

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur 0,5 mg eribulīna mesilāta, kas atbilst 0,44 mg eribulīna (*eribulin*).

Katrs 2 ml flakons satur 1,0 mg eribulīna mesilāta, kas atbilst 0,88 mg eribulīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs 2 ml flakons satur 78,9 mg (0,1 ml) bezūdens etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Caurspīdīgs, bezkrāsains ūdens šķīdums injekcijām (būtībā bez redzamām daļiņām) (pH: 6,5–8,5; osmolalitāte: 750–950 mOsm/kg).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Eribulin Baxter ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kas ir progresējis pēc vismaz vienas ķīmijterapijas shēmas progresējošas slimības ārstēšanai (skatīt 5.1 apakšpunktu). Iepriekšējai terapijai jābūt ietvērušai antraciklīnu un taksānu vai nu adjuvantas, vai metastāžu ārstēšanas shēmā, ja vien pacientiem šī terapija ir bijusi piemērota.

Eribulin Baxter ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar nerezecējamu liposarkomu, kuri iepriekš saņēmuši antraciklīnus saturošu terapiju (ja vien tā bijusi piemērota) progresējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Eribulin Baxter drīkst parakstīt tikai kvalificēts ārsts, kuram ir pieredze pretvēža terapiju atbilstošā lietošanā. To drīkst ievadīt tikai atbilstoši kvalificēts veselības aprūpes speciālists.

Devas

Eribulīna ieteicamā deva lietošanai gatava šķīduma veidā ir 1,23 mg/m², kas jāievada intravenozi 2–5 minūšu laikā katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā.

Ievērot!

Ieteicamā deva attiecas uz aktīvās vielas bāzi (eribulīnu). Pacientam ievadāmās individuālās devas aprēķinā jāņem vērā lietošanai gatavā šķīduma, kas satur 0,44 mg/ml eribulīna, stiprums un ieteicamā deva – 1,23 mg/m². Devas samazināšanas ieteikumi tālāk tekstā arī ir uzrādīti kā ievadāmā eribulīna deva, ņemot vērā lietošanai gatava šķīduma stiprumu.

Pivotālajos pētījumos, attiecīgajās publikācijās un dažos citos reģionos, piemēram, Amerikas Savienotajās Valstīs un Šveicē, ieteicamās devas pamatā ir sāls forma (eribulīna mesilāts).

Pacienti var rasties slikta dūša vai vemšana. Jāapsver pretvemšanas profilakse, ieskaitot kortikosteroīdus.

Devas atlikšana terapijas laikā

Eribulin Baxter ievadīšana 1. vai 8. dienā jāatliek jebkurā no turpmāk minētajiem gadījumiem:

- absolūtais neitrofilu skaits (ANS) $< 1 \times 10^9/l$;
- trombocīti $< 75 \times 10^9/l$;
- 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiskas toksicitātes.

Devas samazināšana terapijas laikā

Devas samazināšanas ieteikumi atkārtotai ārstēšanai norādīti tabulā zemāk.

Devas samazināšanas ieteikumi

Blakusparādība pēc eribulīna iepriekšējās ievadīšanas	Ieteicamā eribulīna deva
Hematoloģiska:	
ANS $< 0,5 \times 10^9/l$, kas saglabājas vairāk nekā 7 dienas	0,97 mg/m ²
Neitropēnija ar ANS $< 1 \times 10^9/l$, kuras komplikācijas ir drudzis vai infekcija	
Trombocitopēnija ar trombocītu skaitu $< 25 \times 10^9/l$	
Trombocitopēnija ar trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$, kuras komplikācijas ir asiņošana vai nepieciešamība veikt asins vai trombocītu masas pārliešanu	
Nehematoloģiska:	
Jebkura 3. vai 4. pakāpe iepriekšējā ciklā	
Jebkuru hematoloģisku vai nehematoloģisku blakusparādību atkārtošanās, kā norādīts iepriekš	
Neskatoties uz samazināšanu līdz 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Neskatoties uz samazināšanu līdz 0,62 mg/m ²	Jāapsver pārtraukšana

Pēc tam, kad eribulīna deva tikusi samazināta, to nedrīkst no jauna palielināt.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumi metastāžu dēļ

Ieteicamā eribulīna deva pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A*) ir 0,97 mg/m², ievadot intravenozi 2–5 minūšu laikā 21 dienas cikla 1. un 8. dienā. Ieteicamā eribulīna deva pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B*) ir 0,62 mg/m², ievadot intravenozi 2–5 minūšu laikā 21 dienas cikla 1. un 8. dienā. Smagi aknu darbības traucējumi (*Child-Pugh C*) nav pētīti, tomēr, ja šie pacienti lieto eribulīnu, ir sagaidāms, ka būs nepieciešama izteiktāka devas samazināšana.

Aknu darbības traucējumi cirozes dēļ

Šī pacientu grupa nav pētīta. Iepriekš norādītās devas var lietot vieglu un vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā, tomēr ieteicama rūpīga novērošana, jo var būt nepieciešama atkārtota devas pielāgošana.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Dažiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $< 50 \text{ ml/min}$) var būt pastiprināta eribulīna iedarbība un var būt nepieciešama devas samazināšana. Visiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicams ievērot piesardzību un rūpīgi kontrolēt drošumu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Īpaša devas pielāgošana, pamatojoties uz pacienta vecumu, nav ieteicama (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Eribulīns nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem krūts vēža indikācijas gadījumā.

Eribulīns nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā mīksto audu sarkomas indikācijas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Eribulin Baxter paredzēts intravenozai lietošanai. Devu var atšķaidīt, izmantojot līdz 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. To nedrīkst atšķaidīt ar glikozes 5% šķīdumu infūzijai. Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Pirms zāļu ievadīšanas jānodrošina laba pieeja perifērajai vēnai vai atvērts centrālais katetrs. Pierādījumu, ka eribulīna mesilāts izraisītu pūslīšveida izsitumus vai kairinājumu, nav. Ekstravazācijas gadījumā jāveic simptomātiska terapija. Svarīgu informāciju par rīkošanos ar citotoksiskām zālēm skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Barošana ar krūti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģija

Mielosupresija ir atkarīga no devas un galvenokārt izpaužas kā neitropēnija (4.8. apakšpunkts). Visiem pacientiem pirms katras eribulīna devas ievadīšanas jāveic pilna asinsainas kontrole. Ārstēšanu ar eribulīnu drīkst uzsākt tikai pacientiem ar ANS rādītāju $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaitu $> 100 \times 10^9/l$.

Febrila neitropēnija radās $< 5\%$ pacientu, kuri tika ārstēti ar eribulīnu. Pacienti, kuriem rodas febrila neitropēnija, smaga neitropēnija vai trombocitopēnija, jāārstē atbilstoši norādījumiem, kas sniegti 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem ar alanīnaminotransferāzi (ALAT) vai aspartātaminotransferāzi (ASAT) > 3 x virs normas augšējās robežas (NAR) biežāk radās 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija. Kaut gan dati ir ierobežoti, pacientiem ar bilirubīnu $> 1,5$ x virs NAR arī biežāk rodas 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija.

Ir ziņots par letāliem febrilas neitropēnijas, neitropēniskas sepses, sepses un septiskā šoka gadījumiem.

Smagu neitropēniju var ārstēt, lietojot granuloģītu kolonijas stimulējošo faktoru (G-CSF) vai tam līdzvērtīgas zāles pēc ārsta ieskatiem atbilstoši attiecīgajām vadlīnijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perifērā neiropātija

Rūpīgi jāvēro, vai pacientiem nerodas motoras vai sensoras neiropātijas pazīmes. Smagas perifērās neitrotoksicitātes attīstības gadījumā nepieciešama devas atlikšana vai samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar jau esošu neiropātiju, kas augstāka par 2. pakāpi, tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tomēr pacientiem ar jau esošu 1. vai 2. pakāpes neiropātiju nebija lielākas noslieces uz jaunu

simptomu rašanos vai esošo pastiprināšanos, salīdzinot ar tiem, kuri pētījumā tika iekļauti bez šīs slimības.

