

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține 0,5 mg mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,44 mg.

Fiecare flacon a 2 ml conține 1,0 mg mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,88 mg.

### Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 78,9 mg (0,1 ml) de etanol anhidru per fiecare flacon de 2 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție apoasă limpede, incoloră, fără particule vizibile (pH: 6,5 – 8,5; osmolaritate: 750 – 950 mOsm/kg).

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Eribulin Baxter este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastazat, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat (vezi pct. 5.1). Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru aceste tratamente.

Eribulin Baxter este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu liposarcom nerezecabil cărora li s-a administrat anterior terapie pe bază de antraciclină (cu excepția cazului în care aceasta este inadecvată) pentru boală avansată sau metastatică (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Eribulin Baxter trebuie prescris numai de către un medic specialist, cu experiență în utilizarea adecvată a tratamentului antineoplazic. Acesta trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății cu specialitatea oncologie medicală.

### Doze

Doza recomandată de eribulin sub formă de soluție gata pentru utilizare este de 1,23 mg/m<sup>2</sup>, care trebuie administrată intravenos, în decurs de 2 până la 5 minute, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

### **Observație:**

Doza recomandată se referă la forma de bază a substanței active (eribulin). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată unui pacient trebuie efectuată în funcție de concentrația soluției preparate gata pentru utilizare, care conține eribulin 0,44 mg/ml, și de doza recomandată, de 1,23 mg/m<sup>2</sup>. Recomandările de mai jos privind scăderea dozei sunt prezentate de asemenea ca doza de eribulin care trebuie administrată în funcție de concentrația soluției preparate gata pentru utilizare.

În studiile pivot, în publicațiile privind acest studiu și în alte regiuni, de exemplu, Statele Unite și Elveția, doza recomandată se bazează pe forma de sare a medicamentului (mesilat de eribulin).

Pacienții pot prezenta greață sau vărsături. Trebuie avută în vedere profilaxia antiemetică, incluzând corticosteroizi.

#### Temporizarea administrării dozei în timpul tratamentului

Administrarea Eribulin Baxter trebuie temporizată în ziua 1 sau în ziua 8 în oricare dintre următoarele situații:

- Număr absolut de neutrofile (NAN) <  $1 \times 10^9/l$
- Număr de trombocite <  $75 \times 10^9/l$
- Efecte toxice nehematologice de gradul 3 sau 4.

#### Reducerea dozei în timpul tratamentului

În tabelul următor sunt prezentate recomandările privind reducerea dozei în cazul repetării tratamentului.

#### **Recomandări privind reducerea dozei**

<b>Reacții adverse după administrarea precedentă de eribulin</b>	<b>Doza recomandată de eribulin</b>
<b>Hematologice:</b>	
NAN < $0,5 \times 10^9/l$ , care durează mai mult de 7 zile	0,97 mg/m <sup>2</sup>
NAN < $1 \times 10^9/l$ , neutropenie complicată cu febră sau infecție	
Număr de trombocite < $25 \times 10^9/l$ , trombocitopenie	
Număr de trombocite < $50 \times 10^9/l$ , trombocitopenie cu complicații hemoragice sau care necesită transfuzii de sânge sau de masă trombocitară	
<b>Nehematologice:</b>	
Orice reacție adversă de gradul 3 sau 4 în ciclul precedent	
<b>Reaparitia oricărei reacții adverse hematologice sau nehematologice, după cum se specifică mai sus</b>	
În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m <sup>2</sup>	0,62 mg/m <sup>2</sup>
În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m <sup>2</sup>	Se ia în considerare întreruperea administrării

După ce a fost redusă, doza de eribulin nu trebuie mărită din nou.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

##### *Afectarea funcției hepatice ca urmare a metastazelor*

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) este de 0,97 mg/m<sup>2</sup>, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile. Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) este de 0,62 mg/m<sup>2</sup>, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile. Nu s-a studiat administrarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), dar se anticipează că este necesară o reducere mai marcată a dozei dacă se administrează eribulin la acești pacienți.

##### *Afectarea funcției hepatice ca urmare a cirozei hepatice*

Acest grup de pacienți nu a fost studiat. Dozele de mai sus pot fi utilizate la pacienți cu insuficiență ușoară și moderată, dar se recomandă monitorizarea atentă, deoarece poate fi necesară reajustarea dozei.

### Pacienți cu insuficiență renală

Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă prudență și monitorizarea atentă privind siguranța la toți pacienții cu insuficiență renală. (Vezi pct. 5.2.)

### Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcție de vârsta pacientului (vezi pct. 4.8).

### Copii și adolescenți

Eribulin nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm mamar.

Eribulin nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de sarcom de țesuturi moi (vezi pct. 5.1).

### Mod de administrare

Eribulin Baxter este indicat pentru administrare intravenoasă. Doza poate fi diluată cu până la 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Doza nu trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Înaintea administrării, trebuie să se asigure un bun acces venos periferic sau o linie centrală accesibilă. Nu există dovezi care să indice faptul că mesilatul de eribulin determină efect vezicant sau iritativ. În cazul în care se produce extravazare, tratamentul trebuie să fie simptomatic. Pentru informații privind manipularea medicamentelor citotoxice, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptarea

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Hematologie

Mielosupresia este dependentă de doză și se manifestă în principal sub formă de neutropenie (vezi pct. 4.8). Înaintea administrării fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toți pacienții. Tratamentul cu eribulin trebuie inițiat numai la pacienți cu valori ale NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  și număr de trombocite  $> 100 \times 10^9/l$ .

Neutropenia febrilă a apărut la mai puțin de 5% din pacienții tratați cu eribulin. Tratamentul pacienților care prezintă neutropenie febrilă, neutropenie severă sau trombocitopenie trebuie efectuat în conformitate cu recomandările de la pct. 4.2.

Pacienții cu valori ale alanin aminotransferazei (ALAT) sau aspartat aminotransferazei (ASAT)  $> 3 \times$  limita superioară a valorilor normale (LSVN) au prezentat o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 sau a neutropeniei febrile. Cu toate că există date limitate, pacienții cu valori ale bilirubinei  $> 1,5 \times$  LSVN prezintă, de asemenea, o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 și a neutropeniei febrile.

Au fost raportate cazuri letale de neutropenie febrilă, sepsis neutropenic, sepsis și șoc septic.

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu ghidurile relevante (vezi pct. 5.1).

## Neuropatie periferică

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie și senzorială. Apariția neurotoxicității periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariției unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienții cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă comparativ cu pacienții incluși în studiu fără această afecțiune.

## Prelungirea intervalului QT

Într-un studiu ECG deschis, necontrolat, la 26 de pacienți, s-a observat prelungirea intervalului QT în ziua 8, independent de concentrația de eribulin și nu s-a observat nicio prelungire a intervalului QT în ziua 1. Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este inițiat la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia și III, și pacienți cu tulburări electrolitice. Hipokaliemia, hipocalcemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu Eribulin și acești electroliți trebuie monitorizați periodic în timpul tratamentului. Eribulin trebuie evitat la pacienții cu sindrom congenital de interval QT lung.

## Excipienți

Acest medicament conține 78,9 mg (0,1 ml) de alcool (etanol) per fiecare flacon. Cantitatea per 2 ml din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 2 ml bere sau 1 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Fiecare flacon de 2 ml conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Eribulin este eliminat în principal (până la 70%) prin excreție biliară. Nu se cunoaște proteina transportoare implicată în acest proces. Eribulin nu este un substrat al proteinei transportoare de rezistență în cancerul mamar (PRCM), al proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO1, PTAO3, PTAOP1B1, PTAOP1B3), al proteinelor transportoare asociate cu rezistența multiplă la medicamente (PRMM2, PRMM4) și al transportorilor pompei de eflux a sărurilor biliare (PESB).

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase în cazul administrării inhibitorilor și inductorilor izoenzimei CYP3A4. Expunerea la eribulin ( $ASC$  și  $C_{max}$ ) nu a fost influențată de administrarea ketoconazolului, un inhibitor al izoenzimei CYP3A4 și al glicoproteinei P (gpP), și a rifampicinei, un inductor al izoenzimei CYP3A4.

