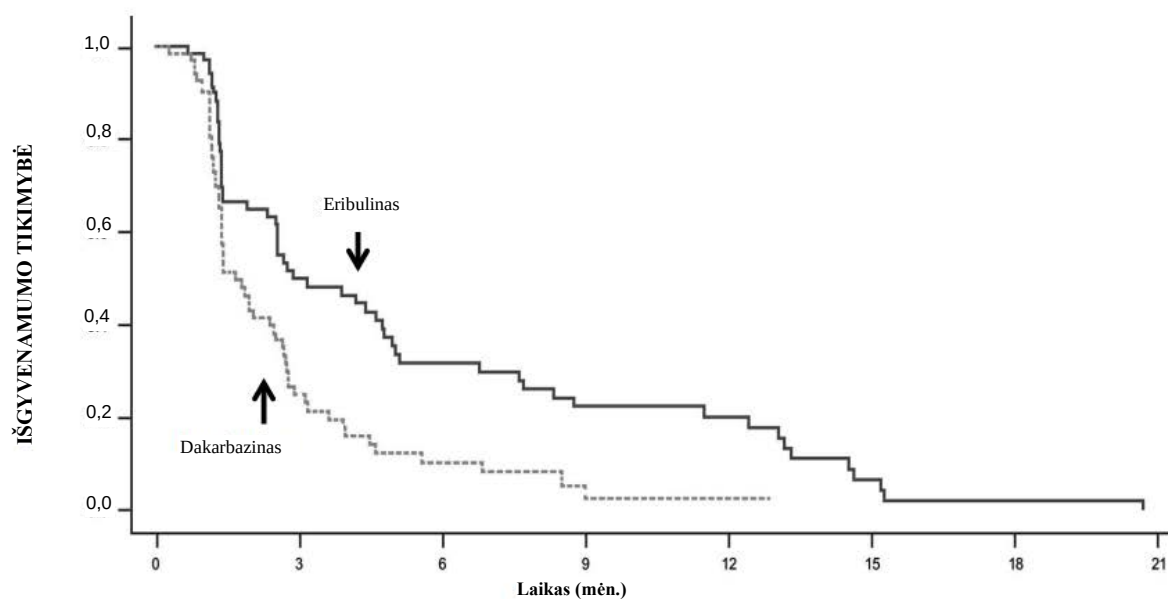
	309 tyrimas Liposarkomos pogrupis		309 tyrimas Lejomiosarkomos pogrupis		309 tyrimas ITT populiacija	
	Eribulinas (n = 71)	Dakarbazinas (n = 72)	Eribulinas (n = 157)	Dakarbazinas (n = 152)	Eribulinas (n = 228)	Dakarbazinas (n = 224)
Bendras išgyvenamumas						
Atvejų skaičius	52	63	124	118	176	181
Mediana (mėn.)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Santykinė rizika (95 % PI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Vardinė p vertė	0,0006		0,5730		0,0169	
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant						
Atvejų skaičius	57	59	140	129	197	188
Mediana (mėn.)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Santykinė rizika (95 % PI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Vardinė p vertė	0,0015		0,5848		0,2287	

309 tyrimas – bendras išgyvenamumas liposarkomos pogrupyje



	PACIENTŲ, KURIEMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS													
Eribulinas	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dakarbazinas	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

309 tyrimas – išgyvenamumas ligai neprogresuojant liposarkomos pogrupyje



	PACIENTŲ, KURIEMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS							
Eribulinas	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazinas	72	15	5	2	1	0	0	0

Vaikų populiacija

Krūties vėžys

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti eribulino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Minkštųjų audinių sarkoma

Eribulino veiksmingumas buvo įvertintas, bet nenustatytas trijuose atviruosiuose tyrimuose.

113 tyrimas buvo 1 fazės atvirasis, daugiacentris, dozės nustatymo tyrimas, kurio metu buvo vertinamas eribulinas vaikams, kurie sirgo atspariais arba pasikartojančiais solidiniais navikais ir limfomomis, išskyrus CNS navikus. Iš viso buvo įtraukti ir gydyti 22 vaikai (amžiaus intervalas 3–17 metų). Pacientams buvo skiriamas eribulinas į veną 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis trimis dozėmis (0,97, 1,23 ir 1,58 mg/m²). Didžiausia toleruojama eribulino dozė (MTD) / rekomenduojama 2 fazės dozė (RP2D) buvo nustatyta kaip 1,23 mg/m² 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis.