QT intervāla pagarināšanās

Nekontrolētā, atklātā EKG pētījumā 26 pacientiem QT intervāla pagarināšanās tika novērota 8. dienā neatkarīgi no eribulīna koncentrācijas, bet QT intervāla pagarināšanās netika novērota 1. dienā. EKG kontrole ir ieteicama, ja terapiju uzsāk pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, bradikardiju vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas pagarina QT intervālu, ieskaitot Ia un III klases antiaritmiskos līdzekļus, un pacientiem ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem. Hipokalēmija, hipokalcēmija vai hipomagnēmija jākorrigē pirms eribulīna terapijas uzsākšanas, un terapijas laikā šo elektrolītu līmenis periodiski jākontrolē. No eribulīna lietošanas jāizvairās pacientiem ar iedzimtu garā QT sindromu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 78,9 mg (0,1 ml) alkohola (etilspirta) katrā flakonā. Daudzums 2 ml šo zāļu ir līdzvērtīgs 2 ml alus vai mazāk kā 1 ml vīna. Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi.

Katrs 2 ml flakons satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Eribulīns pārsvarā (līdz 70%) tiek eliminēts biliārās ekskrecijas ceļā. Šajā procesā iesaistītais transporta proteīns nav zināms. Eribulīns nav krūts vēža rezistences proteīna (breast cancer resistance protein – BCRP), organisko anjonu transportētāju (*organic anion transporters* – OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), ar vairāku zāļu rezistenci saistīto proteīnu (*multi-drug resistance-associated protein* – MRP2, MRP4) un žults sāļu eksporta sūkņa (*bile salt export pump* – BSEP) transportētāju substrāts.

Zāļu mijiedarbība ar CYP3A4 inhibitoriem un induktoriem nav gaidāma. Eribulīna iedarbību (AUC un C_{max}) neietekmēja ketokonazols, CYP3A4 un P-glikoproteīna (Pgp) inhibitors, un rifampicīns, CYP3A4 induktors.

Eribulīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vitro dati liecina, ka eribulīns ir svarīgā zāles metabolizējošā enzīma CYP3A4 vidēji spēcīgs inhibitors. *In vivo* dati nav pieejami. Vienlaicīgi lietojot vielas ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, alfentanilu, ciklosporīnu, ergotamīnu, fentanilu, pimozīdu, hinidīnu, sirolimu, takrolimu), kuras tiek eliminētas galvenokārt CYP3A4 mediētā metabolisma ceļā, ieteicams ievērot piesardzību un kontrolēt, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Eribulīns nozīmīgās klīniskās koncentrācijās neinhibē CYP enzīmus CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vai 2E1.

Nozīmīgās klīniskās koncentrācijās eribulīns neinhibēja BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 un OATP1B3 transportētāju mediēto aktivitāti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par eribulīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Eribulīns ir embriotoksisks, fetotoksisks un teratogēns žurkām. Eribulīns grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, un rūpīgi izvērtējot nepieciešamību mātei un risku auglim.

Sievietēm reproduktīvā vecumā Eribulin Baxter lietošanas laikā ir jāiesaka izsargāties no grūtniecības, un ārstēšanas ar Eribulin Baxter laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas ir jālieto augsti efektīva kontracepcijas metode.

Vīriešiem, kuriem ir partnere reproduktīvā vecumā, Eribulin Baxter lietošanas laikā jāiesaka nekļūt par bērna tēvu (neapaugļot partneri), un viņiem Eribulin Baxter terapijas laikā un vēl 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti.

Nav zināms, vai eribulīns/metabolīti izdalās cilvēka vai dzīvnieku pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, tādēļ Eribulin Baxter nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Žurkām un suņiem ir novērota toksiska ietekme uz sēkliniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vīriešu dzimuma pacientiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanu, jo Eribulin Baxter terapijas dēļ ir iespējama paliekoša neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Eribulin Baxter var izraisīt blakusparādības, piemēram, nogurumu un reiboni, kas maz vai mēreni var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņi jūt nogurumu vai reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās ar Eribulin Baxter lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas kā neitropēnija, leikopēnija, anēmija, trombocitopēnija ar saistītām infekcijām. Ziņots arī par jauniem perifērās neiropātijas gadījumiem vai par tās pastiprināšanos. Ziņoto nevēlamo blakusparādību vidū ir kuņģa un zarnu trakta toksicitāte, kas izpaužas kā anoreksija, slikta dūša, vemšana, caureja, aizcietējums un stomatīts. Citas nevēlamās blakusparādības ir, piemēram, nogurums, alopecija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, sepse un muskuloskeletālo sāpju sindroms.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Ja nav norādīts citādi, tabulā parādīti sastopamības rādītāji tām nevēlamajām blakusparādībām, kas novērotas krūts vēža un mīksto audu sarkomas pacientiem, kas saņēma ieteicamo devu 2. fāzes un 3. fāzes pētījumos.

Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Ja attīstījās 3. un 4. pakāpes reakcijas, ir norādīts reālais kopējais un 3. un 4. pakāpes reakciju biežums.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības – visas pakāpes			
	Ļoti bieži (Biežums %)	Bieži (Biežums %)	Retāk (Biežums %)	Reti vai nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Urīnceļu infekcija (8,5%) (3./4. pak.: 0,7%) Pneimonija (1,6%) (3./4. pak.: 1,0%) Mutes kandidoze Mutes herpes Augšējo elpceļu infekcija Nazofaringīts Rinīts Jostas roze	Sepse (0,5%) (3./4. pak.: 0,5%) ^a Neitropēniska sepsē (0,2%) (3./4. pak.: 0,2%) ^a Septiskais šoks (0,2%) (3./4. pak.: 0,2%) ^a	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (53,6%) (3./4. pak.: 46,0%) Leikopēnija (27,9%) (3./4. pak.: 17,0%) Anēmija (21,8%) (3./4. pak.: 3,0%)	Limfopēnija (5,7%) (3./4. pak.: 2,1%) Febrila neitropēnija (4,5%) (3./4. pak.: 4,4%) ^a Trombocitopēnija (4,2%) (3./4. pak.: 0,7%)		*Diseminēta intravazāla koagulācija ^b
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba (22,5%) (3./4. pak.: 0,7%) ^d	Hipokaliēmija (6,8%) (3./4. pak.: 2,0%) Hipomagnēmija (2,8%) (3./4. pak.: 0,3%) Dehidratācija (2,8%) (3./4. pak.: 0,5%) ^d Hiperglikēmija Hipofosfatēmija Hipokalcēmija		
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs Depresija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifērā neiropātija ^c (35,9%) (3./4. pak.: 7,3%) Galvassāpes (17,5%) (3./4. pak.: 0,7%)	Disgeizija Reibonis (9,0%) (3./4. pak.: 0,4%) ^d Hipestēzija Letarģija Neirotoksicitāte		
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (5,8%) (3./4. pak.: 0,1%) ^d Konjunktivīts		
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo Tinīts		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Karstuma vilnis Plaušu embolija (1,3%) (3./4. pak.: 1,1%) ^a	Dziļo vēnu tromboze	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Dispnoja (15,2%) ^a (3./4. pak.: 3,5%) ^a Klepus (15,0%) (3./4. pak.: 0,5%) ^d	Orofaringeālas sāpes Epistakse Rinoreja	Intersticiāla plaušu slimība (0,2%) (3./4. pak.: 0,1%)	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (35,7%) (3./4. pak.: 1,1%) ^d Aizcietējums (22,3%) (3./4. pak.: 0,7%) ^d Caureja (18,7%) (3./4. pak.: 0,8%) Vemšana (18,1%) (3./4. pak.: 1,0%)	Vēdera sāpes Stomatīts (11,1%) (3./4. pak.: 1,0%) ^d Sausa mute Dispepsija (6,5%) (3./4. pak.: 0,3%) ^d Gastroezofageālā atvīlņa slimība Vēdera izplešanās	Mutes gļotādas čūlas Pankreatīts	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības – visas pakāpes			
	Ļoti bieži (Biežums %)	Bieži (Biežums %)	Retāk (Biežums %)	Reti vai nav zināms
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (7,7%) (3./4. pak.: 1,4%) ^d Paaugstināts alanīnaaminotransferāzes līmenis (7,6%) (3./4. pak.: 1,9%) ^d Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis (1,7%) (3./4. pak.: 0,9%) ^d Hiperbilirubinēmija (1,4%) (3./4. pak.: 0,4%)	Hepatotoksicitāte (0,8%) (3./4. pak.: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija	Izsitumi (4,9%) (3./4. pak.: 0,1%) Nieze (3,9%) (3./4. pak.: 0,1%) ^d Nagu bojājumi Svīšana naktīs Sausa āda Eritēma Hiperhidroze Palmāri plantāra eritrodizestēzija (1,0%) (3./4. pak.: 0,1%) ^d	Angioedēma	**Stīvensa–Džonsona sindroms/ toksiska epidermas nekrolīze ^b
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija un mialģija (20,4%) (3./4. pak.: 1,0%) Sāpes mugurā (12,8%) (3./4. pak.: 1,5%) Sāpes ekstremitātē (10,0%) (3./4. pak.: 0,7%) ^d	Sāpes kaulos (6,7%) (3./4. pak.: 1,2%) Muskuļu spazmas (5,3%) (3./4. pak.: 0,1%) ^d Muskuloskeletālas sāpes Muskuloskeletālas krūškurvja sāpes Muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija	Hematūrija Proteinūrija Nieru mazspēja	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nogurums/astēnija (53,2%) (3./4. pak.: 7,7%) Pireksija (21,8%) (3./4. pak.: 0,7%)	Ģlotādu iekaisums (6,4%) (3./4. pak.: 0,9%) ^d Perifēra tūska Sāpes Drebuļi Sāpes krūšu kurvī Gripai līdzīga slimība		
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa (11,4%) (3./4. pak.: 0,4%) ^d			

^a Ietver 5. pakāpes gadījumus.

