

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml indeholder 0,5 mg eribulinmesilat svarende til 0,44 mg eribulin (eribulin.).
Hvert 2 ml hætteglas indeholder 1,0 mg eribulinmesilat svarende til 0,88 mg eribulin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 78,9 mg (0,1 ml) vandfri ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs, vandig opløsning, der i det væsentlige er fri for synlige partikler (pH: 6,5-8,5; osmolalitet: 750-950 mOsm/kg).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Eribulin Baxter er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer med sygdomsprogression efter mindst ét kemoterapiregime for fremskreden sygdom (se pkt. 5.1). Tidligere behandling skal have omfattet et antracyklin og et taxan, enten som tillægsbehandling eller i metastatisk regi, medmindre patienterne ikke var egnede til disse behandlinger.

Eribulin Baxter er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabelt liposarkom, som tidligere har fået antracyklinholdig behandling (medmindre de ikke var egnede hertil) af fremskreden eller metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Eribulin Baxter må kun ordineres af en kvalificeret læge med erfaring i den hensigtsmæssige brug af lægemidler mod kræft. Det må kun administreres af kvalificeret sundhedspersonale.

Dosering

Den anbefalede dosis af eribulin som færdig injektionsvæske er 1,23 mg/m², som skal administreres intravenøst i løbet af 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 af hver 21 dages cyklus.

Bemærk:

Den anbefalede dosis henviser til basen af det aktive stof (eribulin). Beregningen af den individuelle dosis, der skal administreres til patienten, skal baseres på styrken af injektionsvæsken, der er klar til brug og indeholder 0,44 mg/ml eribulin, og dosis anbefalingen på 1,23 mg/m². Anbefalingerne for dosisreduktion, der vises nedenunder, vises også som den dosis eribulin, der skal administreres, baseret på styrken af injektionsvæsken, der er klar til brug.

I de pivotale studier og de tilsvarende publikationer samt i visse andre regioner, f.eks. USA og Schweiz, er den anbefalede dosis baseret på saltet (eribulinmesilat).

Patienterne kan opleve kvalme og opkastning. Forebyggende antiemetika, herunder kortikosteroider, skal overvejes.

Dosisudsættelser under behandling

Administrationen af Eribulin Baxter bør udsættes på dag 1 eller dag 8 i følgende tilfælde:

- Absolut neutrofiltal (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Trombocytter $< 75 \times 10^9/l$
- Grad 3 eller 4 ikke-hæmatologiske toksiciteter.

Dosisreduktioner under behandling

Anbefalinger for dosisreduktion ved genbehandling vises i den følgende tabel.

Anbefalinger for dosisreduktion

Bivirkning efter tidligere eribulin-administration	Anbefalet dosis af eribulin
Hæmatologisk:	
Absolut neutrofiltal (ANC) $< 0,5 \times 10^9/l$ med en varighed på over 7 dage	0,97 mg/m ²
Absolut neutrofiltal (ANC) $< 1 \times 10^9/l$ neutropeni kompliceret af feber eller infektion	
Trombocytter $< 25 \times 10^9/l$ trombocytopeni	
Trombocytter $< 50 \times 10^9/l$ trombocytopeni kompliceret af blødning eller som kræver blod- eller trombocyttransfusion	
Ikke-hæmatologisk:	
Enhver grad 3 eller 4 i forudgående cyklus	
Recidiv af hæmatologiske eller ikke-hæmatologiske bivirkninger, som specificeret ovenfor	
Trods reduktion til 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Trods reduktion til 0,62 mg/m ²	Overvej seponering

Dosis af eribulin må ikke optrappes igen, efter den er blevet reduceret.

Patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion på grund af metastaser

Den anbefalede dosis eribulin til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) er 0,97 mg/m² administreret intravenøst i løbet af 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i en 21 dages cyklus. Den anbefalede dosis eribulin til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) er 0,62 mg/m² administreret intravenøst i løbet af 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i en 21 dages cyklus. Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) er ikke blevet undersøgt, men det forventes, at en mere markant dosisreduktion er nødvendig, hvis eribulin anvendes til disse patienter.

Nedsat leverfunktion på grund af cirrose

Denne patientgruppe er ikke blevet undersøgt. Ovenstående doser kan anvendes ved let og moderat nedsat leverfunktion, men der anbefales nøje monitorering, da det kan være nødvendigt at justere doserne igen.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Nogle patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) kan have en øget eksponering for eribulin og behov for dosisreduktion. For alle patienter med nedsat nyrefunktion rådes der til forsigtighed og nøje sikkerhedsovervågning (se pkt. 5.2).

Ældre patienter

Der anbefales ingen specifikke dosisjusteringer på basis af patientens alder (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende eribulin til børn og unge til indikationen brystcancer.

Det er ikke relevant at anvende eribulin hos den pædiatriske population til indikationen bløddelssarkom (se pkt. 5.1).

Administration

Eribulin Baxter er til intravenøs anvendelse. Dosis kan fortyndes i op til 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Den må ikke fortyndes i glucose 5 % infusionsvæske. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. God perifer veneadgang eller et åbent centralt kateter bør sikres før administration. Der er ingen bevis for, at eribulinmesilat er sårdannende eller irriterende. I tilfælde af ekstravasation skal behandlingen være symptomatisk. For information med relevans for håndtering af cytotoxiske lægemidler, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Amning

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmatologi

Myelosuppression er dosisafhængig og manifesterer sig primært som neutropeni (pkt. 4.8). Det fuldstændige blodbillede skal følges for alle patienter før hver dosis eribulin. Behandling med eribulin skal kun påbegyndes hos patienter med absolut antal neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $> 100 \times 10^9/l$.

Febril neutropeni forekom hos $< 5 \%$ af patienter behandlet med eribulin. Patienter, der oplever febril neutropeni, svær neutropeni eller trombocytopeni, bør behandles i henhold til anbefalingerne i pkt. 4.2.