## Efectele eribulinului asupra farmacocineticii altor medicamente

Datele in vitro indică faptul că eribulin este un inhibitor ușor al enzimei cu rol important în metabolizarea medicamentelor, CYP3A4. Nu sunt disponibile date in vivo. Se recomandă prudență și monitorizarea în vederea depistării evenimentelor adverse atunci când se utilizează concomitent medicamente care au un interval terapeutic limitat și sunt eliminate în principal prin intermediul metabolismului mediat de CYP3A4 (de exemplu, alfentanil, ciclosporină, ergotamină, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus, tacrolimus).

În concentrații relevante din punct de vedere clinic, eribulin nu inhibă enzimele CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1.

În concentrații relevante din punct de vedere clinic, eribulin nu a inhibat activitatea mediată de transportorii PRCM, PTCO1, PTCO2, PTAO1, PTAO3, PTAOP1B1 și PTAOP1B3.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea eribulin la femeile gravide sunt inexistente. Eribulin este embriotoxic, fetotoxic și teratogen la șobolani. Eribulin Baxter nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a nevoilor materne și a riscului pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timp ce ele sau partenerii lor se află sub tratament cu Eribulin Baxter și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 3 luni după tratament.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eribulin/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman sau animal. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari și, prin urmare, Eribulin Baxter nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

##### Fertilitatea

La șobolani și câini s-a observat toxicitate testiculară (vezi pct. 5.3). Pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande conservarea spermei înaintea tratamentului, deoarece există posibilitatea infertilității permanente ca urmare a tratamentului cu Eribulin Baxter.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Eribulin Baxter poate provoca reacții adverse cum sunt fatigabilitate și amețeli, care pot avea influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă prezintă simptome de fatigabilitate sau amețeli.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în legătură cu Eribulin Baxter sunt supresia măduvei osoase, manifestată prin neutropenie, leucopenie, anemia, trombocitopenie cu infecțiile asociate. S-a raportat, de asemenea, declanșarea neuropatiei periferice sau agravarea neuropatiei periferice preexistente. Reacțiile toxice gastro-intestinale, manifestate prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație și stomatită, s-au numărat printre reacțiile adverse raportate. Alte reacții adverse includ fatigabilitate, alopecie, creștere a enzimelor hepatice, sepsis și sindromul durerii musculo-scheletice.

##### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Dacă nu se specifică altfel, tabelul prezintă frecvențele reacțiilor adverse observate la pacienți diagnosticați cu neoplasm mamar și sarcom al țesuturilor moi, cărora li s-a administrat doza recomandată în cadrul studiilor de fază 2 și de fază 3.

Categoriile de frecvențe sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ) și foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. În cazurile în care au apărut reacții de gradul 3 sau 4, sunt prezentate frecvența totală efectivă și frecvența reacțiilor de gradul 3 sau 4.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse – toate gradele			
	Foarte frecvente (Frecvență %)	Frecvente (Frecvență %)	Mai puțin frecvente (Frecvență %)	Rare sau cu frecvență necunoscută
<b>Infecții și infestări</b>		Infecții ale tractului urinar (8,5%) (G3/4: 0,7%) Pneumonie (1,6%) (G3/4: 1,0%) Candidoză orală Herpes oral Infecții ale tractului respirator superior Rinofaringită Rinită Herpes zoster	Sepsis (0,5%) (G3/4: 0,5%) <sup>a</sup> Sepsis neutropenic (0,2%) (G3/4: 0,2%) <sup>a</sup> Șoc septic (0,2%) (G3/4: 0,2%) <sup>a</sup>	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Neutropenie (53,6%) (G3/4: 46,0%) Leucopenie (27,9%) (G3/4: 17,0%) Anemie (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Limfopenie (5,7%) (G3/4: 2,1%) Neutropenie febrilă (4,5%) (G3/4: 4,4%) <sup>a</sup> Trombocitopenie (4,2%) (G3/4: 0,7%)		*Coagulare intravasculară diseminată <sup>b</sup>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Scădere a apetitului alimentar (22,5%) (G3/4: 0,7%) <sup>d</sup>	Hipokaliemie (6,8%) (G3/4: 2,0%) Hipomagneziemie (2,8%) (G3/4: 0,3%) Deshidratare (2,8%) (G3/4: 0,5%) <sup>d</sup> Hiperglicemie Hipofozfatemie Hipocalcemie		
<b>Tulburări psihice</b>		Insomnie Depresie		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Neuropatie periferică <sup>c</sup> (35,9%) (G3/4: 7,3%) Cefalee (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Disgeuzie Amețeli (9,0%) (G3/4: 0,4%) <sup>d</sup> Hipoestezie Letargie Neurotoxicitate		
<b>Tulburări oculare</b>		Creștere a secreției lacrimale (5,8%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup> Conjunctivită		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij Tinitus		
<b>Tulburări cardiace</b>		Tahicardie		
<b>Tulburări vasculare</b>		Bufeuri Embolie pulmonară (1,3%) (G3/4: 1,1%) <sup>a</sup>	Tromboză venoasă profundă	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Dispnee (15,2%) <sup>a</sup> (G3/4: 3,5%) <sup>a</sup> Tuse (15,0%) (G3/4: 0,5%) <sup>d</sup>	Durere orofaringiană Epistaxis Rinoree	Pneumopatie interstițială (0,2%) (G3/4: 0,1%)	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață (35,7%) (G3/4: 1,1%) <sup>d</sup> Constipație (22,3%) (G3/4: 0,7%) <sup>d</sup> Diaree (18,7%) (G3/4: 0,8%) Vărsături (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Durere abdominală Stomatită (11,1%) (G3/4: 1,0%) <sup>d</sup> Xerostomie Dispepsie (6,5%) (G3/4: 0,3%) <sup>d</sup> Boală de reflux gastroesofagian Distensie abdominală	Ulcerații bucale Pancreatită	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse – toate gradele			
	Foarte frecvente (Frecvență %)	Frecvente (Frecvență %)	Mai puțin frecvente (Frecvență %)	Rare sau cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Creștere a aspartat aminotransferazei (7,7%) (G3/4: 1,4%) <sup>d</sup> Creștere a alanin aminotransferazei (7,6%) (G3/4: 1,9%) <sup>d</sup> Creștere a gama glutamiltransferazei (1,7%) (G3/4: 0,9%) <sup>d</sup> Hiperbilirubinemie (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Hepatotoxicitate (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Alopecie	Erupții cutanate tranzitorii (4,9%) (G3/4: 0,1%) Prurit (3,9%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup> Tulburări la nivelul unghiilor Transpirații nocturne Xerodermie Eritem Hiperhidroză Eritrodisestezie palmo-plantară (1,0%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup>	Angioedem	**Sindrom Stevens-Johnson/necroliză toxică epidermică <sup>b</sup>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Artralgie și mialgie (20,4%) (G3/4: 1,0%) Lombalgie (12,8%) (G3/4: 1,5%) Durere la nivelul extremităților (10,0%) (G3/4: 0,7%) <sup>d</sup>	Durere osoasă (6,7%) (G3/4: 1,2%) Spasme musculare (5,3%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup> Durere musculo-scheletică Durere toracică musculo-scheletică Slăbiciune musculară		
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Disurie	Hematurie Proteinurie Insuficiență renală	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Fatigabilitate/Astenie (53,2%) (G3/4: 7,7%) Febră (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Inflamație a mucoasei (6,4%) (G3/4: 0,9%) <sup>d</sup> Edeme periferice Durere Frisoane Durere toracică Simptome pseudogripale		
<b>Investigații diagnostice</b>	Scădere ponderală (11,4%) (G3/4: 0,4%) <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> Include evenimente de gradul 5.

<sup>b</sup> Din raportări spontane

<sup>c</sup> Include termenii preferați de neuropatie periferică, neuropatie motorie periferică, polineuropatie, parestezie, neuropatie periferică senzitivă, neuropatie periferică motorie-senzitivă și polineuropatie demielinizantă

<sup>d</sup> Niciun eveniment de gradul 4

\* Rare

\*\* Cu frecvență necunoscută



În general, profilurile de siguranță la populațiile de pacienți cu neoplasm mamar și sarcom al țesuturilor moi au fost similare.