^b No spontāniem ziņojumiem

^c Ietver perifēras neiropātijas, perifēras motoras neiropātijas, polineiropātijas, parestēzijas, perifēras sensorās neiropātijas, perifēras sensomotoriskas neiropātijas un demielinizējošas polineiropātijas atzītos terminus.

^d Nav 4. pakāpes gadījumu.

* Reti

** Biežums nav zināms

Kopumā drošuma profils krūts vēža pacientu un mīksto audu sarkomas pacientu grupās bija līdzīgs.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Neitropēnija

Novērotā neitropēnija bija pārejoša un nebija kumulatīva; vidējais laiks līdz zemākajam tās līmenim bija 13 dienas, un vidējais laiks, lai atveseļotos no smagas neitropēnijas ($< 0,5 \times 10^9/l$), bija 8 dienas. Neitrofilo leukocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$, kas saglabājās ilgāk nekā 7 dienas, radās 13% krūts vēža pacientu, kuras tika ārstētas ar eribulīnu pētījumā EMBRACE.

Par neitropēniju tika ziņots kā par terapijas izraisītu nevēlamu notikumu (TINN) 151/404 (37,4% visām pakāpēm) pacientiem sarkomas grupā, salīdzinot ar 902/1559 (57,9% visām pakāpēm) pacientēm krūts vēža grupā. Kombinētā grupētā TINN un neitrofilu laboratorisko rādītāju patoloģisku rezultātu sastopamība bija attiecīgi 307/404 (76,0%) un 1314/1559 (84,3%). Ārstēšanas ilguma mediāna bija 12,0 nedēļas sarkomas pacientiem un 15,9 nedēļas krūts vēža pacientēm.

Ir ziņots par letāliem febrilas neitropēnijas, neitropēniskas sepses, sepses un septiskā šoka gadījumiem. No 1963 krūts vēža un mīksto audu sarkomas pacientiem, kas saņēma eribulīnu ieteiktajā devā klīniskajos pētījumos, bija pa vienam letālam neitropēniskas sepses (0,1%) un febrilas neitropēnijas (0,1%) gadījumam. Turklāt bija trīs letāli sepses (0,2%) un viens septiskā šoka (0,1%) gadījums. Smagu neitropēniju var ārstēt, lietojot G-CSF vai tam līdzvērtīgas zāles pēc ārsta ieskatiem atbilstoši attiecīgajām vadlīnijām. 18% un 13% ar eribulīnu ārstēto pacientu divos 3. fāzes krūts vēža pētījumos (attiecīgi pētījums 305 un pētījums 301) saņēma G-CSF. 3. fāzes sarkomas pētījumā (pētījums 309) 26% ar eribulīnu ārstēto pacientu saņēma G-CSF.

Neitropēnijas dēļ terapiju pārtrauca $< 1\%$ pacientu, kuri saņēma eribulīnu.

Diseminēta intravazāla koagulācija

Ziņots par diseminētas intravazālas koagulācijas gadījumiem, parasti saistībā ar neitropēniju un/vai sepsi.

Perifērā neiropātija

1 559 krūts vēža pacientēm visbiežākā blakusparādība, kuras dēļ nācās pārtraukt terapiju ar eribulīnu, bija perifēra neiropātija (3,4%). Mediānais laiks līdz 2. pakāpes perifērai neiropātijai bija 12,6 nedēļas (pēc 4 cikliem). No 404 sarkomas pacientiem 2 pacientiem perifēras neiropātijas dēļ pārtrauca ārstēšanu ar eribulīnu. Mediānais laiks līdz 2. pakāpes perifērai neiropātijai bija 18,4 nedēļas. 3. vai 4. pakāpes perifēra neiropātija attīstījās 7,4% krūts vēža pacientu un 3,5% sarkomas pacientu. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar jau esošu neiropātiju nebija lielākas noslieces uz jaunu simptomu rašanos vai esošo pastiprināšanos, salīdzinot ar tiem, kuri pētījumā tika iekļauti bez šīs slimības. Krūts vēža pacientēm ar jau esošu 1. vai 2. pakāpes perifēru neiropātiju biežums, ar kādu radās 3. pakāpes perifēra neiropātija, kas prasīja neatliekamu ārstēšanu, bija 14%.

Hepatotoksicitāte

Dažiem pacientiem, kuriem pirms ārstēšanās ar eribulīnu bija normāls/patoloģisks aknu enzīmu līmenis, pēc eribulīna terapijas uzsākšanas ziņots par aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Šādu paaugstināšanos novēroja lielākajai daļai šo pacientu eribulīna terapijas sākumā 1. – 2. ciklā, un, lai gan lielākajai daļai pacientu to uzskatīja par iespējamu aknu pielāgošanās eribulīna terapijai fenomenu nevis par aknu toksicitātes pazīmi, ziņots arī par hepatotoksicitāti.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

No 1559 krūts vēža pacientēm, kuras tika ārstētas ar eribulīna ieteicamo devu, 283 pacientes (18,2%) bija ≥ 65 gadus vecas. 404 sarkomas pacientu grupā 90 pacienti (22,3%), kuri tika ārstēti ar eribulīnu, bija ≥ 65 gadus veci. Eribulīna drošuma profils gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadus veciem) bija līdzīgs kā < 65 gadus veciem pacientiem, izņemot astēniju/nogurumu, kam līdz ar vecumu bija tendence pastiprināties. Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav ieteicama.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar ALAT vai ASAT > 3 x virs NAR biežāk radās 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija. Kaut gan dati ir ierobežoti, pacientiem ar bilirubīnu > 1,5 x virs NAR arī biežāk rodas 4. pakāpes neitropēnija un febrila neitropēnija (skatīt arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskai populācijai tika veikti trīs atklāti pētījumi (113, 213 un 223) ar refraktāriem vai recidivējošiem solidiem audzējiem un limfomām, bet izslēdzot centrālās nervu sistēmas (CNS) audzējus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Eribulīna monoterapijas drošums tika novērtēts 43 pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma līdz 1,58 mg/m² 21 dienas cikla 1. un 8. dienā (pētījumi 113 un 223). Eribulīna kombinācijas ar irinotekānu drošums arī tika vērtēts 40 pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma eribulīnu 1,23 mg/m² 1. un 8. dienā, un irinotekānu 20 vai 40 mg/m² no 1. līdz 5. dienai 21 dienas ciklā vai 100 vai 125 mg/m² 21 dienas cikla 1. un 8. dienā (pētījums 213).

Pētījumā 113 (1. fāze) visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija leukocītu skaita samazinājums, limfocītu skaita samazinājums, anēmija un neitrofilu skaita samazinājums.

Pētījumā 213 (1./2. fāze) visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (1. fāze) un caureja, un neitrofilu skaita samazinājums (2. fāze).

Pētījumā 223 (2. fāze) visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija neitrofilu skaita samazinājums, anēmija un leukocītu skaita samazinājums.

Eribulīna kā monoterapijas vai kombinācijā ar irinotekāna hidrohlorīdu drošuma profils pediatriskai populācijai atbilda jebkura pētījuma zāļu zināmajam drošuma profilam pieaugušo populācijā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienā pārdozēšanas gadījumā pacients nejauši saņēma 7,6 mg eribulīna (apmēram 4 reizes pārsniedza plānoto devu), un pēc tam attīstījās paaugstinātas jutības reakcija (3. pakāpe) 3. dienā un neitropēnija (3. pakāpe) 7. dienā. Abas blakusparādības izzuda pēc atbalstošas aprūpes.