Patienter med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) $> 3 \times$ den øvre normalgrænse (ULN) oplevede en højere forekomst af grad 4 neutropeni og febril neutropeni. Selvom data er begrænsede, har patienter med bilirubin $> 1,5 \times$ ULN også en højere forekomst af grad 4 neutropeni og febril neutropeni.

Der er blevet rapporteret dødelige tilfælde af febril neutropeni, neutropenisk sepsis, sepsis og septisk shock.

Svær neutropeni kan behandles med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) eller lignende efter lægens skøn i henhold til relevante retningslinjer (se pkt. 5.1).

Perifer neuropati

Patienterne skal overvåges nøje for tegn på perifer motorisk og sensorisk neuropati. Udviklingen af svær perifer neurotoksicitet kræver en udsættelse eller reduktion af dosis (se pkt. 4.2).

I kliniske studier blev patienter med allerede eksisterende neuropati over grad 2 ekskluderet. Patienter med allerede eksisterende neuropati grad 1 eller 2 var imidlertid ikke mere tilbøjelige til at udvikle nye eller forværrede neuropatisymptomer end patienter, der indgik i studiet uden neuropati.

QT-forlængelse

I et ikke-kontrolleret, ublindt EKG-studie på 26 patienter blev QT-forlængelse observeret på dag 8, uafhængigt af eribulin-koncentrationen, og ingen QT-forlængelse blev observeret på dag 1. Overvågning med EKG anbefales, hvis behandlingen påbegyndes hos patienter med kronisk hjerterinsufficiens, bradyarytmier eller samtidig behandling med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, herunder Klasse Ia og III antiarytmika, og elektrolytforstyrrelser. Hypokaliæmi, hypocalcæmi eller hypomagnesiæmi bør korrigeres, før eribulin påbegyndes, og disse elektrolytter skal overvåges periodisk i løbet af behandlingen. Eribulin skal undgås hos patienter med medfødt langt QT-syndrom.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 78,9 mg (0,1 ml) alkohol (ethanol) pr. hætteglas. Mængden i 2 ml af dette lægemiddel svarer til 2 ml øl eller mindre end 1 ml vin. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Eribulin elimineres hovedsageligt (op til 70 %) gennem biliær udskillelse. Transportproteinet, som er involveret i denne proces, er ukendt. Eribulin er ikke substrat for brystcancer-resistensprotein- (BCRP), organisk anion- (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), multidrug-resistensprotein- (MRP2, MRP4) og galdesalt-eksportpumpe- (BSEP) transportører.

Der forventes ingen lægemiddel-lægemiddel-interaktioner med CYP3A4-hæmmere og induktorer. Eksponeringen for eribulin (AUC og C_{max}) blev ikke påvirket af ketoconazol, en CYP3A4- og P-glykoprotein- (Pgp-) hæmmer, eller rifampicin, en CYP3A4-induktor.

Eribulins virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

In vitro-data indikerer, at eribulin er en svag hæmmer af det vigtige lægemiddelmetaboliserende enzym CYP3A4. Ingen *in vivo*-data er tilgængelige. Det anbefales at udvise forsigtighed og overvåge for bivirkninger ved samtidig anvendelse af lægemidler med et snævert terapeutisk vindue, eller som primært elimineres via CYP3A4-medieret metabolisme (f.eks. alfentanil, ciclosporin, ergotamin, fentanyl, pimizid, kinidin, sirolimus, tacrolimus).

Eribulin hæmmer ikke CYP-enzymerne CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1 ved relevante kliniske koncentrationer.

Eribulin hæmmede ikke den transportmedierende aktivitet af BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af eribulin til gravide kvinder. Eribulin er embryotoksisk, føtotoksisk og teratogent hos rotter. Eribulin Baxter bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt, og kun efter nøje vurdering af moderens behov og risikoen for fosteret.

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de får Eribulin Baxter, og de skal anvende meget sikker kontraception under behandlingen med Eribulin Baxter og i 7 måneder efter behandlingen.

Mænd med partnere i den fertile alder bør rådes til ikke at få børn, mens de får Eribulin Baxter, og de skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Eribulin Baxter og i 4 måneder efter behandlingen.

Amning

Det er ukendt, om eribulin/metabolitter udskilles i human mælk eller i mælken hos dyr. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes, og derfor må Eribulin Baxter ikke anvendes under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er blevet observeret testikeltoksicitet hos rotter og hunde (se pkt. 5.3). Mandlige patienter skal søge rådgivning om opbevaring af sæd før behandling på grund af muligheden for irreversibel infertilitet ved behandling med Eribulin Baxter.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Eribulin Baxter kan forårsage bivirkninger, såsom træthed og svimmelhed, hvilket i mindre eller moderat grad kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de føler sig trætte eller er svimle.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger i forbindelse med Eribulin Baxter er knoglemarvssuppression i form af neutropeni, leukopeni, anæmi og trombocytopeni med tilhørende infektioner. Nyopstået eller forværring af eksisterende perifer neuropati er også blevet rapporteret. Gastrointestinal toksicitet i form af anoreksi, kvalme, opkastning, diarré, obstipation og stomatitis er blandt de rapporterede bivirkninger. Andre bivirkninger omfatter træthed, alopeci, forhøjede leverenzymers, sepsis og muskuloskeletalt smertesyndrom.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Medmindre andet er angivet, viser nedenstående tabel hyppigheden af bivirkninger observeret hos patienter med brystcancer eller bløddelssarkom, som fik den anbefalede dosis i fase 2- og fase 3-studier.

Kategorierne over hyppigheder er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor hyppige de er. De hyppigste bivirkninger er anført først. Hvor grad 3- eller grad 4-bivirkninger forekom, vises den totale hyppighed og hyppigheden af grad 3- og grad 4-bivirkninger.