223 tyrimas buvo 2 fazės atvirasis, daugiacentris tyrimas, kurio metu buvo įvertinti eribulino saugumas ir preliminarus aktyvumas vaikams, sergantiems refrakterine ar pasikartojančia rabdomiosarkoma (angl. „refractory or recurrent rhabdomyosarcoma“, RMS), ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma (angl. „non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma“, NRSTS) arba Ewingo sarkoma (angl. „Ewing sarcoma“, EWS). Dvidešimt vienas vaikas (amžiaus intervalas 2–17 metų) buvo įtrauktas ir buvo gydomas 1,23 mg/m² eribulino doze į veną 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis (RP2D iš 113 tyrimo). Nė vienas pacientas nepasiekė patvirtinto dalinio atsako (angl. „partial response“, PR) arba visiško atsako (angl. „complete response“, CR).

213 tyrimas buvo 1/2 fazės atvirasis, daugiacentris tyrimas, skirtas eribulino ir irinotekano hidrochlorido derinio saugumui ir veiksmingumui įvertinti vaikams, sergantiems recidyvuojančiais ir (arba) atspariais solidiniais navikais ir limfomomis, išskyrus CNS navikus (1 fazė), ir kombinuoto gydymo veiksmingumui įvertinti vaikams, sergantiems recidyvuojančia ir (arba) atsparia RMS, NRSTS ir EWS (2 fazė). Iš viso šiame tyrime buvo įtraukta ir gydoma 40 vaikų. 1 fazėje buvo įtraukta ir gydoma 13 vaikų (amžiaus intervalas 4–17 metų); RP2D buvo nustatyta kaip 1,23 mg/m² eribulino 1-ąją ir 8-ąją dienomis su 40 mg/m² irinotekano hidrochlorido nuo 1-osios iki 5-osios 21 dienos ciklo dienos. 2 fazėje 27 vaikai (amžiaus intervalas 4–17 metų) buvo įtraukti ir gydyti RP2D. Trims pacientams patvirtintas PR (1 pacientas kiekvienoje RMS, NRSTS ir EWS histologijos grupėje). Objektivaus atsako dažnis (angl. „objective response rate“, ORR) buvo 11,1 %.

Trijų pediatriinių tyrimų metu naujų saugumo signalų nepastebėta (žr. 4.8 skyrių); tačiau dėl mažos pacientų populiacijos negalima daryti tvirtų išvadų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Eribulino farmakokinetikai būdinga greito pasiskirstymo fazė, po kurios būna lėto pašalinimo iš organizmo fazė; vidutinė galutinės pusinės eliminacijos trukmė yra apie 40 val. Vaistiniam preparatui būdingas didelis pasiskirstymo tūris (vidutiniškai nuo 43 iki 114 l/m²).

Eribulinas silpnai jungiasi su plazmos baltymais. Eribulino jungimasis su plazmos baltymais (100–1 000 ng/ml) žmogaus plazmoje sudarė 49–65 %.

Biotransformacija

Suleidus pacientams ¹⁴C-eribulino, nepakitęs eribulinas buvo pagrindinė plazmoje cirkuliuojanti medžiaga. Metabolitų koncentracija sudarė < 0,6 % pirminio junginio; tai patvirtina, kad pagrindinių eribulino metabolitų žmogaus organizme nėra.

Eliminacija

Eribulinui būdingas mažas klirensas (vidutiniškai nuo 1,16 iki 2,42 l/h/m²). Leidus preparatą kas savaitę, reikšmingo eribulino kaupimosi nenustatyta. Farmakokinetinės savybės nepriklauso nuo dozės arba laiko, vartojant eribulino dozę, atitinkančią 0,22–3,53 mg/m² dozių intervalą.