### Descrierea anumitor reacții adverse

#### Neutropenie

Neutropenia observată a fost reversibilă și necumulativă; timpul mediu până la apariția valorii limită inferioare a fost de 13 zile și timpul mediu până la remiterea neutropeniei severe ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) a fost de 8 zile.

Menținerea numărului de neutrofile sub  $0,5 \times 10^9/l$  timp de mai mult de 7 zile a apărut la 13% dintre pacienții cu neoplasm mamar cărora li s-a administrat eribulin în studiul EMBRACE.

Neutropenia a fost raportată ca eveniment advers apărut ca urmare a tratamentului (EAAT) cu o frecvență de 151/404 (37,4% pentru toate gradele) la populația cu sarcom, comparativ cu 902/1 559 (57,9% pentru toate gradele) la populația cu neoplasm mamar. Frecvențele grupate combinate ale EAAT și ale anomaliilor în valorile de laborator ale neutrofilelor au fost de 307/404 (76,0%) și, respectiv, 1 314/1 559 (84,3%). Durata mediană a tratamentului a fost de 12,0 săptămâni pentru pacienții cu sarcom și de 15,9 săptămâni pentru pacientele cu neoplasm mamar.

Au fost raportate cazuri letale de neutropenie febrilă, sepsis neutropenic, sepsis și șoc septic. Dintre cei 1 963 pacienți cu neoplasm mamar și sarcom al țesuturilor moi cărora li s-a administrat eribulin în doza recomandată în cadrul studiilor clinice, a existat câte un eveniment letal de sepsis neutropenic (0,1%) și neutropenie febrilă (0,1%). În plus, au existat 3 evenimente letale de sepsis (0,2%) și unul de șoc septic (0,1%).

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea G-CSF sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu ghidurile curente. La 18% și 13% dintre pacienții tratați cu eribulin în cadrul a două studii de fază 3 privind neoplasmul mamar (Studiile 305 și respectiv 301) s-a administrat G-CSF. În studiul de fază 3 privind sarcomul (Studiul 309), la 26% dintre pacienții tratați cu eribulin s-a administrat G-CSF.

Neutropenia a determinat întreruperea tratamentului la mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat eribulin.

#### Coagulare intravasculară diseminată

Au fost raportate cazuri de coagulare intravasculară diseminată, de obicei în asociere cu neutropenie și/sau sepsis.

#### Neuropatie periferică

La cei 1 559 pacienți cu neoplasm mamar, cea mai frecventă reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului cu eribulin a fost neuropatia periferică (3,4%). Timpul median până la apariția neuropatiei periferice de gradul 2 a fost de 12,6 săptămâni (după 4 cicluri). Dintre cei 404 pacienți cu sarcom, 2 pacienți au întrerupt tratamentul cu eribulin din cauza apariției neuropatiei periferice. Timpul median până la apariția neuropatiei periferice de gradul 2 a fost de 18,4 săptămâni.

Neuropatia periferică de gradul 3 sau 4 a apărut la 7,4% dintre pacienții cu neoplasm mamar și la 3,5% dintre pacienții cu sarcom. În studiile clinice, probabilitatea de apariție a unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente a fost similară la pacienții cu neuropatie preexistentă și la pacienții incluși în studiu fără această afecțiune. La pacienții cu neoplasm mamar și neuropatie periferică preexistentă de gradul 1 sau 2, frecvența neuropatiei periferice de gradul 3, apărută ca urmare a tratamentului, a fost de 14%.

#### Hepatotoxicitate

La unii pacienți cu valori normale/anormale ale enzimelor hepatice înainte de tratamentul cu eribulin, s-a raportat creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice odată cu începerea tratamentului cu eribulin. La majoritatea acestor pacienți, respectivele creșteri au apărut la începutul tratamentului cu eribulin în ciclul 1 – 2 și, deși se consideră că la mare parte dintre pacienți acesta este probabil un fenomen de adaptare a ficatului la tratamentul cu eribulin și nu un semn de toxicitate hepatică semnificativă, s-a raportat și hepatotoxicitatea.

## Grupe speciale de pacienți

### Pacienți vârstnici

Dintre cei 1 559 pacienți cu neoplasm mamar cărora li s-a administrat doza recomandată de eribulin, 283 pacienți (18,2%) au avut vârsta  $\geq 65$  ani. În cadrul populației de 404 pacienți cu sarcom, 90 pacienți (22,3%) tratați cu eribulin au avut vârsta  $\geq 65$  ani. Profilul de siguranță al eribulinului la pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani) a fost similar cu cel observat la pacienții cu vârsta  $< 65$  ani, cu excepția asteniei/fatigabilității, care a manifestat o tendință ascendentă în raport cu vârsta. Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții vârstnici.

### Pacienți cu insuficiență hepatică

Pacienții cu valori ale ALAT sau ASAT  $> 3 \times$  LSVN au prezentat o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 sau a neutropeniei febrile. Cu toate că există date limitate, pacienții cu valori ale bilirubinei  $> 1,5 \times$  LSVN prezintă, de asemenea, o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 și a neutropeniei febrile (vezi, de asemenea, pct. 4.2 și 5.2).

### Copii și adolescenți

Au fost efectuate trei studii deschise, Studiile 113, 213 și 223, la copii și adolescenți cu tumori solide sau limfoame refractare sau recidivante, care au exclus însă tumorile la nivelul sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 5.1).

Siguranța eribulinului administrat în monoterapie a fost evaluată la 43 de copii și adolescenți cărora li s-au administrat doze până la  $1,58 \text{ mg/m}^2$  în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile (Studiile 113 și 223). Siguranța eribulinului administrat în asociere cu irinotecan a fost, de asemenea, evaluată la 40 de copii și adolescenți cărora li s-au administrat eribulin  $1,23 \text{ mg/m}^2$  în Zilele 1 și 8 și irinotecan  $20 \text{ mg/m}^2$  sau  $40 \text{ mg/m}^2$  Zilele 1 până la 5 dintr-un ciclu de 21 de zile sau  $100 \text{ mg/m}^2$  sau  $125 \text{ mg/m}^2$  în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile (Studiul 213).

În Studiul 113 (fază 1), reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost număr scăzut de leucocite, număr scăzut de limfocite, anemie și număr scăzut de neutrofile.

În Studiul 213 (fază 1/2), reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost neutropenie (în faza 1) și diaree și număr scăzut de neutrofile (în faza 2).

În Studiul 223 (fază 2), reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost număr scăzut de neutrofile, anemie și număr scăzut de leucocite.

Profilul de siguranță al eribulinului administrat în monoterapie sau în asociere cu clorhidrat de irinotecan la acești copii și adolescenți a corespuns profilului de siguranță cunoscut al oricărui dintre cele două medicamente de studiu administrat la adulți.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Într-un caz de supradozaj, pacientului i s-a administrat, în mod accidental,  $7,6 \text{ mg}$  eribulin (de aproximativ de 4 ori doza planificată) și a dezvoltat, consecutiv, o reacție de hipersensibilitate (de gradul 3) în ziua 3 și neutropenie (de gradul 3) în ziua 7. Ambele reacții adverse s-au remis în urma tratamentului suportiv.

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu eribulin. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat atent. Tratamentul supradozajului trebuie să includă intervenții medicale suportive pentru

tratamentul manifestărilor clinice.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antineoplazice, codul ATC: L01XX41

Mesilatul de eribulin este un inhibitor al dinamicii microtubulilor, aparținând medicamentelor antineoplazice din clasa halicondrinelor. Din punct de vedere structural, acesta este un analog simplificat al halicondrinei B, un produs natural izolat din buretele de mare *Halichondria okadai*.

Eribulin inhibă faza de creștere a microtubulilor fără să influențeze faza de scurtare și sechestrează tubulina în agregate neproductive. Eribulin își exercită efectele prin intermediul unui mecanism antimitotic pe bază de tubulină, ducând la blocarea ciclului celular G<sub>2</sub>/M, ruperea fusurilor mitotice și, în cele din urmă, la apoptoză celulară, după blocajul mitotic prelungit și ireversibil.