Systemorgan- klasse	Bivirkninger – alle grader			
	Meget almindelig (Hyppighed %)	Almindelig (Hyppighed %)	Ikke almindelig (Hyppighed %)	Sjælden eller ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Urinvejsinfektion (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumoni (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Oral candidiasis Oral herpes Infektion af de øvre luftveje Nasofaryngitis Rhinitis Herpes zoster	Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) ^a Neutropenisk sepsis (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Septisk shock (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopeni (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anæmi (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Lymfopeni (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Febril neutropeni (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocytopeni (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Dissemineret intravaskulær koagulation ^b
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hypokaliæmi (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hypomagnesiæmi (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydrering (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hyperglykæmi Hypofosfatæmi Hypocalcæmi		
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed Depression		
Nervesystemet	Perifer neuropati ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Hovedpine (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeusi Svimmelhed (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hypoæstesi Letargi Neurotoksicitet		
Øjne		Øget tårestøm (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Konjunktivitis		
Øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjerte		Takykardi		
Vaskulære sygdomme		Hedetur Lungeemboli (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Dyb venetrombose	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a Hoste (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Orofaryngeal smerte Epistaxis Rhinorré	Interstitiel lungesygdom (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Mave-tarm- kanalen	Kvalme (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) ^d Obstipation (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d Diarré (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Opkastning (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Abdominalsmarter Stomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Mundtørhed Dyspepsi (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Gastroøsofageal reflukssygdom Udspilet abdomen	Mundsår Pankreatitis	

Systemorgan- klasse	Bivirkninger – alle grader			
	Meget almindelig (Hyppighed %)	Almindelig (Hyppighed %)	Ikke almindelig (Hyppighed %)	Sjælden eller ikke kendt
Lever og galdeveje		Forhøjet ASAT (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d Forhøjet ALAT (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d Forhøjet gammaglutamyl-transferase (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hyperbilirubinæmi (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoksicitet (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci	Udslæt (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Neglesygdom Nattesved Tør hud Erytem Hyperhidrose Palmoplantar erythroderma erythroderma (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioødem	**Stevens-Johnsons syndrom/ Toksisk epidermal nekrolyse^b
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi og myalgi (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Rygsmerte (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Smerte i ekstremiteter (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Knoglesmerter (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Muskelspasmer (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Muskuloskeletale smerter Muskuloskeletale brystsmerte Muskelsvaghed		
Nyrer og urinveje		Dysuri	Hæmaturi Proteinuri Nyresvigt	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed/asteni (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pyreksi (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Slimhindeinflammation (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Perifert ødem Smerte Kulderystelser Brystsmerte Influenza-lignende sygdom		
Undersøgelser	Vægttab (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Inkluderer grad 5-hændelser

^b Fra spontane rapporter

^c Inkluderer foretrukne termer for perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, polyneuropati, paræstesi, perifer sensorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati og demyeliniserende polyneuropati

^d Ingen grad 4-hændelser

* Sjælden

** Hyppighed ikke kendt

Samlet var sikkerhedsprofilerne for patientpopulationerne med brystcancer og bløddelssarkom sammenlignelige.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni

Den observerede neutropeni var reversibel og ikke kumulativ. Gennemsnitstiden til nadir var 13 dage, og gennemsnitstiden til bedring fra svær neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) var 8 dage.

Neutrofiltal på $< 0,5 \times 10^9/l$, der varede i over 7 dage, forekom hos 13 % af patienterne med brystcancer, som blev behandlet med eribulin i EMBRACE-studiet.

Neutropeni blev rapporteret som en bivirkning, der opstod som følge af behandlingen (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) hos 151/404 (37,4 % for alle grader) i populationen med sarkom, sammenlignet med 902/1 559 (57,9 % for alle grader) i populationen med brystcancer. De kombinerede hyppigheder for TEAE og unormale neutrofiltal var hhv. 307/404 (76,0 %) og 1 314/1 559 (84,3 %). Den mediane behandlingsvarighed var 12,0 uger for sarkompatienter og 15,9 uger for brystcancerpatienter.

Der er blevet rapporteret dødelige tilfælde af febril neutropeni, neutropenisk sepsis, sepsis og septisk shock. Ud af 1 963 patienter med brystcancer eller bløddelssarkom, som fik eribulin i den anbefalede dosis i kliniske studier, var der et dødeligt tilfælde af neutropenisk sepsis (0,1 %) og et dødeligt tilfælde af febril neutropeni (0,1 %). Derudover var der 3 dødelige tilfælde af sepsis (0,2 %) og et dødeligt tilfælde af septisk shock (0,1 %).

Svær neutropeni kan håndteres med G-CSF eller lignende efter lægens skøn i henhold til relevante retningslinjer. Henholdsvis 18 % og 13 % af de eribulinbehandlede patienter fik G-CSF i de to fase 3-brystcancerstudier (studie 305 og 301). I fase 3-sarkomstudiet (studie 309) fik 26 % af de eribulinbehandlede patienter G-CSF.

Neutropeni resulterede i seponering hos < 1 % af patienterne, der fik eribulin.

Dissemineret intravaskulær koagulation

Tilfælde af dissemineret intravaskulær koagulation er blevet rapporteret, typisk i forbindelse med neutropeni og/eller sepsis.

Perifer neuropati

Hos de 1 559 brystcancerpatienter var den bivirkning, som hyppigst resulterede i seponering af eribulin, perifer neuropati (3,4 %). Mediantiden til grad 2 perifer neuropati var 12,6 uger (efter 4 cyklusser). Ud af de 404 sarkompatienter seponerede 2 patienter eribulin på grund af perifer neuropati. Mediantiden til grad 2 perifer neuropati var 18,4 uger.

7,4 % af brystcancerpatienterne og 3,5 % af sarkompatienterne udviklede grad 3 eller 4 perifer neuropati. I de kliniske studier var det lige så sandsynligt, at patienter med allerede eksisterende neuropati udviklede nye eller forværrede symptomer som patienter, der indgik i studiet uden neuropati. Hos brystcancerpatienter med allerede eksisterende grad 1 eller 2 perifer neuropati var hyppigheden af grad 3 perifer neuropati, der opstod under behandlingen, 14 %.