Antidots eribulīnu pārdozēšanas ārstēšanai nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jānovēro. Pārdozēšanas ārstēšanā jāiekļauj uzturoši medicīniski pasākumi, lai ārstētu esošās klīniskās izpausmes.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATK kods: L01XX41

Eribulīna mesilāts ir mikrocaurulīšu dinamikas inhibitors, kas pieder pie halihondrīnu klases pretaudzēju līdzekļiem. Tas ir halihondrīna B, dabiska, no jūras sūkļa *Halichondria okadai* iegūta produkta, strukturāli vienkāršots sintētisks analogs.

Eribulīns kavē mikrocaurulīšu augšanas fāzi, neietekmējot saīsināšanās fāzi, un sadala tubulīnu neproduktīvos agregātos. Eribulīns realizē savu iedarbību ar tubulīna antimitotiskā mehānisma palīdzību, kas izraisa G₂/M šūnas cikla blokādi, mitotisko vārpstu dezintegrāciju un, visbeidzot, apoptotisku šūnas bojāeju pēc ilgstošas un neatgriezeniskas mitozes blokādes.

Klīniskā efektivitāte

Krūts vēzis

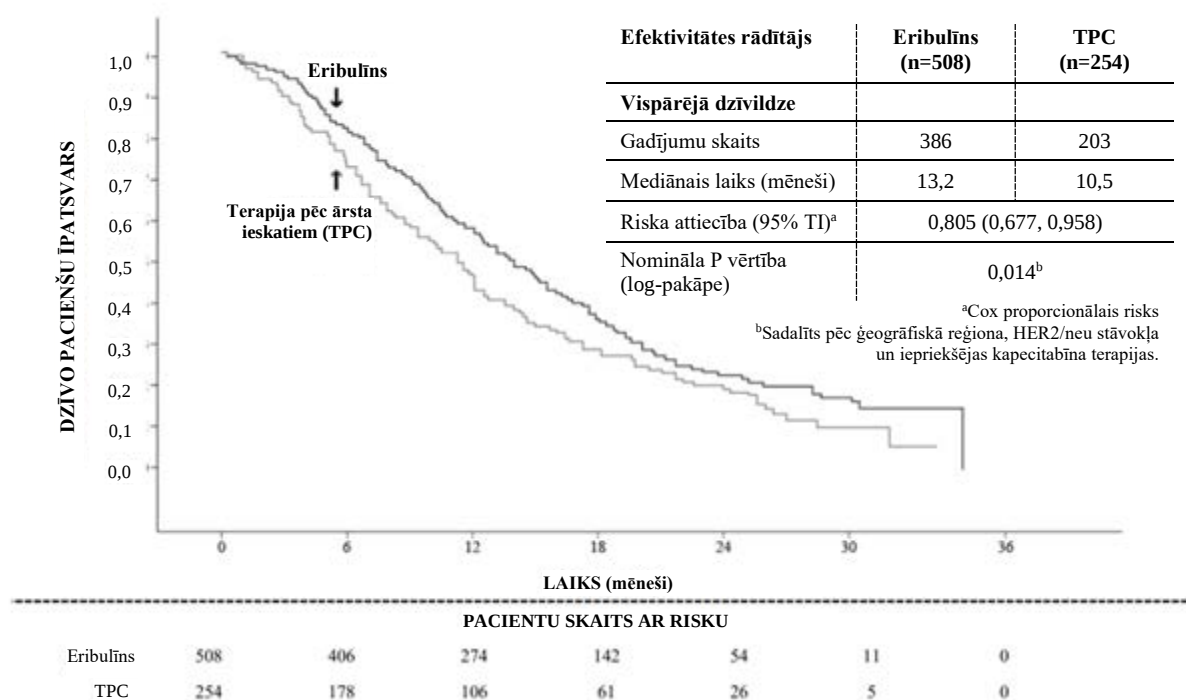
Eribulin Baxter efektivitāti krūts vēža ārstēšanā galvenokārt apstiprina divi randomizēti 3. fāzes salīdzinoši pētījumi.

762 pacientēm pivotālā 3. fāzes EMBRACE pētījumā (pētījums 305) bija lokāli recidivējošs vai metastātisks krūts vēzis, un viņas iepriekš bija saņēmušas vismaz divus un maksimāli piecus ķīmijterapijas kursus, ieskaitot antraciklīnu un taksānu (ja tie nebija kontrindicēti). Pacientiem bija jābūt slimības progresēšanai 6 mēnešu laikā pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa. Pacienšu HER2 statuss bija 16,1% pozitīvs, 74,2% negatīvs un 9,7% nezināms, bet 18,9% pacienšu bija trīskārši negatīvas. Viņas tika randomizētas attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu eribulīnu, vai arī terapiju pēc ārsta ieskatiem (*treatment of physician's choice* – TPC), kas sastāvēja no 97% ķīmijterapijas (26% vinorelbīna, 18% gemcitabīna, 18% kapecitabīna, 16% taksāna, 9% antraciklīna, 10% citas ķīmijterapijas) vai 3% hormonterapijas.

Pētījumā sasniedza primāro mērķa kritēriju ar vispārējās dzīvildzes (*overall survival* – OS) rezultātu, kas bija statistiski nozīmīgi labāks eribulīna grupā, salīdzinot ar TPC 55% gadījumu.

Šo rezultātu apstiprināja vispārējās dzīvildzes atjaunota analīze, kas tika veikta 77% gadījumu.

Pētījums 305 – vispārējās dzīvildzes atjaunoti dati (ITT populācija)



Neatkarīgā pārskatā mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival* – PFS) bija 3,7 mēneši eribulīna grupā, salīdzinot ar 2,2 mēnešiem TPC grupā (riska attiecība 0,865, 95% TI: 0,714; 1,048, p = 0,137). Pacientēm, kurām tika novērtēta atbildes reakcija, objektīvais atbildes reakcijas rādītājs pēc RECIST kritērijiem bija 12,2% (95% TI: 9,4%, 15,5%) neatkarīgā pārskatā eribulīna grupā, salīdzinot ar 4,7% (95% TI: 2,3%, 8,4%) TPC grupā.

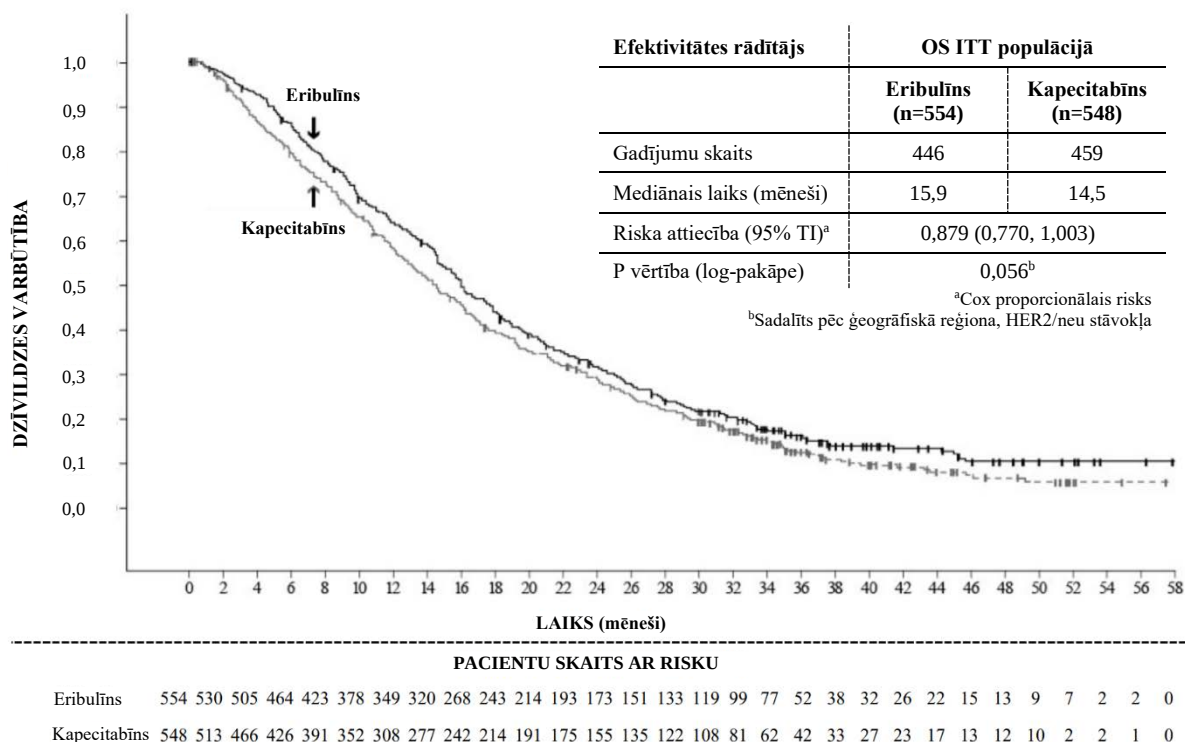
Pozitīvu ietekmi uz OS novēroja gan pret taksāniem refraktāru, gan nerefraktāru pacienšu grupās. Atjaunotā OS analīzē eribulīna grupā riska attiecība, salīdzinot ar TPC grupu, bija 0,90 (95% TI: 0,71;

1,14), kas liecina par labu eribulīnam pret taksāniem refraktārām pacientēm, un 0,73 (95% TI: 0,56, 0,96) pret taksāniem nerefraktārām pacientēm.