#### Eficacitate clinică

##### Neoplasm mamar

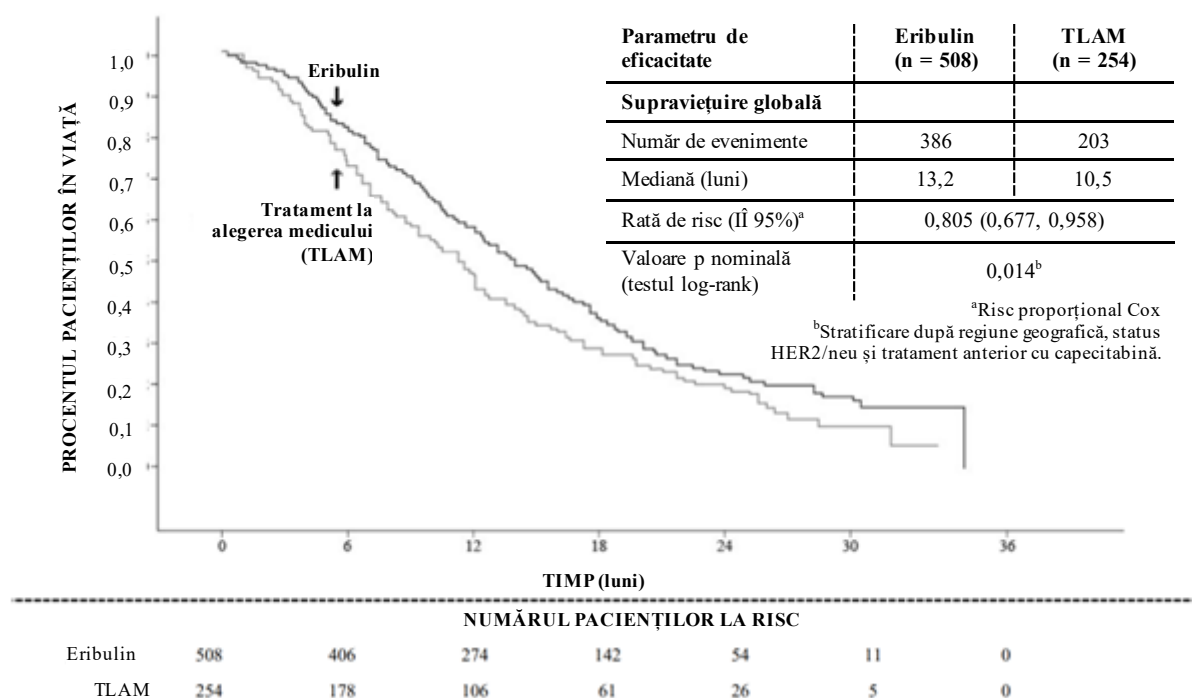
Eficacitatea Eribulin Baxter în neoplasmul mamar este susținută în primul rând prin două studii comparative randomizate, de fază 3.

Cei 762 de pacienți incluși în studiul pivot de fază 3 EMBRACE (Studiul 305) au avut neoplasm mamar local, recurent sau metastatic și li s-au administrat anterior cel puțin două până la maximum cinci regimuri chimioterapice, incluzând o antraciclina și un taxan (cu excepția cazului în care acestea erau contraindicate). A fost obligatoriu ca pacienții să fi progresat în decurs de 6 luni de la administrarea ultimei scheme chimioterapeutice. Statusul HER2 al pacienților a fost: 16,1% pozitiv, 74,2% negativ și 9,7% necunoscut, în timp ce 18,9% dintre pacienți aveau un status triplu negativ. Aceștia au fost repartizați randomizat în raport de 2:1 pentru a li se administra fie eribulin, fie un tratament la alegerea medicului (TLAM), din care la 97% s-a administrat chimioterapie (26% vinorelbina, 18% gemcitabina, 18% capecitabina, 16% taxan, 9% antraciclina, 10% alte chimioterapice) și la 3% s-a administrat tratament hormonal.

Studiul a întrunit criteriul de evaluare final principal, cu un rezultat de supraviețuire globală (SG) superior, semnificativ din punct de vedere statistic, în grupul de tratament cu eribulin, comparativ cu TLAM, la 55% dintre evenimente.

Acest rezultat a fost confirmat printr-o analiză actualizată privind supraviețuirea globală, efectuată pentru 77% dintre evenimente.

## Studiul 305 – Supraviețuirea globală actualizată (populația cu intenție de tratament)



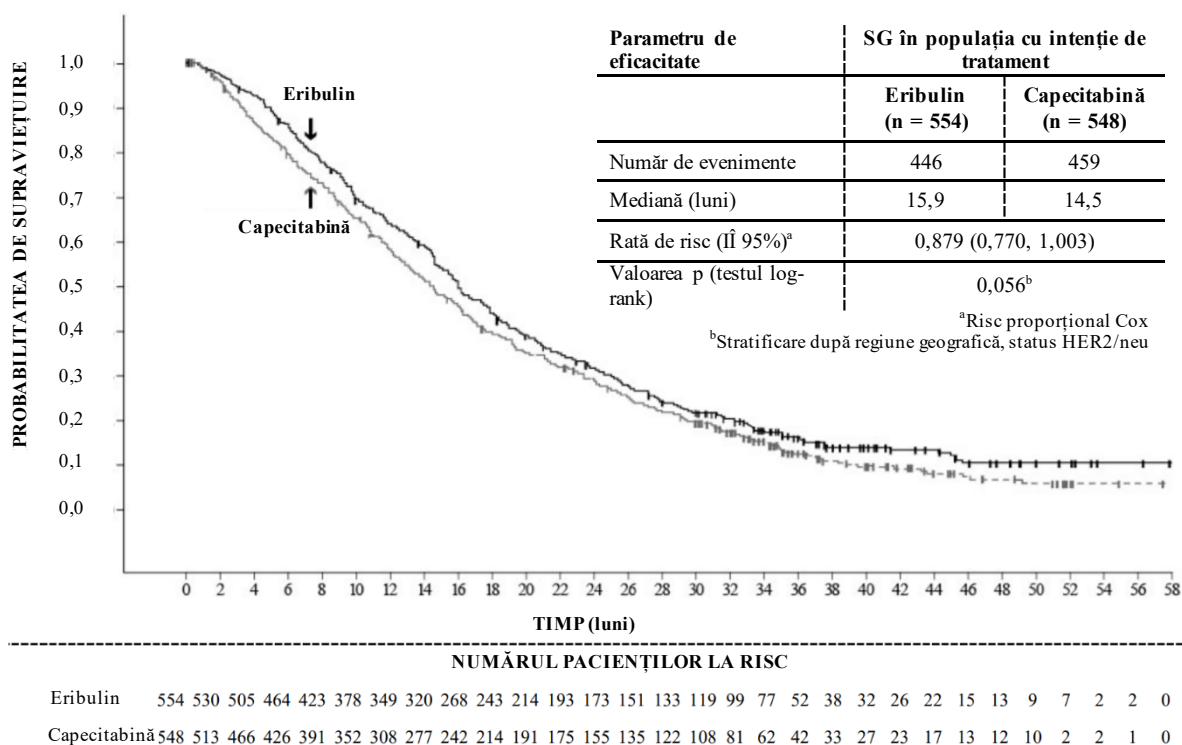
În cazul examinării independente, supraviețuirea mediană în absența progresiei bolii (SIAPB) a fost de 3,7 luni pentru eribulin, comparativ cu 2,2 luni pentru grupul cu TLAM (RR 0,865, Î 95%: 0,714, 1,048, p=0,137). În ceea ce privește răspunsul, la evaluarea pacienților, rata de răspuns obiectiv conform criteriilor RECIST a fost de 12,2% (Î 95%: 9,4%, 15,5%) în cazul examinării independente pentru grupul cu eribulin comparativ cu 4,7% (Î 95%: 2,3%, 8,4%) pentru grupul cu TLAM.