Hepatotoksicitet

Hos nogle patienter med normale/unormale leverenzymers før behandling med eribulin er der blevet rapporteret forhøjede niveauer af leverenzymers, når behandlingen med eribulin blev påbegyndt. Sådanne forhøjelser forekom at være opstået tidligt i eribulinbehandlingen (i cyklus 1-2) for hovedparten af disse patienter, og selvom det menes at være sandsynligt, at det er et fænomen i forbindelse med leverens tilpasning til eribulinbehandlingen og ikke tegn på signifikant levertoksicitet hos de fleste patienter, er der også blevet rapporteret hepatotoksicitet.

Specielle populationer

Ældre population

Ud af de 1 559 patienter med brystcancer, der blev behandlet med den anbefalede dosis eribulin, var 283 patienter (18,2 %) ≥ 65 år. Ud af de 404 sarkompatienter, der blev behandlet med eribulin, var 90 patienter (22,3 %) ≥ 65 år. Sikkerhedsprofilen af eribulin hos ældre patienter (≥ 65 år) var sammenlignelig med profilen hos patienter < 65 år, undtagen for asteni/træthed, hvor tendensen var en øget hyppighed med alderen. Der anbefales ingen dosisjustering for den ældre population.

Patienter med nedsat leverfunktion

Patienter med ALAT eller ASAT > 3 x ULN (øvre normalgrænse) oplevede en højere forekomst af grad 4 neutropeni og febril neutropeni. Selvom data er begrænsede, har patienter med bilirubin > 1,5 x ULN også en højere forekomst af grad 4 neutropeni og febril neutropeni (se også pkt. 4.2 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der blev udført tre åbne studier, studie 113, 213 og 223, hos pædiatriske patienter med refraktære eller recidiverede faste tumorer og lymfomer, men med udelukkelse af tumorer i centralnervesystemet (CNS) (se pkt. 5.1).

Sikkerheden ved eribulin som monoterapi blev evalueret hos 43 pædiatriske patienter, som fik op til 1,58 mg/m² på dag 1 og 8 i en cyklus på 21 dage (studie 113 og 223). Sikkerheden ved eribulin i kombination med irinotecan blev også evalueret hos 40 pædiatriske patienter, som fik eribulin 1,23 mg/m² på dag 1 og 8 og irinotecan 20 eller 40 mg/m² på dag 1 til 5 i en cyklus på 21 dage, eller 100 eller 125 mg/m² på dag 1 og 8 i en cyklus på 21 dage (studie 213).

I studie 113 (fase 1) var de hyppigst rapporterede lægemiddelrelaterede bivirkninger nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat lymfocytal, anæmi og nedsat neutrofiltal.

I studie 213 (fase 1/2) var de hyppigst rapporterede lægemiddelrelaterede bivirkninger neutropeni (fase 1) og diarré og nedsat neutrofiltal (fase 2).

I studie 223 (fase 2) var de hyppigst rapporterede lægemiddelrelaterede bivirkninger nedsat neutrofiltal, anæmi og nedsat antal hvide blodlegemer.

Sikkerhedsprofilen for eribulin som monoterapi eller i kombination med irinotecanhydrochlorid i den pædiatriske population var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for begge forsøgslægemidler hos den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I et tilfælde af overdosering fik patienten utilsigtet 7,6 mg eribulin (ca. 4 gange den planlagte dosis) og udviklede derefter en overfølsomhedsreaktion (grad 3) på dag 3 og neutropeni (grad 3) på dag 7. Begge bivirkninger gik væk med understøttende behandling.

Der er ingen kendt antidot mod en overdosis af eribulin. I tilfælde af en overdosering skal patienten nøje overvåges. Behandling af en overdosering skal omfatte understøttende medicinsk indgriben for at behandle de kliniske manifestationer, patienten fremviser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX41

Eribulinmesilat er en hæmmer af mikrotubuli-dynamikken. Det tilhører halichondrinklassen af antineoplastiske stoffer. Det er en strukturelt simplificeret, syntetisk analog til halichondrin B, et naturligt produkt isoleret fra marinesvampen *Halichondria okadai*.

Eribulin hæmmer vækstfasen af mikrotubuli uden at påvirke forkortelsesfasen og isolerer tubulin til ikke-produktive aggregater. Eribulin udøver sin virkning via en tubulin-baseret, antimitotisk mekanisme, som fører til blokering af G₂/M celle-cyklus og afbrydelse af de mitotiske tentråde, hvilket i sidste ende fører til apoptotisk celledød efter langvarig og irreversibel mitotisk blokade.