Didžioji dalis eribulino pašalinama per tulžį. Šalinime dalyvaujantis pernašos baltymas kol kas nėra žinomas. Iki klinikiniai „in vitro“ tyrimai rodo, kad eribuliną perneša Pgp. Tačiau nustatyta, kad vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis eribulinas nėra Pgp inhibitorius „in vitro“. Taip pat „in vivo“ kartu skiriamas Pgp inhibitorius ketokonazolas neveikia eribulino ekspozicijos (AUC ir C_{max}). „In vitro“ tyrimai taip pat parodė, kad eribulinas nėra OCT1 substratas.

Suleidus pacientams ¹⁴C-eribulino, maždaug 82 % dozės buvo pašalinta su išmatomis ir 9 % su šlapimu; tai rodo, kad šalinimas per inkstus nėra reikšmingas eribulino šalinimo kelias.

Nepakitęs eribulinas sudarė didžiąją dalį bendrojo radioaktyvumo išmatose ir šlapime.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimo metu vertinta eribulino farmakokinetika pacientų, kuriems buvo kepenų metastazių sukeltas lengvas (Child-Pugh A; n = 7) ar vidutinio sunkumo (Child-Pugh B; n = 4) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme. Palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija buvo normali (n = 6), pacientams, kuriems buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, eribulino ekspozicija padidėjo atitinkamai 1,8 karto ir 3 kartus. Leidžiant 0,97 mg/m² Eribulin Baxter dozę pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, ir 0,62 mg/m² pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ekspozicija buvo šiek tiek didesnė nei suleidus 1,23 mg/m² dozę pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali. Eribulin Baxter tyrimų pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C), neatlikta. Tyrimų pacientams, kuriems nustatytas cirozės sukeltas kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Dozavimo rekomendacijos pateiktos 4.2 skyriuje.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kai kuriems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatyta padidėjusi eribulino ekspozicija, kuriai būdingas didelis kintamumas tiriamųjų grupėje. Eribulino farmakokinetika vertinta atliekant 1 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, kurių inkstų funkcija buvo normali (kreatinino klirensas: ≥ 80 ml/min.; n = 6), kuriems buvo vidutinio sunkumo (30–50 ml/min.; n = 7) arba sunkus (15–< 30 ml/min.; n = 6) inkstų funkcijos sutrikimas. Kreatinino klirensas vertintas naudojant Cockcroft-Gault formulę. 1,5 karto (90 % PI: 0,9–2,5) didesnis pagal dozę normalizuotas AUC_(0-inf) nustatytas pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Gydomo rekomendacijos pateiktos 4.2 skyriuje.

Vaikų populiacija

Eribulino koncentracijos kraujo plazmoje duomenys buvo surinkti iš 83 vaikų (amžiaus intervalas 2–17 metų), kurie sirgo atspariais ir (arba) recidyvuojančiais ir pasikartojančiais solidiniais navikais ir limfomomis, kurie vartojo eribuliną 113, 213 ir 223 tyrimų metu. Eribulino FK vaikams buvo panaši kaip suaugusiems pacientams, sergantiems STS, ir pacientams, sergantiems kitų tipų navikais. Eribulino ekspozicija vaikams buvo panaši į ekspoziciją suaugusiems pacientams. Kartu vartojamas irinotekanas neturėjo poveikio eribulino FK vaikams, kurie sirgo atspariais ir (arba) recidyvuojančiais ir pasikartojančiais solidiniais navikais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus grįžtamųjų mutacijų bakterijose tyrimą („Ames“ tyrimą) „*in vitro*“, mutageninio eribulino poveikio nenustatyta. Eribulino pelių limfomos mutagenezės tyrimo rezultatas buvo teigiamas ir atlikus žiurkių mikrobranduolių tyrimą „*in vivo*“ nustatyta, kad preparatas yra klastogeninis.

Eribulino kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Eribulino poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta, tačiau remiantis ikiklinikiniais kartotinių dozių tyrimais, kurių metu nustatytas toksinis poveikis žiurkių ir šunų sėklidėms (nepakankamas sėklinio epitelio ląstelių kiekis su hipospermija ir (arba) aspermija), gydymas eribulinu gali turėti neigiamos įtakos vyrų vaisingumui. Su žiurkėmis atliktas poveikio embrionui ir vaisiui tyrimas patvirtino eribulino toksinį poveikį vystymuisi ir galimą teratogeninį poveikį. Vaikingoms žiurkėms buvo duodamos eribulino mesilato dozės, atitinkančios 0,009; 0,027; 0,088 ir 0,133 mg/kg eribulino, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją vaikingumo dienomis. Su doze susijęs padidėjęs rezorbcijų skaičius ir sumažėjęs vaisiaus svoris nustatytas duodant $\geq 0,088$ mg/kg dozes, padidėjęs formavimosi ydų dažnis (apatinio žandikaulio, liežuvio, skrandžio ir blužnies nebuvimas) nustatytas duodant 0,133 mg/kg.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis etanolis
Injekcinis vanduo
Koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai
2 metai.