Efectul pozitiv asupra supraviețuirii globale (SG) a fost observat atât la grupele de pacienți cu boală refractară, cât și la cele cu boală nerefractară la tratamentul cu taxani. În actualizarea privind supraviețuirea globală (SG), riscul relativ (RR) pentru eribulin comparativ cu TLAM a fost de 0,90 (Î 95%: 0,71, 1,14) în favoarea eribulin pentru pacienții cu boală refractară la tratamentul cu taxani și de 0,73 (Î 95%: 0,56, 0,96) pentru pacienții cu boală nerefractară la tratamentul cu taxani.

Efectul pozitiv asupra SG a fost observat atât la grupa de pacienți cărora nu li s-a administrat anterior capecitabină, cât și la cea la care s-a administrat tratament anterior cu capecitabină. Analiza datelor actualizate privind SG a evidențiat un beneficiu asupra supraviețuirii pentru grupul de tratament cu eribulin comparativ cu grupul cu TLAM, atât la pacienții cărora li s-a administrat tratament anterior cu capecitabină, cu RR de 0,787 (Î 95%: 0,645, 0,961), cât și pentru pacienții cărora nu li s-a administrat tratament anterior cu capecitabină, cu un RR corespunzător de 0,865 (Î 95%: 0,606, 1,233).

Al doilea studiu de fază 3, realizat la pacienți cu neoplasm mamar metastatic aflați într-un stadiu mai incipient al tratamentului, Studiul 301, a fost un studiu deschis, randomizat, la pacienți (n = 1 102) cu neoplasm mamar avansat local sau metastatic, pentru a investiga eficacitatea monoterapiei cu eribulin comparativ cu monoterapia cu capecitabină în ceea ce privește SG și SIAPB drept criteriu final de evaluare co-primar. Pacienților li se administraseră anterior până la trei regimuri chimioterapice, inclusiv o antraciclină și un taxan și maxim două pentru boală în stadiu avansat, procentajul de pacienți cărora li s-au administrat 0, 1 sau 2 tratamente chimioterapice anterioare pentru neoplasm mamar metastatic fiind de 20,0%, 52,0% sau, respectiv, 27,2%. Statusul HER2 al pacienților a fost: 15,3% pozitiv, 68,5% negativ și 16,2% necunoscut, în timp ce 25,8% dintre pacienți aveau un status triplu negativ.

## Studiul 301 – Supraviețuirea globală (populația cu intenție de tratament)



Supraviețuirea în absența progresiei bolii evaluată printr-o examinare independentă a fost similară între eribulin și capecitabină, cu valori mediane de 4,1 luni comparativ cu 4,2 luni, respectiv (RR 1,08; [ÎI 95%: 0,932, 1,250]). Rata de răspuns obiectiv, conform evaluării printr-o examinare independentă, a fost de asemenea similară între eribulin și capecitabină; 11,0% (ÎI 95%: 8,5, 13,9) în grupul cu eribulin și 11,5% (ÎI 95%: 8,9, 14,5) în grupul cu capecitabină.

Supraviețuirea globală la pacienții cu status HER2 negativ și cu status HER2 pozitiv în grupul cu eribulin și în grupurile de control din Studiul 305 și Studiul 301 este prezentată mai jos:

Parametru de eficacitate	Studiul 305 – Supraviețuirea globală actualizată (populația cu intenție de tratament)			
	HER2 negativ		HER2 pozitiv	
	Eribulin (n = 373)	TLAM (n = 192)	Eribulin (n = 83)	TLAM (n = 40)
Număr de evenimente	285	151	66	37
Luni, mediană	13,4	10,5	11,8	8,9
Rată de risc (ÎI 95%)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
valoarea p (testul log-rank)	0,106		0,015	

Parametru de eficacitate	Studiul 301 – Supraviețuirea globală la populația cu intenție de tratament			
	HER2 negativ		HER2 pozitiv	
	Eribulin (n = 375)	Capecitabină (n = 380)	Eribulin (n = 86)	Capecitabină (n = 83)
Număr de evenimente	296	316	73	73
Luni, mediană	15,9	13,5	14,3	17,1
Rată de risc (ÎI 95%)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
valoarea p (testul log-rank)	0,030		0,837	

Notă: Tratamentul anti-HER2 concomitent nu a fost inclus în Studiul 305 și în Studiul 301.

## Liposarcom

În liposarcom, eficacitatea eribulinului este susținută de studiul pivot de fază 3 privind sarcomul (Studiul 309). Pacienții din cadrul acestui studiu (n = 452) au avut sarcom al țesuturilor moi local recurent, inoperabil și/sau metastatic de unul sau două subtipuri – leiomiosarcom sau liposarcom. Pacienților li se administraseră cel puțin două scheme anterioare de chimioterapie, una dintre acestea fiind în mod obligatoriu o antraciclină (cu excepția cazurilor în care aceasta a fost contraindicată).

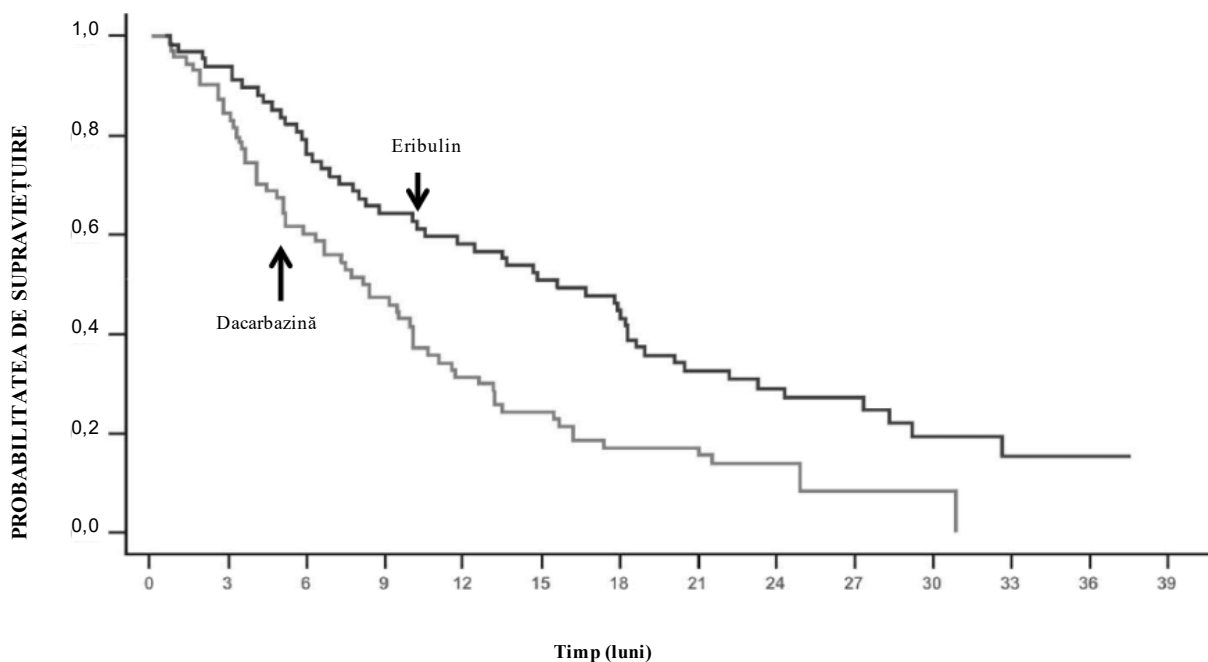
A fost obligatoriu ca pacienții să fi progresat în decurs de 6 luni de la administrarea ultimei scheme chimioterapeutice. Aceștia au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie eribulin 1,23 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de 21 zile, fie dacarbazină 850 mg/m<sup>2</sup>, 1 000 mg/m<sup>2</sup> sau 1 200 mg/m<sup>2</sup> (doza fiind determinată de investigator anterior randomizării), o dată la 21 zile.

În Studiul 309, o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG a fost observată la pacienții randomizați în brațul cu eribulin comparativ cu brațul de control. Aceasta s-a tradus într-o îmbunătățire de 2 luni a SG mediană (13,5 luni pentru pacienții tratați cu eribulin comparativ cu 11,5 luni pentru pacienții tratați cu dacarbazină). Nu au existat diferențe semnificative în supraviețuirea fără progresia bolii sau rata de răspuns generală între brațele de tratament în cadrul populației generale.