Klinisk virkning

Brystcancer

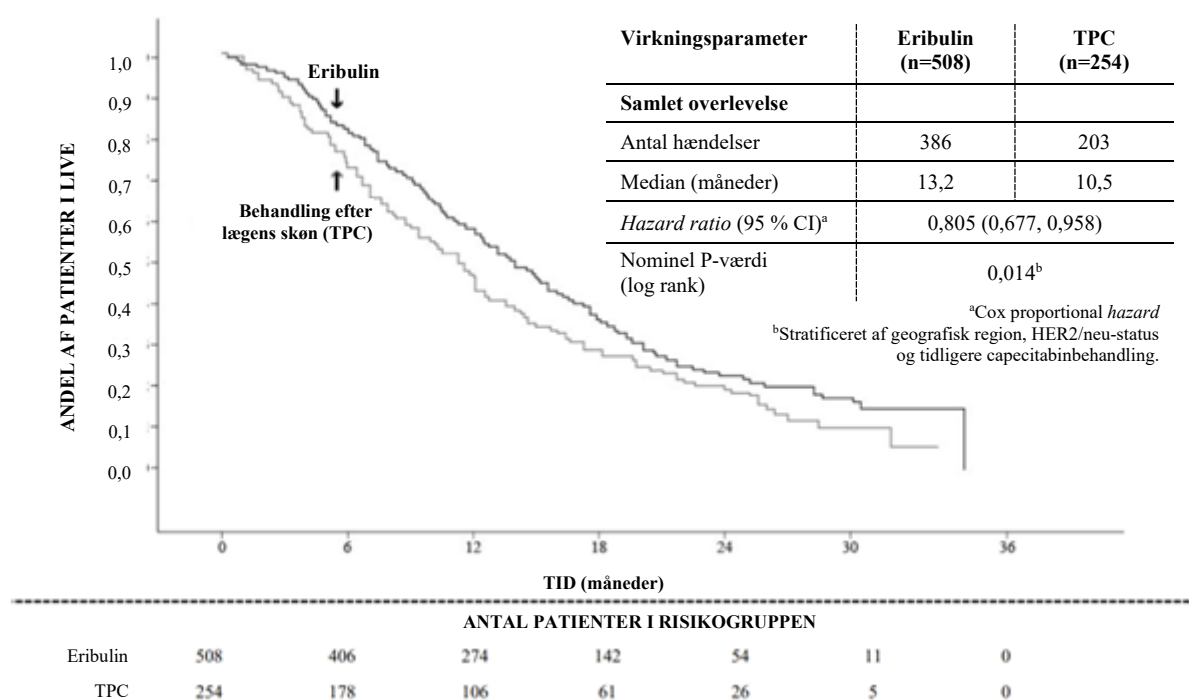
Eribulin Baxters virkning ved brystcancer er primært dokumenteret i to randomiserede, komparative fase 3-studier.

De 762 patienter i det pivotale fase 3-studie (EMBRACE, studie 305) havde lokalt recidiverende eller metastaserende brystcancer og havde tidligere gennemgået mindst to og højst fem kemoterapi-kure, herunder en kur med antracyklin og en med taxan (medmindre det var kontraindiceret). Patienterne skulle have sygdomsprogression inden for 6 måneder af deres sidste kemoterapi-kur. HER2-status for patienterne var: 16,1 % positive, 74,2 % negative og 9,7 % ukendte, mens 18,9 % af patienterne var trippelt negative. De blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten eribulin eller bedste behandling efter lægens skøn (treatment of physician's choice, TPC), som bestod af 97 % kemoterapi (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % capecitabin, 16 % taxan, 9 % antracyklin, 10 % anden kemoterapi) eller 3 % hormonbehandling.

Studiet opfyldte det primære endepunkt med en samlet overlevelse (*overall survival*, OS), som var statistisk signifikant bedre i eribulin-gruppen sammenlignet med TPC-gruppen, efter at 55 % af de forventede hændelser var indtrådt.

Dette resultat blev bekræftet i en opdateret overlevelsesanalyse, som blev udført efter 77 % af hændelserne var indtrådt.

Studie 305 – opdateret samlet overlevelse (ITT-population)



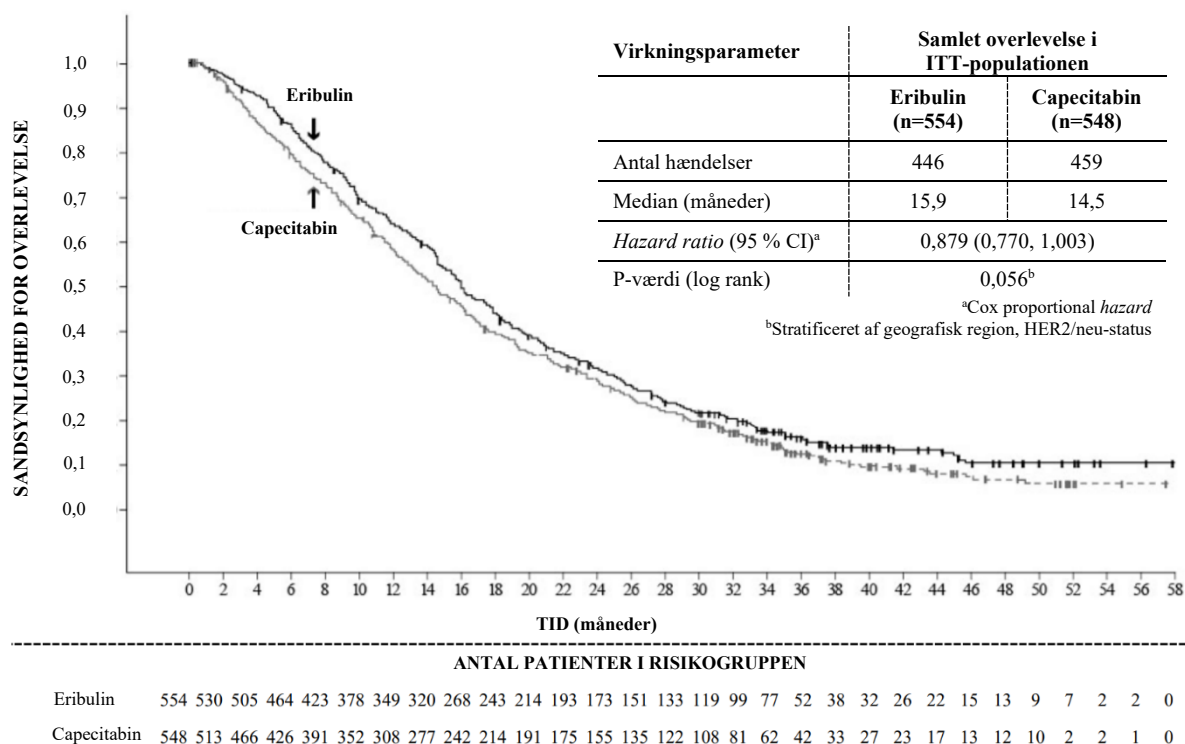
Ved en uafhængig vurdering var den mediane progressionsfrie overlevelse (PFS) 3,7 måneder for eribulin-armen sammenlignet med 2,2 måneder for TPC-armen (HR 0,865, 95 % CI: 0,714, 1,048, p=0,137). Blandt patienter med evaluerbart respons var den objektive responsrate efter RECIST-kriterierne 12,2 % (95 % CI: 9,4 %, 15,5 %), baseret på en uafhængig vurdering, for eribulin-armen sammenlignet med 4,7 % (95 % CI: 2,3 %, 8,4 %) for TPC-armen.