Paruošto vartoti vaistinio preparato tinkamumo laikas

Įrodyta, kad paruoštas vartoti nepraskiestas tirpalas švirkšte išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 4 valandas 15 °C–25 °C temperatūroje ir 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

Įrodyta, kad paruoštas vartoti praskiestas tirpalas švirkšte išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 24 valandas 15 °C–25 °C temperatūroje ir 72 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Jei vaistinis preparatas tuoj pat nėra vartojamas, už paruošto vartoti vaistinio preparato laikymo trukmę ir laikymo sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; vaistinis preparatas neturi būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Pirmą kartą atidaryto arba praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienadozis 5 ml I tipo bespalvio stiklo flakonas su teflonu padengtu butilo gumos kamščiu ir nuplėšiama aliuminio plomba; flakone yra 2 ml tirpalo.

Dėžutėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Eribulin Baxter yra citotoksinis vaistinis preparatas nuo vėžio ir, kaip ir visus toksiškus junginius, jį reikia ruošti atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines, naudoti apsauginius akinius ir dėvėti apsauginius drabužius. Tirpalui patekus ant odos, tą vietą reikia nedelsiant gerai nuplauti vandeniu su muilu. Vaistiniam preparatui patekus ant gleivinių, jas reikia gerai praplauti vandeniu. Eribulin Baxter ruošti ir leisti turi tik personalas, tinkamai išmokytas ruošti citotoksinius vaistinius preparatus. Nėščioms darbuotojoms Eribulin Baxter tvarkyti negalima.

Laikantis aseptikos reikalavimų, Eribulin Baxter galima skiesti iki 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Suleidus, rekomenduojama praplauti intraveninę sistemą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, taip užtikrinant, kad būtų suleista visa dozė. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais ir negalima skiesti 5 % gliukozės infuziniu tirpalu.

Jei vaistiniam preparatui leisti naudojate „spike“ jungtį, žr. prietaiso gamintojo instrukcijas. Eribulin Baxter flakonai yra su 13 mm kamščiu. Pasirinktas prietaisas turi būti suderinamas su mažais flakono kamščiais.

Eribulin Baxter flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą Eribulin Baxter kiekį išmeskite.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1819/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Simtra Deutschland GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė – 2 ml flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas
eribulinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 2 ml flakone yra eribulino mesilato kiekis, atitinkantis 0,88 mg eribulino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Bevandenis etanolis, injekcinis vanduo, koncentruota vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
Vienas 2 ml flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1819/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**2 ml flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas
eribulinas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml yra 0,88 mg eribulino

6. KITA

Citotoksinis

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas eribulinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Eribulin Baxter ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Eribulin Baxter
3. Kaip vartoti Eribulin Baxter
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eribulin Baxter
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Eribulin Baxter ir kam jis vartojamas

Eribulin Baxter sudėtyje yra veikliosios medžiagos eribulino. Tai yra vaistas nuo vėžio, kuris stabdo vėžio ląstelių augimą ir plitimą.

Vaistas vartojamas suaugusiems vietoje išplitusiam arba metastaziniam krūties vėžiui (krūties vėžiui, kuris išplito už pirminio auglio ribų) gydyti, kai buvo išbandytas bent vienas kitoks gydymo būdas, bet jo poveikis išnyko.

Jis taip pat vartojamas suaugusiems išplitusiai arba metastazinei liposarkomai (vėžiui, kuris kyla iš riebalinių audinių) gydyti, kai ankstesnis gydymas buvo išbandytas, bet jo poveikis išnyko.