Pozitīvu ietekmi uz OS novēroja gan pacienšu grupās, kuras iepriekš nebija saņēmušas kapecitabīnu, gan ar kapecitabīnu iepriekš ārstētu pacienšu grupās. OS atjaunotā analīze liecināja par labāku dzīvildzi eribulīna grupā, salīdzinot ar TPC, gan ar kapecitabīnu iepriekš ārstētām pacientēm ar riska attiecību 0,787 (95% TI: 0,645; 0,961), gan ar kapecitabīnu iepriekš neārstētām pacientēm ar riska attiecību 0,865 (95% TI: 0,606; 1,233).

Otrs 3. fāzes metastātiska krūts vēža agrīnākās ārstēšanas stadijas pētījums, pētījums 301, bija atklāts, randomizēts pētījums pacientēm ($n = 1102$) ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kurā pētīja eribulīna monoterapijas efektivitāti salīdzinājumā ar kapecitabīna monoterapiju, novērtējot OS un PFS kā divus primāros mērķa kritērijus. Pacientes iepriekš bija saņēmušas līdz trim ķīmijterapijas kursiem, ieskaitot antraciklīnus un taksānus, un maksimāli divus kursus progresējošas slimības ārstēšanai, pacienšu procentuālais īpatsvars, kas iepriekš bija saņēmušas 0, 1 vai 2 ķīmijterapijas kursus metastātiska krūts vēža ārstēšanai, bija attiecīgi 20,0%, 52,0% vai 27,2%. Pacienšu HER2 statuss bija 15,3% pozitīvs, 68,5% negatīvs un 16,2% nezināms, bet 25,8% pacienšu bija trīskārši negatīvas.

Pētījums 301 – vispārējās dzīvildzes dati (ITT populācija)



Dzīvildze bez slimības progresēšanas, ko novērtēja neatkarīgajā pārskatā, bija līdzīga eribulīna un kapecitabīna grupā, mediānas bija attiecīgi 4,1 mēnesis un 4,2 mēneši (riska attiecība 1,08; [95% TI: 0,932, 1,250]). Arī objektīvais atbildes reakcijas rādītājs, ko novērtēja neatkarīgajā pārskatā, bija līdzīgs eribulīna un kapecitabīna grupā; 11,0% (95% TI: 8,5, 13,9) eribulīna grupā un 11,5% (95% TI: 8,9, 14,5) kapecitabīna grupā.

Vispārējā dzīvildze HER2 negatīvām un HER2 pozitīvām pacientēm eribulīna un kontroles grupā pētījumā 305 un pētījumā 301 norādīta tālāk tabulā.

Efektivitātes rādītājs	Pētījums 305 – vispārējās dzīvildzes atjaunoti dati ITT populācijai			
	HER2 negatīvas		HER2 pozitīvas	
	Eribulīns (n=373)	TPC (n=192)	Eribulīns (n=83)	TPC (n=40)
Gadījumu skaits	285	151	66	37
Mediānais laiks, mēneši	13,4	10,5	11,8	8,9
Riska attiecība (95% TI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
p vērtība (log-pakāpe)	0,106		0,015	

Efektivitātes rādītājs	Pētījums 301 – vispārējā dzīvildze ITT populācijai			
	HER2 negatīvas		HER2 pozitīvas	
	Eribulīns (n=375)	Kapecitabīns (n=380)	Eribulīns (n=86)	Kapecitabīns (n=83)
Gadījumu skaits	296	316	73	73
Mediānais laiks, mēneši	15,9	13,5	14,3	17,1
Riska attiecība (95% TI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
p vērtība (log-pakāpe)	0,030		0,837	

Piezīme: vienlaicīga anti-HER2 terapija neietilpa pētījumā 305 un pētījumā 301.

Liposarkoma

Eribulīna efektivitāti liposarkomas ārstēšanā apstiprina pivotālais 3. fāzes sarkomas pētījums (pētījums 309). Šajā pētījumā pacientiem (n = 452) bija viena vai divu apakštipu lokāli recidivējoša, neoperējama un/vai metastātiska mīksto audu sarkoma – leiomiosarkoma vai liposarkoma. Pacienti iepriekš bija saņēmuši vismaz divus ķīmijterapijas kursus, vienam no tiem bija jābūt antraciklīna kursam (ja tas nebija kontraindicēts).

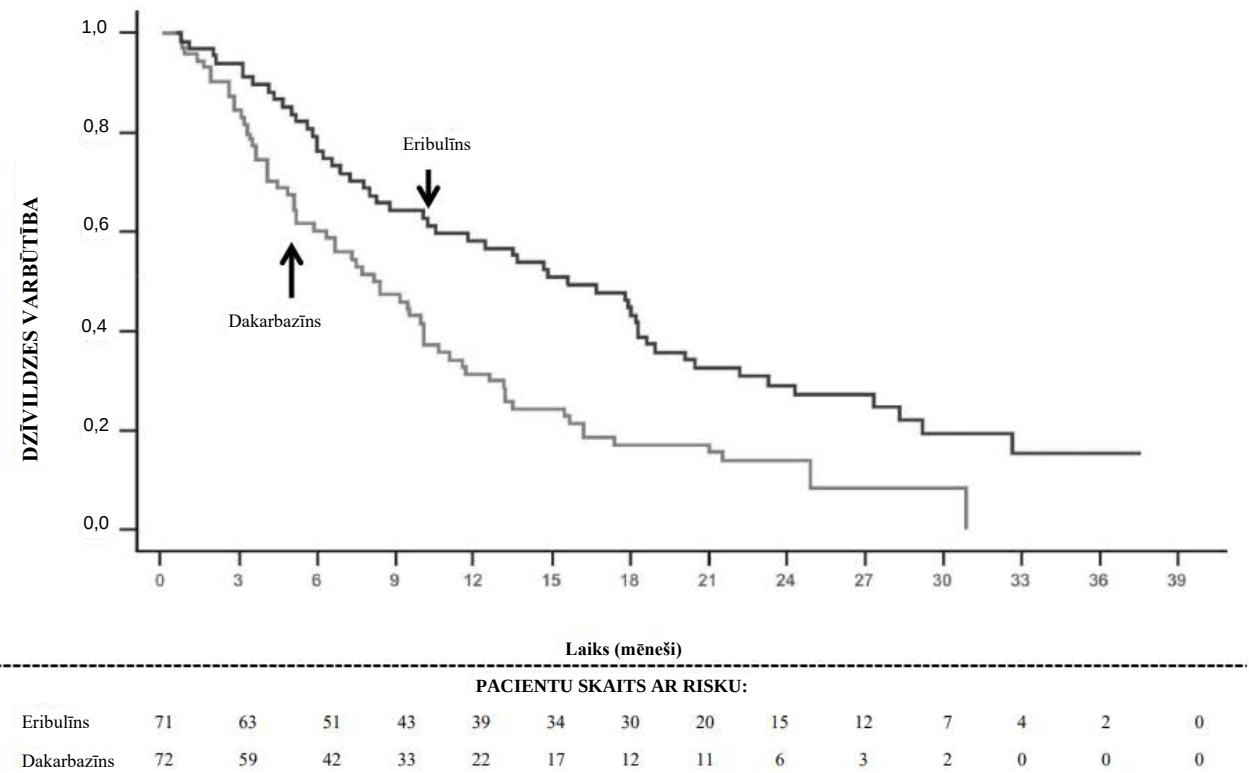
Pacientiem bija jābūt slimības progresēšanai 6 mēnešu laikā pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa. Viņi tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu eribulīnu 1,23 mg/m² 21 dienas cikla 1. un 8. dienā, vai arī dakarbazīnu 850 mg/m², 1000 mg/m² vai 1200 mg/m² (devu pirms randomizācijas noteica pētnieks) ik pēc 21 dienas.