Den positive virkning på den samlede overlevelse blev set hos både de taxan-refraktære og ikke-refraktære patientgrupper. I den opdaterede overlevelsesanalyse var HR for eribulin *versus* TPC 0,90 (95 % CI 0,71, 1,14) i eribulins favør for taxan-refraktære patienter og 0,73 (95 % CI 0,56, 0,96) for patienter, der ikke var taxan-refraktære.

Den positive virkning på den samlede overlevelse blev set både hos capecitabin-naive og capecitabin-forbehandlede patientgrupper. Den opdaterede overlevelsesanalyse viste en overlevelsesfordel for eribulin-gruppen sammenlignet med TPC både hos capecitabin-forbehandlede patienter med en HR på 0,787 (95 % CI 0,645, 0,961) og for capecitabin-naive patienter med en tilsvarende HR på 0,865 (95 % CI 0,606, 1,233).

Det andet fase 3-studie af metastatisk brystcancer i tidligere stadie, studie 301 var et åbent, randomiseret studie hos patienter (n=1102) med lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer for at undersøge virkningen af eribulin-monoterapi i forhold til capecitabin-monoterapi med samlet overlevelse og PFS som sammensat primært endepunkt. Patienterne havde tidligere fået op til tre kemoterapi-kure, herunder både en med antracyclin og en med taxan, og maksimalt to for fremskreden sygdom. Henholdsvis 20,0 %, 52,0 % og 27,2 % havde fået 0, 1 eller 2 tidligere kemoterapi-kure for metastatisk brystcancer. HER2-status for patienterne var: 15,3 % positive, 68,5 % negative og 16,2 % ukendte, mens 25,8 % af patienterne var trippelt negative.

Studie 301 – Samlet overlevelse (ITT-population)



Progressionsfri overlevelse, bedømt ved en uafhængig vurdering, var sammenlignelig for eribulin og capecitabin med medianer på hhv. 4,1 måneder *versus* 4,2 måneder (HR 1,08, [95 % CI: 0,932, 1,250]). Objektiv responsrate, bedømt ved en uafhængig vurdering, var også sammenlignelig for eribulin og capecitabin; 11,0 % (95 % CI: 8,5, 13,9) i eribulingruppen og 11,5 % (95 % CI: 8,9, 14,5) i capecitabingruppen.

Den samlede overlevelse hos HER2-negative og HER2-positive patienter i eribulin- og kontrolgrupperne i studie 305 og studie 301 vises nedenfor:

Virkningsparameter	Studie 305 – Opdateret samlet overlevelse ITT-population			
	HER2-negative		HER2-positive	
	Eribulin (n = 373)	TPC (n = 192)	Eribulin (n = 83)	TPC (n = 40)
Antal hændelser	285	151	66	37
Median måneder	13,4	10,5	11,8	8,9
Hazard ratio (95 % CI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
p-værdi (log rank)	0,106		0,015	

Virkningsparameter	Studie 301 – Samlet overlevelse ITT-population			
	HER2-negative		HER2-positive	
	Eribulin (n = 375)	Capecitabin (n = 380)	Eribulin (n = 86)	Capecitabin (n = 83)
Antal hændelser	296	316	73	73
Median måneder	15,9	13,5	14,3	17,1
Hazard ratio (95 % CI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
p-værdi (log rank)	0,030		0,837	

Bemærk: Samtidig behandling med anti-HER2 blev ikke inkluderet i studie 305 og studie 301.

Liposarkom

Ved liposarkom støttes virkningen af eribulin af det pivotale fase 3-sarkomstudie (studie 309). Patienterne i dette studie (n=452) havde lokalt, recidiverende, inoperabelt og/eller metastatisk bløddelssarkom af en ud af to undertyper – leiomyosarkom eller liposarkom. Patienterne havde fået mindst to tidligere kemoterapibehandlinger, hvoraf den ene skal have været et antracyklin (medmindre det er kontraindiceret).