Efectele tratamentului cu eribulin au fost limitate la pacienții cu liposarcom (45% dediferențiat, 37% mixoid/cu celule rotunde și 18% pleomorfic în Studiul 309) pe baza analizelor preplanificate pe subgrupuri privind SG și SFP. Nu au existat diferențe de eficacitate între eribulin și dacarbazină la pacienții cu leiomiosarcom avansat sau metastatic.

	Studiul 309 Subgrupul cu liposarcom		Studiul 309 Subgrupul cu leiomiosarcom		Studiul 309 Populația cu IdT	
	Eribulin (n = 71)	Dacarbazină (n = 72)	Eribulin (n = 157)	Dacarbazină (n = 152)	Eribulin (n = 228)	Dacarbazină (n = 224)
<b>Supraviețuire globală</b>						
Număr de evenimente	52	63	124	118	176	181
Luni, mediană	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Rată de risc (Î 95%)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Valoare p nominală	0,0006		0,5730		0,0169	
<b>Supraviețuire fără progresia bolii</b>						
Număr de evenimente	57	59	140	129	197	188
Luni, mediană	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Rată de risc (Î 95%)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Valoare p nominală	0,0015		0,5848		0,2287	

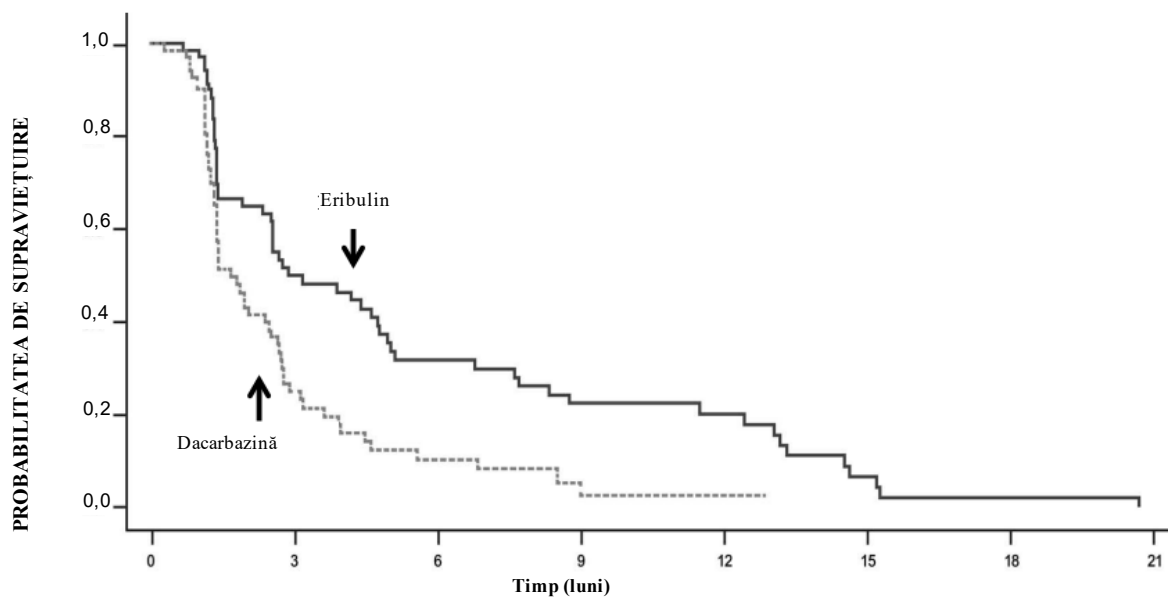
### Studiul 309 - Supraviețuirea generală în subgrupul cu liposarcom



NUMĂRUL PACIENȚILOR LA RISC:

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

### Studiul 309 – Supraviețuirea fără progresia bolii în subgrupul cu liposarcom



NUMĂRUL PACIENȚILOR LA RISC:

Eribulin	71	28	17	12	9	3	1	0
Dacarbazină	72	15	5	2	1	0	0	0

## Copii și adolescenți

### *Neoplasm mamar*

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu eribulin la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația de neoplasm mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### *Sarcom de țesuturi moi*

Eficacitatea eribulinului a fost evaluată, fără a fi însă stabilită, în trei studii deschise:

Studiul 113 a fost un studiu de fază 1, deschis, multicentru, de identificare a dozei, care a evaluat eribulin administrat la copii și adolescenți cu tumori solide și limfoame refractare sau recurente, excluzând tumorile de la nivelul SNC. Au fost înrolați și tratați în total 22 de copii și adolescenți (interval de vârstă: 3 – 17 ani). Pacienților li s-a administrat eribulin intravenos în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile, la trei niveluri de doză (0,97, 1,23 și 1,58 mg/m<sup>2</sup>). Doza maximă tolerată (DMT)/doza recomandată în faza 2 (DRF2) de eribulin a fost determinată ca fiind cea de 1,23 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile.

Studiul 223 a fost un studiu de fază 2, deschis, multicentru, care a evaluat siguranța și activitatea preliminară a eribulinului la copii și adolescenți cu rhabdomiosarcom (RMS) refractar sau recurent, sarcom de țesuturi moi non-rhabdomiosarcom (STMNR) sau sarcom Ewing (SEW). Un număr de 21 de copii și adolescenți (interval de vârstă: 2 – 17 ani) au fost înrolați și tratați cu eribulin în doză de 1,23 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile (DRF2 din Studiul 113). Niciun pacient nu a obținut răspuns parțial (RP) confirmat sau răspuns complet (RC).

Studiul 213 a fost un studiu de fază 1/2, deschis, multicentru, de evaluare a siguranței și a eficacității eribulinului în asociere cu clorhidrat de irinotecan la copii și adolescenți cu tumori solide și limfoame recidivate/refractare, excluzând tumorile de la nivelul SNC (faza 1) și de evaluare a eficacității tratamentului în asociere administrat copiilor și adolescenților cu RMS recidivat/refractar, STMNR și SEW (faza 2). Au fost înrolați și tratați în total 40 de copii și adolescenți în acest studiu. În faza 1, au fost înrolați și tratați 13 copii și adolescenți (interval de vârstă: 4 – 17 ani); DRF2 a fost determinată ca fiind eribulin 1,23 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1 și 8 în asociere cu clorhidrat de irinotecan 40 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1 – 5 dintr-un ciclu de 21 de zile.

În faza 2, au fost înrolați și tratați 27 de copii și adolescenți (interval de vârstă: 4 – 17 ani) cu DRF2. Trei pacienți au avut RP confirmat (1 pacient în fiecare cohortă histologică RMS, STMNR și SEW). Rata răspunsului obiectiv (RRO) a fost de 11,1%.

În cele trei studii la copii și adolescenți nu au fost observate semnale privind siguranța (vezi pct. 4.8); cu toate acestea, nu pot fi formulate concluzii clare din cauza dimensiunii mici a grupurilor de pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Distribuție

Farmacocinetica eribulinului se caracterizează printr-o fază de distribuție rapidă, urmată de o fază de eliminare prelungită, cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 40 ore. Medicamentul prezintă un volum de distribuție mare (cu valori medii cuprinse între 43 și 114 l/m<sup>2</sup>).

Eribulin este slab legat de proteinele plasmatică. În plasma umană, legarea eribulin de proteinele plasmatică (100 – 1 000 ng/ml) este cuprinsă între 49% și 65%.



## Metabolizare

În urma administrării <sup>14</sup>C-eribulin la pacienți, eribulinul sub formă nemodificată a fost forma circulantă principală în plasmă. Concentrațiile metaboliților au reprezentat mai puțin de 0,6% din compusul inițial, confirmând faptul că nu există metaboliți principali ai eribulinului la om.

## Eliminare

Eribulin are un clearance scăzut (valori medii cuprinse între 1,16 și 2,42 l/oră și m<sup>2</sup>). Nu s-a observat o acumulare semnificativă a eribulinului în urma administrării săptămânale. Proprietățile farmacocinetice nu sunt dependente de doză sau timp pentru doze de eribulin cuprinse între 0,22 și 3,53 mg/m<sup>2</sup>.