Pētījumā 309 statistiski nozīmīgu OS uzlabojumu salīdzinājumā ar kontroles grupu novēroja eribulīna grupā randomizētajiem pacientiem. Tas izpaudās kā mediānās OS uzlabojums par 2 mēnešiem (13,5 mēneši ar eribulīnu ārstētajiem pacientiem un 11,5 mēneši ar dakarbazīnu ārstētajiem pacientiem). Vispārējā populācijā nebija nozīmīgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas vai vispārējā atbildes reakcijas rādītāja atšķirības starp ārstēšanas grupām.

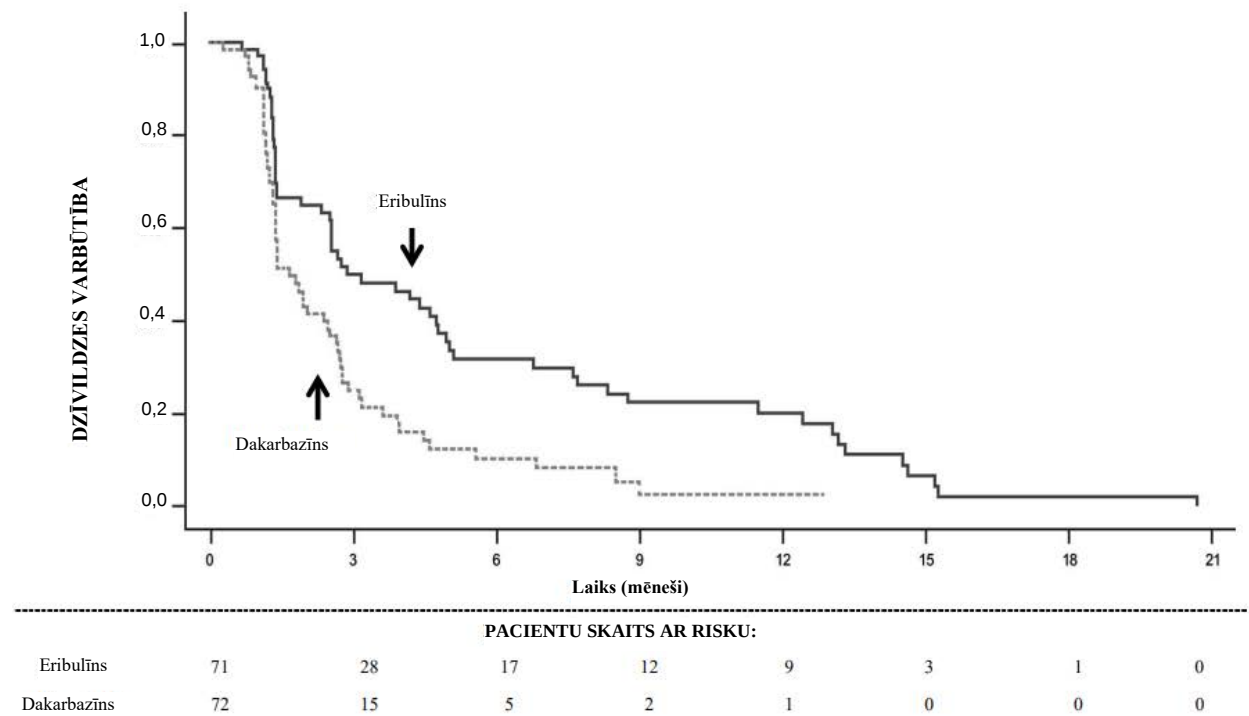
Ārstēšanas ar eribulīnu iedarbība noteikta tikai pacientiem ar liposarkomu (45% dediferencētā, 37% miksoīdo/apaļo šūnu un 18% pleomorfā, pētījumā 309), to pamato iepriekš plānota OS un PFS apakšgrupu analīze. Nebija atšķirību starp eribulīna un dakarbazīna efektivitāti pacientiem ar progresējošu vai metastātisku leiomiosarkomu.

	Pētījums 309 Liposarkomas apakšgrupa		Pētījums 309 Leiomyosarkomas apakšgrupa		Pētījums 309 ITT populācija	
	Eribulīns (n=71)	Dakarbazīns (n=72)	Eribulīns (n=157)	Dakarbazīns (n=152)	Eribulīns (n=228)	Dakarbazīns (n=224)
Vispārējā dzīvildze						
Gadījumu skaits	52	63	124	118	176	181
Mediānais laiks, mēneši	15,6.	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Riska attiecība (95% TI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Nominālā p-vērtība	0,0006		0,5730		0,0169	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas						
Gadījumu skaits	57	59	140	129	197	188
Mediānais laiks, mēneši	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Riska attiecība (95% TI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Nominālā p-vērtība	0,0015		0,5848		0,2287	

Pētījums 309 — vispārējā dzīvildze liposarkomas apakšgrupā



Pētījums 309 —dzīvildze bez slimības progresēšanas liposarkomas apakšgrupā



Pediatriskā populācija

Krūts vēzis

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus eribulīnam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Mīksto audu sarkoma

Eribulīna efektivitāte tika vērtēta, bet ne pierādīta trīs atklātos pētījumos.

Pētījums 113 bija 1. fāzes, atklāts, daudzcentru, devas noteikšanas pētījums, kurā tika vērtēta eribulīna iedarbība pediatrijas pacientiem ar refraktāriem vai recidivējošiem solīdiem audzējiem un limfomām, bet izslēdzot centrālās nervu sistēmas (CNS) audzējus. Kopumā pētījumā tika iekļauti un ārstēti 22 pediatrijas pacienti (vecumā no 3 līdz 17 gadiem). Pacientiem eribulīnu ievadīja intravenozi 21 dienas cikla 1. un 8. dienā trīs devu līmeņos (0,97, 1,23 un 1,58 mg/m²). Eribulīna maksimālā panesamā deva (*maximum tolerated dose*, MTD) / ieteicamā 2. fāzes deva (*recommended Phase 2 dose*, RP2D) tika noteikta kā 1,23 mg/m² 21 dienas cikla 1. un 8. dienā.

Pētījums 223 bija 2. fāzes, atklāts, daudzcentru pētījums, kurā vērtēja eribulīna drošumu un sākotnējo aktivitāti pediatrijas pacientiem ar refraktāru vai recidivējošu rabdomiosarkomu (RMS), nerabdomiosarkomas mīksto audu sarkomu (NRSTS) vai Jūinga sarkomu (EWS). Divdesmit viens pediatrijas pacients (vecumā no 2 līdz 17 gadiem) tika iekļauts un ārstēts ar eribulīna devu 1,23 mg/m² intravenozi 21 dienas cikla 1. un 8. dienā (RP2D no pētījuma 113). Nevienam pacientam netika panākta apstiprināta daļēja atbildes reakcija (*partial response*, PR) vai pilnīga atbildes reakcija (*complete response*, CR).

Pētījums 213 bija 1./2. fāzes, atklāts, daudzcentru pētījums, lai novērtētu eribulīna kombinācijā ar irinotekāna hidrohlorīdu drošumu un efektivitāti pediatrijas pacientiem ar recidivējošiem/refraktāriem solīdiem audzējiem un limfomām, bet izslēdzot CNS audzējus (1. fāze) un novērtētu kombinācijas terapijas efektivitāti pediatrijas pacientiem ar recidivējošu/refraktāru RMS, NRSTS un EWS (2. fāze). Šajā pētījumā kopumā tika iekļauti un ārstēti 40 pediatrijas pacienti. 1. fāzē tika iekļauti un ārstēti 13 pediatrijas pacienti (vecumā no 4 līdz 17 gadiem), RP2D tika noteikts kā eribulīns 1,23 mg/m² 1. un 8. dienā ar irinotekāna hidrohlorīda 40 mg/m² 21 dienas cikla 1. līdz 5. dienā. 2. fāzē tika iekļauti un ārstēti 27 pediatrijas pacienti (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) ar RP2D. Trīs pacientiem apstiprināja PR (1 pacientam katrā RMS, NRSTS un EWS histoloģijas kohortā). Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) bija 11,1%.