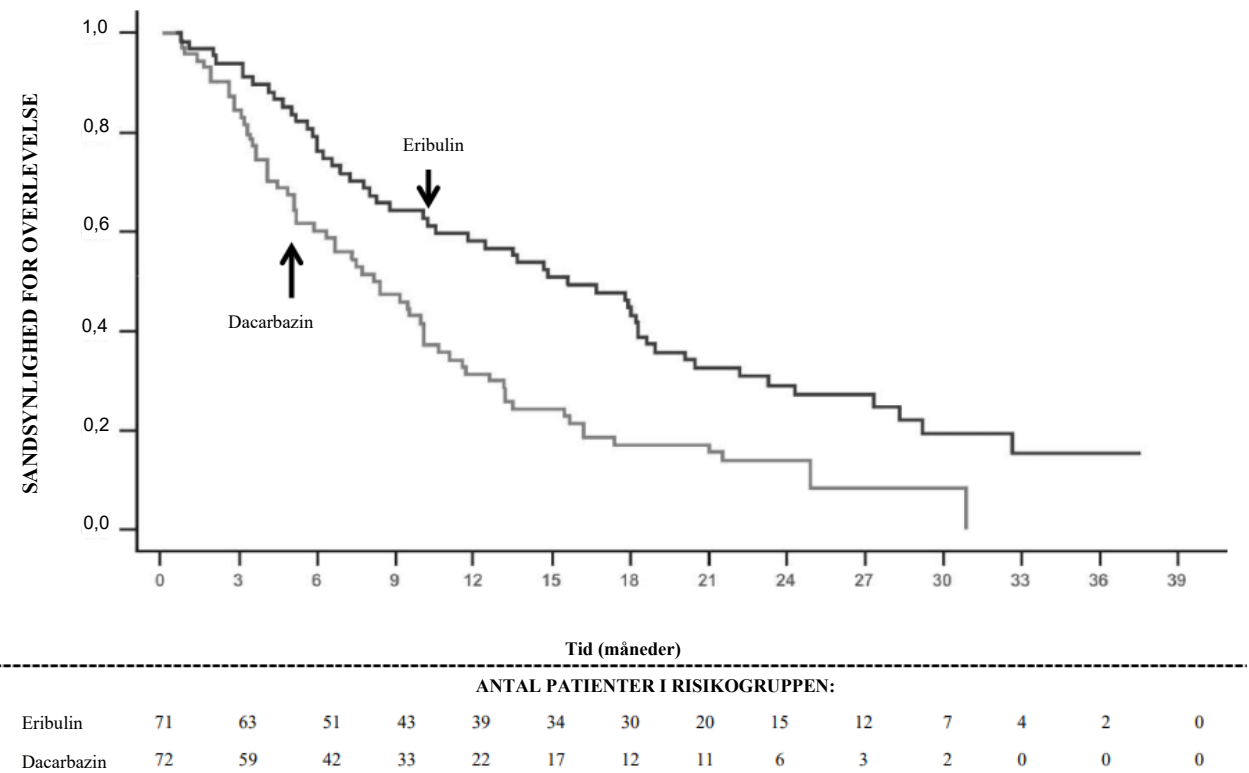
Patienterne skal have oplevet progression inden for 6 måneder af deres sidste kemoterapi regime. De blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten eribulin 1,23 mg/m² på dag 1 og 8 i en 21-dages cyklus eller dacarbazin 850 mg/m², 1 000 mg/m² eller 1 200 mg/m² (dosis bestemt af investigator før randomisering) hver 21. dag.

I studie 309 blev der observeret en statistisk signifikant forbedring i OS hos patienter, der blev randomiseret til eribulinarmen, sammenlignet med kontrolarmen. Dette viste sig som en 2-måneders forbedring af median-OS (13,5 måneder for eribulinbehandlede patienter vs. 11,5 måneder for dacarbazinbehandlede patienter). Der var ingen signifikant forskel i progressionsfri overlevelse eller samlet responsrate mellem behandlingsarmene for den samlede population.

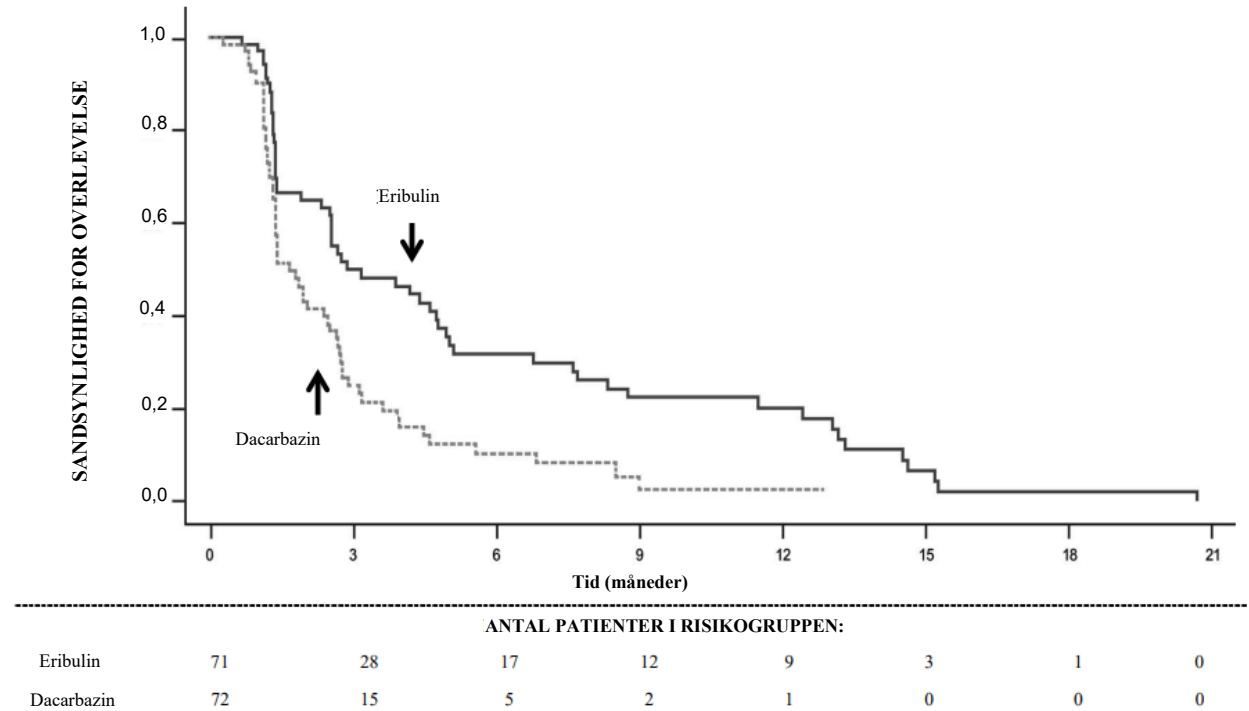
Virkningen af eribulinbehandling var begrænset til patienter med liposarkom (45 % dedifferentierede, 37 % myksoide/runde celler og 18 % pleomorfe i studie 309), baseret på undergruppeanalyser af OS og PFS planlagt på forhånd. Der var ingen forskel i virkningen mellem eribulin og dacarbazin hos patienter med fremskreden eller metastatisk leiomyosarkom.