2. Kas žinotina prieš vartojant Eribulin Baxter

Eribulin Baxter vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija eribulino mesilatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote kūdikį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš pradėdami vartoti Eribulin Baxter

- jeigu yra kepenų sutrikimų;
- jeigu karščiujate arba esate užsikrėtę infekcija;
- jeigu pasireiškia tirpulis, dilgčiojimo, perstėjimo pojūčiai, jautrumas lietimui arba raumenų silpnumas;
- jeigu yra širdies sutrikimų.

Jeigu Jums pasireiškia bent vienas iš šių simptomų, pasakykite gydytojui, kuris gali nuspręsti nutraukti gydymą arba sumažinti dozę.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams nuo 0 iki 18 metų, nes jis neveikia.

Kiti vaistai ir Eribulin Baxter

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Eribulin Baxter gali sukelti sunkių apsigimimų; vaisto negalima vartoti, jei esate nėščia, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus, gerai apsvarsčius visą riziką Jums ir kūdikiui. Taip pat vaistas jį vartojantiems vyrams gali sukelti nuolatinį vaisingumo sutrikimą; prieš pradedant gydymą, jie turėtų tai aptarti su gydytoju. Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Eribulin Baxter metu ir 7 mėnesius po gydymo.

Eribulin Baxter negalima vartoti žindymo laikotarpiu dėl galimo pavojaus vaikui.

Vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, patariama partnerės neapvaisinti, kol jie vartoja HALAVEN, ir jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo HALAVEN metu ir 4 mėnesius po gydymo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Eribulin Baxter gali sukelti šalutinį poveikį, pvz., nuovargį (labai dažnai) ir svaigulį (dažnai). Jeigu jaučiatės pavargę ar apsvaigę, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Eribulin Baxter sudėtyje yra bevandenio etanolio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 78,9 mg (0,1 ml) bevandenio etanolio. Toks 2 ml esantis alkoholio kiekis atitinka 2 ml alaus ar mažiau kaip 1 ml vyno. Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio.

Eribulin Baxter sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Eribulin Baxter

Eribulin Baxter Jums į veną per 2–5 minutes suleis kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas. Jums bus suleista dozė, parinkta pagal Jūsų kūno paviršiaus plotą (išreikštą kvadratiniais metrais, arba m²), kuris apskaičiuojamas pagal Jūsų svorį ir ūgį. Įprasta Eribulin Baxter dozė yra 1,23 mg/m², tačiau gydytojas gali ją koreguoti, remdamasis Jūsų kraujo tyrimų rezultatais arba kitais veiksniais. Siekiant užtikrinti, kad būtų suleista visa Eribulin Baxter dozė, rekomenduojama suleidus Eribulin Baxter suleisti į veną fiziologinio tirpalo.

Kaip dažnai Jums bus leidžiamas Eribulin Baxter

Eribulin Baxter paprastai leidžiamas kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dienomis. Gydytojas nustatys, kiek gydymo ciklų Jums reikia skirti. Priklausomai nuo Jūsų kraujo tyrimų rezultatų gydytojui gali reikėti atidėti vaisto vartojimą, kol kraujo tyrimų rezultatai normalizuosis. Paskui gydytojas taip pat gali nuspręsti sumažinti Jums skiriamą dozę.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė kuris nors iš toliau nurodytų sunkių simptomų, turite nutraukti Eribulin Baxter vartojimą ir nedelsdami kreiptis medicininės pagalbos:

- karščiavimas, su padažnėjusiu širdies plakimu, greitas, paviršutiniškas kvėpavimas, šalta, išblyškusi, drėgna arba dėmėta oda ir (arba) sumišimas. Tai gali būti būklės, vadinamos sepsiu,