Trīs pētījumos ar pediatrijas pacientiem netika novēroti jauni drošuma signāli (skatīt 4.8. apakšpunktu); tomēr pārliecinošus secinājumus nevar izdarīt nelielās pediatriskās populācijas dēļ.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Eribulīna farmakokinētikai ir raksturīga ātra izkļiedes fāze, kam seko ilgstoša eliminācijas fāze ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu apmēram 40 stundas. Tam ir liels izkļiedes tilpums (vidējo vērtību diapazons 43–114 l/m²).

Eribulīns vāji saistās ar plazmas proteīniem. Eribulīna saistīšanās ar plazmas proteīniem (100–1000 ng/ml) cilvēka plazmā ir no 49% līdz 65%.

Biotransformācija

Neizmainīts eribulīns bija galvenā plazmā cirkulējošā viela pēc ¹⁴C-eribulīna ievadīšanas pacientiem. Metabolītu koncentrācijas bija < 0,6% no sākotnējās vielas, apstiprinot, ka cilvēka organismā nav svarīgu eribulīna metabolītu.

Eliminācija

Eribulīnam ir zems klīrenss (vidējo vērtību diapazons 1,16–2,42 l/h/m²). Lietojot vienu reizi nedēļā, eribulīna būtiska uzkrāšanās nav novērota. Farmakokinētiskās īpašības nav atkarīgas no devas vai laika eribulīna devu diapazonā no 0,22 līdz 3,53 mg/m².

Eribulīns tiek eliminēts galvenokārt biliārās ekskrecijas ceļā. Ekskrecijā iesaistītais transportproteīns pašlaik nav zināms. Preklīniskie pētījumi *in vitro* liecina, ka eribulīns tiek transportēts ar Pgp. Tomēr pierādīts, ka klīniski nozīmīgā koncentrācijā eribulīns nav Pgp inhibitors *in vitro*. Turklāt *in vivo* Pgp inhibitora ketokonazola vienlaicīga lietošana neietekmē eribulīna iedarbību (AUC un C_{max}). *In vitro* pētījumi liecina arī, ka eribulīns nav OCT1 substrāts.

Pēc ¹⁴C-eribulīna ievadīšanas pacientiem apmēram 82% devas tika izvadīti ar fēcēm un 9% – ar urīnu, kas liecina, ka renālais klīrenss nav būtisks eribulīna eliminācijas ceļš.

Neizmainīts eribulīns bija radioaktivitātes lielākā daļa fēcēs un urīnā.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā tika novērtēta eribulīna farmakokinētika pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A*; n = 7) un vidēji smagiem (*Child-Pugh B*; n = 4) aknu darbības traucējumiem saistībā ar metastāzēm aknās. Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību (n = 6), eribulīna iedarbība attiecīgi palielinājās 1,8 reizes un 3 reizes pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Eribulīn Baxter ievadīšana 0,97 mg/m² devā pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un 0,62 mg/m² devā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem izraisīja nedaudz lielāku iedarbību nekā pēc 1,23 mg/m² devas ievadīšanas pacientiem ar normālu aknu darbību. Eribulīn Baxter netika pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C*). Pētījumu pacientiem ar cirozes izraisītiem aknu darbības traucējumiem nav. Ieteikumus par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Dažiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja pastiprinātu eribulīna iedarbību un lielu atšķirību starp pacientiem. Eribulīna farmakokinētiku novērtēja 1. fāzes pētījumā pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ≥ 80 ml/min; n = 6), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (30–50 ml/min; n = 7) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (15–< 30 ml/min; n = 6). Kreatinīna klīrensu noteica ar Kokrofta–Golta formulu. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja 1,5 reizes (90% TI: 0,9–2,5) lielāku pēc devas standartizētu AUC_(0–inf). Ieteikumus par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija

Eribulīna koncentrācija plazmā tika apkopota no 83 pediātrijas pacientiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem) ar refraktāriem/recidivējošiem solīdiem audzējiem un limfomām, kuri saņēma eribulīnu pētījumos 113, 213 un 223. Eribulīna FK pediātrijas pacientiem bija salīdzināma ar pieaugušajiem ar STS un pacientiem ar cita veida audzējiem. Eribulīna iedarbība bērniem bija līdzīga iedarbībai pieaugušajiem. Vienlaicīga irinotekāna lietošana neietekmēja eribulīna FK pediātrijas pacientiem ar refraktāriem/recidivējošiem solīdiem audzējiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eribulīns nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas pārbaudē (Eimsa tests). Eribulīns bija pozitīvs peļu limfomas mutagēnēzes testā un bija klastogēns *in vivo* žurku mikrokodolu testā.

Kancerogenitātes pētījumi ar eribulīnu nav veikti.

Fertilitātes pētījumi ar eribulīnu nav veikti, bet, pamatojoties uz neklīnisko atradi atkārtotu devu pētījumos, kur tika novērota toksiska ietekme uz sēkliniekiem gan žurkām (sēklvadu epitēlija hipocelularitāte ar hipospermiju/aspermiju), gan suņiem, terapija ar eribulīnu var kaitīgi ietekmēt vīriešu fertilitāti. Embriofetālās attīstības pētījums ar žurkām apstiprināja toksisku ietekmi uz attīstību un eribulīna teratogēnu iedarbību. Grūsnas žurkas tika ārstētas ar eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,009, 0,027, 0,088 un 0,133 mg/kg eribulīna gestācijas 8., 10. un 12. dienā. No devas atkarīgs palielināts grūtniecību pārtraukšanās skaits un samazināts augļa svars tika novērots, lietojot devas $\geq 0,088$ mg/kg, un palielināta attīstības anomāliju (apakšžokļa, mēles, kuņģa un liesas trūkums) sastopamība tika reģistrēta, lietojot 0,133 mg/kg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts
Ūdens injekcijām
Koncentrēta sālsskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

2 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc atvēršanas

Neatšķaidīta šķīduma šķīduma šķīdumā ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 4 stundas 15 °C – 25 °C temperatūrā un 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā.

Atšķaidīta šķīduma ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 24 stundas 15 °C – 25 °C temperatūrā un 72 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas nav izlietots nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un pārbaudītos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas vai atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienas devas 5 ml flakons no I klases stikla ar teflona pārklātu butilgumijas aizbāzni un noslēdzošu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 2 ml šķīduma.

Iepakojuma lielumi – kartona kastīte ar 1 flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Eribulin Baxter ir citotoksisks pretvēža līdzeklis, un, rīkojoties ar to, tāpat kā ar citiem toksiskiem savienojumiem, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus, aizsargbrilles un aizsargtērpu. Ja šķīdums nokļūst uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nokļūst uz gļotādām, gļotādas rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Eribulin Baxter sagatavot un ievadīt drīkst tikai personāls, kas ir apmācīts rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem. Grūtnieces nedrīkst rīkoties ar Eribulin Baxter.

Izmantojot aseptisku metodi, Eribulin Baxter var atšķaidīt līdz 100 ml ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ir ieteicams izskalot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu. To nedrīkst sajaukt ar citām zālēm un nedrīkst atšķaidīt ar glikozes 5% šķīdumu infūzijām.

Ja zāļu ievadīšanai izmantojat smaili, skatiet ierīces ražotāja sniegtos norādījumus. Eribulin Baxter flakoniem ir 13 mm aizbāznis. Izvēlētajai ierīcei ir jāsader ar maziem flakonu aizbāžņiem.

Eribulin Baxter flakoni ir paredzēti vienreizējai lietošanai. Izmetiet Eribulin Baxter neizlietotās daļas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1819/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 27. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Simtra Deutschland GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte — 2 ml flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām
eribulin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 2 ml flakons satur eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,88 mg eribulīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Bezūdens etilspirts, ūdens injekcijām, koncentrēta sālsskābe, nātrija hidroksīds.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons pa 2 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1819/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

2 ml flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām
eribulin
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Satur 0,88 mg eribulīna / 2 ml

6. CITA

Citotoksisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml šķīdums injekcijām eribulin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eribulin Baxter un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eribulin Baxter lietošanas
3. Kā lietot Eribulin Baxter
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eribulin Baxter
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eribulin Baxter un kādam nolūkam to lieto

Eribulin Baxter satur aktīvo vielu eribulīnu, un tās ir pretvēža zāles, kas darbojas, apstādinot vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

To lieto pieaugušajiem lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža (krūts vēža, kas ir izplatījies ārpus sākotnējā audzēja) ārstēšanai, ja ir izmēģināts vismaz viens cits terapijas līdzeklis, bet tas vairs nav efektīvs.