Eribulin se elimină în principal prin excreție biliară. În prezent nu se cunoaște proteina de transport implicată în excreție. Studiile preclinice in vitro indică faptul că eribulin era transportat prin intermediul glicoproteinei P (gpP). Cu toate acestea, s-a demonstrat că, la concentrații relevante din punct de vedere clinic, eribulinul nu se comportă ca inhibitor al gpP in vitro. De asemenea, in vivo, administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor al gpP, nu are niciun efect asupra expunerii la eribulin (ASC și C<sub>max</sub>). Studiile in vitro au indicat de asemenea, că eribulinul nu este un substrat al transportorului TCO1.

După administrarea <sup>14</sup>C-eribulin la pacienți, aproximativ 82% din doză a fost eliminată în materiile fecale și 9% în urină, ceea ce indică faptul că clearance-ul renal nu constituie o cale semnificativă de eliminare a eribulinului.

Eribulin sub formă nemodificată a reprezentat cea mai mare parte din radioactivitatea totală în materiile fecale și urină.

## Insuficiență hepatică

Un studiu a evaluat farmacocinetica eribulinului la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A; n = 7) și moderată (Child-Pugh A; n = 4) din cauza metastazelor hepatice. Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (n = 6), expunerea la eribulin a crescut de 1,8 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, de 3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Administrarea de Eribulin Baxter în doză de 0,97 mg/m<sup>2</sup> la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și de 0,62 mg/m<sup>2</sup> la pacienții cu insuficiență hepatică moderată a determinat o expunere mai mare la eribulin decât în cazul administrării unei doze de 1,23 mg/m<sup>2</sup> la pacienți cu funcție hepatică normală. Eribulin Baxter nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Nu există studii la pacienți cu insuficiență hepatică din cauza cirozei hepatice. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

## Insuficiență renală

S-a observat o expunere crescută la eribulin la unii pacienți cu afectare moderată sau severă a funcției renale, cu o variabilitate ridicată între subiecți. Farmacocinetica eribulinului a fost evaluată într-un studiu de fază 1 la pacienți cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei: ≥ 80 ml/min; n = 6), cu insuficiență renală moderată (30 – 50 ml/min; n = 7) sau severă (15 – < 30 ml/min; n = 6). Clearance-ul creatininei a fost estimat cu ajutorul formulei Cockcroft-Gault. S-a observat o valoare de 1,5 ori (Î 90%: 0,9 – 2,5) mai mare a ASC<sub>(0-inf)</sub> normalizată în funcție de doză la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind tratamentul.

## Copii și adolescenți

Concentrațiile plasmatiche ale eribulinului au fost măsurate la 83 de copii și adolescenți (interval de vârstă: 2 – 17 ani) cu tumori solide și limfoame refractare/recidivate și recurente, cărora li s-a administrat eribulin în Studiile 113, 213 și 223. Farmacocinetica eribulinului la copii și adolescenți a fost comparabilă cu cea observată la adulții cu STM și la pacienți cu alte tipuri de tumori. Expunerea la eribulin în rândul copii și adolescenți a fost similară cu expunerea la pacienții adulți. Administrarea

concomitentă cu irinotecan nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii eribulinului la copiii și adolescenții cu tumori solide refractare/recidivate și recurente.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

În testul mutațiilor inverse bacteriene (testul Ames), eribulin nu a fost mutagen *in vitro*. Eribulin a fost pozitiv în testul privind mutagenitatea efectuat pe celule limfomatoase de șoarece și a fost clastogen în testul micronucleilor *in vivo* la șobolan.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu eribulin.

Nu s-au efectuat studii privind efectul asupra fertilității cu eribulin, dar pe baza datelor non-clinice obținute din studiile cu doze repetate, la care s-a observat toxicitate testiculară la șobolani (hipocelularitatea epiteliului seminifer și hipospermie/aspermie) și câini, fertilitatea masculină poate fi compromisă prin tratamentul cu eribulin. Un studiu privind efectele asupra dezvoltării embriofetale la șobolani a confirmat toxicitatea asupra dezvoltării și potențialul teratogen al eribulinului. Femelelor gestante de șobolan li s-a administrat mesilat de eribulin echivalent cu eribulin 0,009 mg/kg, 0,027 mg/kg, 0,088 mg/kg și 0,133 mg/kg, în zilele de gestație 8, 10 și 12. La doze  $\geq 0,088$  mg/kg s-a observat un număr crescut de resorbții și scăderea greutatei corporale la feteși în funcție de doză, iar la doze de 0,133 mg/kg s-a înregistrat o frecvență crescută a malformațiilor (absența maxilarului inferior, limbii, stomacului și splinei).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Alcool etilic anhidru

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric, concentrat (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### 6.3 Perioada de valabilitate

#### Flacoane nedeschise

2 ani.

#### Perioada de valabilitate în timpul utilizării

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării sub formă de soluție nediluată în seringă a fost demonstrată timp de 4 ore la 15 °C – 25 °C și de 24 ore la 2 °C – 8 °C.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării sub formă de soluție diluată a fost demonstrată timp de 24 ore la 15 °C – 25 °C și de 72 ore la 2 °C – 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu durează mai mult de 24 de ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere sau după diluare, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon cu doză unică a 5 ml din sticlă de tip I, acoperit cu teflon, cu dop din cauciuc butilic și sigiliu detașabil din aluminiu, conținând 2 ml de soluție.

Mărimea de ambalaj este cutie cu 1 flacon.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Eribulin Baxter este un medicament citotoxic antineoplazic și, similar altor compuși toxici, se impune prudență în manipularea sa. Se recomandă utilizarea de mănuși, ochelari și îmbrăcăminte de protecție. Dacă pielea vine în contact cu soluția, trebuie spălată imediat cu apă și săpun din abundență. Dacă medicamentul vine în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate foarte bine cu apă. Eribulin Baxter trebuie preparat și administrat numai de către personal instruit în mod corespunzător în manipularea medicamentelor citotoxice. Gravidele din cadrul personalului medical nu trebuie să manipuleze Eribulin Baxter.

Utilizând o tehnică aseptică, Eribulin Baxter poate fi diluat cu până la 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). După administrare, se recomandă ca linia de perfuzie intravenoasă să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a se asigura administrarea în întregime a dozei. Nu trebuie amestecat cu alte medicamente și nu trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

Dacă se utilizează un dispozitiv spike pentru administrarea medicamentului, trebuie consultate instrucțiunile producătorului dispozitivului. Flacoanele de Eribulin Baxter au un dop cu grosimea de 13 mm. Dispozitivul ales trebuie să fie compatibil cu dopurile mici de flacon.

Flacoanele Eribulin Baxter sunt exclusiv de unică folosință. Eliminați orice cantitate neutilizată de Eribulin Baxter rămasă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/24/1819/001

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie – flacon a 2 ml

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml soluție injectabilă  
eribulin

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Etanol (alcool etilic) anhidru, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu.

Consultați prospectul pentru mai multe informații.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă  
1 flacon a 2 ml

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/24/1819/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon a 2 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml soluție injectabilă  
eribulin  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Conține 0,88 mg eribulin în 2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Citotoxic

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Eribulin Baxter 0,44 mg/ml soluție injectabilă eribulin

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Eribulin Baxter și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Eribulin Baxter
3. Cum să utilizați Eribulin Baxter
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eribulin Baxter
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Eribulin Baxter și pentru ce se utilizează

Eribulin Baxter conține substanța activă eribulin și este un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului, care acționează prin oprirea creșterii și răspândirii celulelor canceroase.

Este utilizat la adulți, în tratamentul cancerului de sân local în stadiu avansat sau metastatic (cancerul de sân care a depășit tumora inițială), după ce a fost încercat cel puțin un alt tratament, dar care și-a pierdut efectul.

Este, de asemenea, utilizat la adulți în tratamentul liposarcomului (un tip de cancer care apare în țesutul adipos) avansat sau metazat, în cazurile în care s-a încercat o terapie anterioară, dar aceasta și-a pierdut efectul.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Eribulin Baxter

##### Nu utilizați Eribulin Baxter

- dacă sunteți alergic(ă) la mesilatul de eribulin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- dacă alăptați.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Eribulin Baxter, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă aveți febră sau o infecție
- dacă prezentați amorțeală, senzații de furnicături, înțepături, sensibilitate la atingere sau slăbiciune musculară
- dacă aveți probleme cu inima

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, spuneți medicului dumneavoastră, care este posibil să dorească să oprească tratamentul sau să reducă doza.

## Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta între 0 și 18 ani, întrucât nu acționează.

### Eribulin Baxter împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

### Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Eribulin Baxter poate provoca defecte congenitale grave și nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră absolut necesar și după evaluarea atentă a tuturor riscurilor pentru dumneavoastră și copil. De asemenea, medicamentul poate provoca probleme viitoare permanente de fertilitate la bărbați și aceștia trebuie să discute cu medicul curant înaintea începerii tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și timp de până la 3 luni după tratamentul cu Eribulin Baxter.

Eribulin Baxter nu trebuie utilizat în timpul alăptării din cauza riscului posibil pentru copil.

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Eribulin Baxter poate provoca reacții adverse cum sunt oboseală (foarte frecvent) și amețeli (frecvent). Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți obosit(ă) sau amețit(ă).

### Eribulin Baxter conține etanol (alcool etilic) anhidru

Acest medicament conține 78,9 mg (0,1 ml) de etanol anhidru per fiecare flacon. Cantitatea per 2 ml din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 2 ml bere sau 1 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

### Eribulin Baxter conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

## 3. Cum să utilizați Eribulin Baxter

Eribulin Baxter vă va fi administrat de către un profesionist în domeniul sănătății calificat prin injecție într-o venă, în decurs de 2 până la 5 minute. Doza care vă va fi administrată este în funcție de suprafața dumneavoastră corporală (exprimată în metri pătrați, sau  $m^2$ ), calculată în funcție de greutatea și înălțimea dumneavoastră. Doza uzuală de Eribulin Baxter este de  $1,23 \text{ mg}/m^2$ , dar aceasta poate fi modificată de către medicul dumneavoastră în funcție de rezultatele analizelor de sânge sau de alți factori. Pentru a asigura administrarea în întregime a dozei de Eribulin Baxter, se recomandă spălarea liniei de perfuzie intravenoasă cu o soluție salină după administrarea Eribulin Baxter.

### Cât de des vi se va administra Eribulin Baxter?

Eribulin Baxter este administrat de regulă în ziua 1 și 8 a fiecărui ciclu de 21 zile. Medicul dumneavoastră va stabili cât de multe cicluri de tratament trebuie să vi se administreze. În funcție de rezultatele analizelor dumneavoastră de sânge, poate fi necesar ca medicul să amâne administrarea medicamentului până când rezultatele analizelor de sânge revin la valorile normale. Medicul poate decide, de asemenea, să reducă doza care vă este administrată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome grave, opriți administrarea Eribulin Baxter și solicitați imediat asistență medicală:**

- Febră cu bătaii rapide ale inimii, respirație rapidă și superficială, piele rece, palidă, umed-lipicioasă sau marmorată și/sau confuzie. Acestea pot fi semnele unei afecțiuni numite sepsis – o reacție severă și gravă la o infecție. Sepsisul este mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 din 100 persoane), poate pune în pericol viața și ar putea cauza decesul.
- Orice dificultăți de respirație sau umflare a feței, gurii, limbii sau gâtului. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- Erupții trecătoare pe piele grave, cu apariția de bășici pe piele, gură, ochi și organele genitale. Acestea pot fi semnele unei afecțiuni numite sindromul Stevens-Johnson/necroliză toxică epidermică. Frecvența acestei afecțiuni nu este cunoscută, dar aceasta poate pune în pericol viața.

Alte reacții adverse:

Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- Scădere a numărului de globule albe sau globule roșii din sânge
- Oboseală sau slăbiciune
- Greață, vărsături, constipație, diaree
- Senzații de amorțeală, furnicături sau înțepături
- Febră
- Pierdere a poftei de mâncare, scădere în greutate
- Dificultăți de respirație, tuse
- Dureri la nivelul articulațiilor, mușchilor și al spatelui
- Durere de cap
- Cădere a părului

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) sunt:

- Scădere a numărului de trombocite (ceea ce poate determina apariția vânătăilor sau un timp mai lung de oprire a sângerărilor)
- Infecție însoțită de febră, pneumonie și frisoane
- Bătăi rapide ale inimii, înroșire a feței
- Vertij, amețeli
- Secreție lacrimală crescută, conjunctivită (înroșirea și sensibilitatea suprafeței ochiului), sângerare din nas
- Deshidratare, uscăciune a gurii, herpes la nivelul buzelor, candidoză la nivelul gurii, indigestie, arsuri în capul pieptului, durere abdominală sau umflare a abdomenului
- Umflare a țesuturilor moi, dureri (în special la nivelul toracelui, spatelui și durere osoasă), spasm muscular sau slăbiciune
- Infecții la nivelul gurii, tractului respirator sau urinar, durere la urinare
- Sensibilitate în gât, inflamație a nasului sau secreție din nas, simptome asemănătoare gripei, durere în gât
- Valori anormale ale testelor funcției ficatului, modificări ale concentrațiilor zahărului din sânge, bilirubină, fosfați, potasiu, magneziu sau calciu în sânge
- Incapacitate de a adormi, depresie, modificare a simțului gustativ
- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime, tulburări la nivelul unghiilor, piele uscată sau roșie
- Transpirație în exces (incluzând transpirații în timpul nopții)
- Țiuitori în urechi
- Cheaguri de sânge în plămâni
- Herpes zoster
- Umflare a pielii și senzație de amorțeală la nivelul mâinilor și picioarelor

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sunt:

- Cheaguri de sânge
- Rezultate anormale la testele funcției ficatului (hepatotoxicitate)
- Insuficiență renală, prezență de sânge sau proteine în urină
- Inflamație larg răspândită la nivelul plămânilor, care poate duce la cicatrici
- Inflamare a pancreasului
- Ulcere la nivelul gurii

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane) sunt:

- O tulburare de coagulare gravă, care cauzează formarea larg răspândită de cheaguri de sânge și hemoragie internă.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Eribulin Baxter**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

*Dacă Eribulin Baxter este diluat pentru perfuzie:*

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării sub formă de soluție diluată a fost demonstrată timp de 24 ore la 15 °C – 25 °C și de 72 ore la 2 °C – 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu durează mai mult de 24 de ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

*Dacă Eribulin Baxter sub formă de soluție nediluată a fost transferat într-o seringă:*

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării sub formă de soluție nediluată în seringă a fost demonstrată timp de 4 ore la 15 °C – 25 °C și de 24 ore la 2 °C – 8 °C.

Flacoanele Eribulin Baxter sunt exclusiv de unică folosință. Eliminați orice cantitate neutilizată de Eribulin Baxter rămasă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Eribulin Baxter**

- Substanța activă este eribulin. Fiecare flacon a 2 ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,88 mg.



- Celelalte componente sunt alcool etilic și apă pentru preparate injectabile; acidul clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxidul de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) pot fi prezente în cantități foarte mici.

### **Cum arată Eribulin Baxter și conținutul ambalajului**

Eribulin Baxter este o soluție injectabilă apoasă limpede, incoloră, practic lipsită de particule vizibile, furnizată în flacoane din sticlă conținând 2 ml de soluție. Fiecare cutie conține 1 flacon.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB „Baxter Lithuania“  
Tel: +37052527100

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Baxter Hungary Kft.  
Tel: +36 1 202 1980

#### **Danmark**

Baxter A/S  
Tlf: +45 4816 6400

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

OÜ Baxter Estonia  
Tel: +372 651 5120

#### **Norge**

Baxter AS  
Tlf: +47 22 58 48 00

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**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

**Ísland**

Baxter Medical AB  
Sími: +46 8 632 64 00

**Italia**

Baxter S.p.A.  
Tel: +390632491233

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Baxter Latvia SIA  
Tel: +371 677 84784

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BAXTER HEALTHCARE SRL  
Tel: +40 372 302 053

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Baxter este marcă înregistrată a Baxter International Inc.

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.