- t. y. sunkios ir rimtos reakcijos į infekciją, požymiai. Sepsis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų); jis gali būti pavojingas gyvybei ir gali sukelti mirtį;
- pasunkėjęs kvėpavimas arba veido, burnos, liežuvio ar ryklės (gerklės) patinimas. Tai gali būti nedažnos alerginės reakcijos požymiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);
 - sunkūs odos išbėrimai su odos, burnos, akių ir lyties organų pūslelėmis. Tai gali būti būklės, vadinamos Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromu / toksine epidermio nekrolize, požymiai. Šios būklės dažnis nežinomas, bet ji gali būti pavojinga gyvybei.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- baltųjų arba raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas;
- nuovargis arba silpnumas;
- pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- tirpulis, dilgčiojimo arba perštėjimo pojūčiai;
- karščiavimas;
- apetito praradimas, sumažėjęs svoris;
- pasunkėjęs kvėpavimas, kosulys;
- sąnarių, raumenų bei nugaros skausmas;
- galvos skausmas;
- plaukų slinkimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje (dėl to gali atsirasti kraujosruvų arba prireikti daugiau laiko kraujavimui sustabdyti);
- infekcija su karščiavimu, plaučių uždegimas, šaltkrėtis;
- greitas širdies plakimas, paraudimas;
- galvos sukimasis, svaigulys;
- padidėjęs ašarų susidarymas, konjunktyvitas (akies paviršiaus paraudimas ir perštėjimas), kraujavimas iš nosies;
- dehidratacija, burnos sausumas, pūslelinė, burnos pienligė, nevirškinimas, rėmuo, pilvo skausmas arba patinimas;
- minkštųjų audinių patinimas, skausmai (ypač krūtinės, nugaros ir kaulų skausmas), raumenų spazmai arba silpnumas;
- burnos, kvėpavimo ir šlapimo takų infekcijos, skausmingas šlapinimasis;
- skaudama gerklė, paraudusi, skaudama nosis arba sloga, į gripą panašūs simptomai, gerklės skausmas;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, pakitęs gliukozės, bilirubino, fosfatų, kalio, magnio arba kalcio kiekis kraujyje;
- negalėjimas miegoti, depresija, pakitęs skonio pojūtis;
- išbėrimas, niežulys, nagų sutrikimai, sausa arba paraudusi oda;
- padidėjęs prakaitavimas (įskaitant naktinį prakaitavimą);
- spengimas ausyse;
- kraujo krešuliai plaučiuose;
- juosiančioji pūslelinė;
- odos patinimas bei plaštakų ir pėdų tirpulis.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kraujo krešuliai;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai (toksinis poveikis kepenims);
- inkstų nepakankamumas, kraujas arba baltymas šlapime;
- plačiai išplitęs plaučių uždegimas, galintis sukelti randėjimą;
- kasos uždegimas;
- burnos opos.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunkus kraujo krešėjimo sutrikimas, sukeliantis plačiai išplitusį kraujo krešulių susidarymą ir vidinį kraujavimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Eribulin Baxter

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Jei Eribulin Baxter praskiestas infuzijai:

Įrodyta, kad paruoštas vartoti praskiestas tirpalas švirkšte išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 24 valandas 15 °C–25 °C temperatūroje ir 72 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistas turi būti vartojamas nedelsiant. Jei vaistas tuoj pat nėra vartojamas, už paruošto vartoti vaisto laikymo trukmę ir laikymo sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; vaistas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Jei nepraskiestas Eribulin Baxter tirpalas perkeliamas į švirkštą:

Įrodyta, kad paruoštas vartoti nepraskiestas tirpalas švirkšte išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 4 valandas 15 °C–25 °C temperatūroje ir 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

Eribulin Baxter flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą Eribulin Baxter kiekį išmeskite.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Eribulin Baxter sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eribulinas. Kiekviename 2 ml flakone yra eribulino mesilato kiekis, atitinkantis 0,88 mg eribulino.
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenis etanolis ir injekcinis vanduo, taip pat gali būti labai mažas kiekis koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties (pH koreguoti) ir natrio hidroksido (pH koreguoti).

Eribulin Baxter išvaizda ir kiekis pakuotėje

Eribulin Baxter yra skaidrus, bespalvis vandeninis injekcinis tirpalas, praktiškai be matomų dalelių, tiekiamas stikliniuose flakonuose, kuriuose yra 2 ml tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49
3542 CE, Utrecht
Nyderlandai

Gamintojas

Simtra Deutschland GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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 1 320 06 59

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (0) 800 144 233

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 (0) 20 78 81 15

United Kingdom (Northern Ireland)

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

„Baxter“ yra „Baxter International Inc.“ registruotasis prekių ženklas.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2025 m. lapkritis.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.