To arī lieto pieaugušajiem progresējošas vai metastātiskas liposarkomas (vēža veids, kas rodas no taukaudiem) ārstēšanai, ja iepriekš ir izmēģināts kāds terapijas līdzeklis, bet tas vairs nav efektīvs.

2. Kas Jums jāzina pirms Eribulin Baxter lietošanas

Nelietojiet Eribulin Baxter šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret eribulīna mesilātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Eribulin Baxter lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir drudzis vai infekcija;
- ja Jums rodas nejutīgums, tirpšana, durstīšanas sajūta, jutība pret pieskārienu vai muskuļu vājums;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pastāstiet ārstam, kurš varētu vēlēties pārtraukt terapiju vai samazināt devu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem no 0 līdz 18 gadu vecumam, jo tās neiedarbojas.

Citas zāles un Eribulin Baxter

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Eribulin Baxter var izraisīt smagus iedzimtus defektus, un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece, ja vien tas netiek uzskatīts par absolūti nepieciešamu pēc visu iespējamo risku izvērtēšanas Jums un bērnam. Tas var izraisīt arī nākotnē paliekošus fertilitātes traucējumus vīriešiem, kuri to lieto, tādēļ viņiem tas jāapspriež ar ārstu pirms terapijas uzsākšanas. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Eribulin Baxter un 7 mēnešus pēc ārstēšanas jālieto augsti efektīva kontracepcijas metode.

Eribulin Baxter nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā, jo pastāv iespējams risks zīdaiņiem.

Vīrieši, kuriem ir partnere reproduktīvā vecumā, ārstēšanas ar Eribulin Baxter laikā nedrīkst kļūt par bērna tēvu (apaugļot partneri). Vīriešiem ārstēšanas ar Eribulin Baxter laikā un vēl 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Eribulin Baxter var izraisīt blakusparādības, piemēram, nogurumu (ļoti bieži) un reiboni (bieži). Ja jūtat nogurumu vai reiboni, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Eribulin Baxter satur bezūdens etilspirtu

Šīs zāles satur 78,9 mg (0,1 ml) bezūdens etilspirta katrā flakonā. Daudzums 2 ml šo zāļu ir līdzvērtīgs 2 ml alus vai mazāk kā 1 ml vīna. Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi.

Eribulin Baxter satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Eribulin Baxter

Eribulin Baxter Jums ievadīs kvalificēts veselības aprūpes speciālists injekcijas veidā vēnā 2–5 minūšu laikā. Deva, ko saņemsiet, ir atkarīga no Jūsu ķermeņa virsmas laukuma (kas izteikts kvadrātmetros vai m²), kas aprēķināts pēc Jūsu ķermeņa masas un auguma. Eribulin Baxter parastā deva ir 1,23 mg/m², bet Jūsu ārsts to var pielāgot, pamatojoties uz Jūsu asins analīžu rezultātiem un citiem faktoriem. Lai nodrošinātu, ka tiek ievadīta visa Eribulin Baxter deva, pēc tam, kad Eribulin Baxter ir ievadīts, ieteicams izskalot venozo sistēmu ar fizioloģisko šķīdumu.

Cik bieži Jums ievadīs Eribulin Baxter?

Eribulin Baxter parasti ievada 21 dienas cikla 1. un 8. dienā. Ārsts noteiks, cik terapijas ciklus Jums vajadzētu saņemt. Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem ārstam varētu būt nepieciešams atlikt zāļu ievadīšanu, kamēr asins analīzes normalizējas. Ārsts arī var izlemt samazināt devu, kas Jums tiek ievadīta.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums ir kāds no šiem nopietnajiem simptomiem, **pārtrauciet Eribulin Baxter lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības:**

- drudzis ar ātru sirdsdarbību, ātra un sekla elpošana, auksta, bāla, mikla vai plankumiem klāta āda un/vai apjukums. Tās var būt pazīmes, kas liecina par tā saukto sepsi — smagu un nopietnu reakciju uz infekciju. Sepse ir retāk sastopama blakusparādība (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem) un var būt bīstama dzīvībai un izraisīt nāvi;

- apgrūtināta elpošana vai sejas, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Tās varētu būt retākas alerģiskas reakcijas pazīmes (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- nopietni ādas izsitumi ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē, acīm un ģenitālijām. Tās var būt pazīmes stāvoklim, ko sauc par Stīvensa–Džonsona sindromu/toksisku epidermas nekrolīzi. Šī stāvokļa attīstības biežums nav zināms, taču tas var būt dzīvībai bīstams.

Citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- samazināts balto asins šūnu vai sarkano asins šūnu skaits;
- nogurums vai vājums;
- slikta dūša, vemšana, aizcietējums, caureja;
- nejutīgums, tirpšana vai durstīšanas sajūta;
- drudzis;
- ēstgribas zudums, ķermeņa masas zudums;
- apgrūtināta elpošana, klepus;
- sāpes locītavās, muskuļos un mugurā;
- galvassāpes;
- matu izkrišana.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- samazināts trombocītu skaits (kā rezultātā rodas zilumi vai asiņošana neapstājas ilgāku laiku);
- infekcija ar drudzi, pneimonija, drebuļi;
- ātra sirdsdarbība, pietvīkums;
- vertigo, reibonis;
- pastiprināta asaru sekrēcija, konjunktivīts (acs virsmas apsārtums un jutīgums), deguna asiņošana;
- dehidratācija, sausa mute, aukstumpumpas, mutes dobuma piena sēnīte, gremošanas traucējumi, grēmas, vēdera sāpes vai vēdera palielināšanās;
- mīksto audu pietūkums, sāpes (it īpaši sāpes krūšu kurvī, mugurā un kaulos), muskuļu spazmas vai vājums;
- mutes, elpceļu un urīnceļu infekcijas, sāpīga urinēšana;
- sāpes kaklā, sāpīgs vai pilošs deguns, gripai līdzīgi simptomi, sāpes rīklē;
- aknu darbības testu novirzes, cukura, bilirubīna, fosfātu, kālija vai magnija līmeņa izmaiņas asinīs;
- bezmiegs, depresija, garšas sajūtas izmaiņas;
- izsitumi, nieze, nagu bojājumi, sausa vai apsārtusi āda;
- pārmērīga svīšana (ieskaitot svīšanu naktīs);
- zvanīšana ausīs;
- trombi plaušās;
- jostas roze;
- ādas tūska un plaukstu, un pēdu nejutīgums.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem) ir:

- trombi;
- patoloģiski aknu funkcionālo testu rādītāji (hepatotoksicitāte);
- nieru mazspēja, asinis vai olbaltumvielas urīnā;
- plašs plaušu iekaisums, kas var radīt sarētojumus;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- mutes gļotādas čūlas.

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem) ir:

- smags asinsreces traucējums, kā rezultāts ir plaša trombu veidošanās un iekšēja asiņošana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Eribulin Baxter

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Ja Eribulin Baxter tiek atšķaidīts infūzijām

Atšķaidīta šķiduma ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 24 stundas 15 °C – 25 °C temperatūrā un 72 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās nav izlietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un pārbaudītos aseptiskos apstākļos.

Ja Eribulin Baxter kā neatšķaidīts šķidrums tiek pārnesti uz šļirci

Neatšķaidīta šķiduma šļircē ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 4 stundas 15 °C – 25 °C temperatūrā un 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā.

Eribulin Baxter flakoni ir paredzēti vienreizējai lietošanai. Izmetiet Eribulin Baxter neizlietotās devas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eribulin Baxter satur

- Aktīvā viela ir eribulīns. Katrs 2 ml flakons satur eribulīna mesilātu, kas atbilst 0,88 mg eribulīna.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens etilspirts un ūdens injekcijām ar koncentrētu sālskābi (pH pielāgošanai) un nātrija hidroksīdu (pH pielāgošanai) ļoti mazos daudzumos.

Eribulin Baxter ārējais izskats un iepakojums

Eribulin Baxter ir caurspīdīgs, bezkrāsains ūdens šķidrums injekcijām, būtībā bez redzamām daļiņām, kas tiek piegādāts stikla flakonos, kas satur 2 ml šķiduma. Katra kastīte satur 1 flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Simtra Deutschland GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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.I.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 ir Baxter International Inc. reģistrēta preču zīme.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta 2025. gada novembris.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.