	Studie 309 Liposarkom-undergruppe		Studie 309 Leiomyosarkom-undergruppe		Studie 309 ITT-population	
	Eribulin (n=71)	Dacarbazin (n=72)	Eribulin (n=157)	Dacarbazin (n=152)	Eribulin (n=228)	Dacarbazin (n=224)
Samlet overlevelse						
Antal hændelser	52	63	124	118	176	181
Antal måneder (median)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Hazard ratio (95 % CI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Nominel p-værdi	0,0006		0,5730		0,0169	
Progressionsfri overlevelse						
Antal hændelser	57	59	140	129	197	188
Antal måneder (median)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Hazard ratio (95 % CI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Nominel p-værdi	0,0015		0,5848		0,2287	

Studie 309 – Samlet overlevelse i liposarkom-undergruppen



Studie 309 – Progressionsfri overlevelse i liposarkom-undergruppen



Pædiatrisk population

Brystcancer

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med eribulin i alle undergrupper af den pædiatriske population ved indikationen brystcancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Bløddelssarkom

Eribulins virkning blev vurderet, men ikke bestemt i tre åbne studier:

Studie 113 var et åbent, fase 1, multicenterstudie til dosisfastlæggelse, som vurderede eribulin hos pædiatriske patienter med refraktære eller recidiverede faste tumorer og lymfomer, men med udelukkelse af CNS-tumorer. I alt 22 pædiatriske patienter (aldersinterval: 3 til 17 år) deltog og blev behandlet. Patienterne fik administreret eribulin intravenøst på dag 1 og 8 i en cyklus på 21 dage på tre dosisniveauer (0,97, 1,23 og 1,58 mg/m²). Den maksimale tolererede dosis (MTD)/anbefalede fase 2-dosis (RP2D) af eribulin blev fastlagt til 1,23 mg/m² på dag 1 og 8 i en cyklus på 21 dage.

Studie 223 var et åbent, fase 2, multicenterstudie, som vurderede eribulins sikkerhed og præliminære aktivitet hos pædiatriske patienter med refraktært eller recidiveret rhabdomyosarkom (RMS), non-rhabdomyosarkom bløddelssarkom (NRSTS) eller Ewings sarkom (EWS). Enogtyve pædiatriske patienter (aldersinterval: 2 til 17 år) deltog og blev behandlet intravenøst med eribulin i en dosis på 1,23 mg/m² på dag 1 og 8 i en cyklus på 21 dage (RP2D fra studie 113). Ingen patient opnåede bekræftet delvist respons (PR) eller komplet respons (CR).

Studie 213 var et åbent, fase 1/2, multicenterstudie til evaluering af eribulins sikkerhed og virkning ved i kombination med irinotecanhydrochlorid hos pædiatriske patienter med recidiverede/refraktære faste tumorer og lymfomer, men med udelukkelse af CNS-tumorer (fase 1), og til vurdering af kombinationsbehandlings virkning hos pædiatriske patienter med recidiveret/refraktær RMS, NRSTS og EWS (fase 2). I alt 40 pædiatriske patienter deltog og blev behandlet i dette studie. 13 pædiatriske patienter (aldersinterval: 4 til 17 år) deltog og blev behandlet i fase 1, hvor RP2D blev bestemt som eribulin 1,23 mg/m² på dag 1 og 8 med irinotecanhydrochlorid 40 mg/m² på dag 1 til 5 i en cyklus på 21 dage. I fase 2 deltog 27 pædiatriske patienter (aldersinterval: 4 til 17 år), som blev behandlet med RP2D. Tre patienter havde bekræftet PR (1 patient i hver af RMS-, NRSTS- og EWS-histologikohorterne). Den objektive responsrate (ORR) var 11,1 %.

Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedssignaler i de tre pædiatriske studier (se pkt. 4.8). På grund af de små patientpopulationer kan der dog ikke drages nogen faste konklusioner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Eribulins farmakokinetik er karakteriseret ved en hurtig fordelingsfase, efterfulgt af en langvarig elimineringsfase, men med gennemsnitlig terminal halveringstid på ca. 40 timer. Eribulin har et stort fordelingsvolumen (gennemsnitsinterval 43 til 114 l/m²).

Eribulin bindes kun svagt til plasmaproteiner. Plasmaproteinbindingen af eribulin (100-1000 ng/ml) varierede fra 49 % til 65 % i humant plasma.

Biotransformation

Umdannet eribulin var det hovedsagelige cirkulerende stof i plasma efter administration af ¹⁴C-eribulin til patienter. Metabolitkoncentrationer udgjorde < 0,6 % af det oprindelige stof, hvilket bekræfter, at der ikke er nogen betydende humane metabolitter for eribulin.

Elimination

Eribulin har en lav clearance (gennemsnitsinterval 1,16 til 2,42 l/t/m²). Der blev ikke observeret nogen signifikant akkumulering af eribulin ved ugentlig administration. De farmakokinetiske egenskaber er ikke dosis- eller tidsafhængige i dosisintervallet 0,22 til 3,53 mg/m².

Eribulin elimineres hovedsageligt via biliær udskillelse. Transportproteinet, som er involveret i denne udskillelse, kendes ikke på nuværende tidspunkt. Prækliniske *in vitro*-studier indikerer, at eribulin transporteres af Pgp. Det er imidlertid blevet vist, at eribulin ikke er en Pgp-hæmmer *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Desuden har samtidig administration af ketoconazol *in vivo* ingen virkning på eksponeringen for eribulin (AUC og C_{max}). *In vitro*-studier har også indikeret, at eribulin ikke er substrat for OCT1.

Efter administration af ¹⁴C-eribulin til patienter blev ca. 82 % af dosis elimineret i fæces og 9 % i urinen, hvilket indikerer, at nyreclearance ikke er en signifikant eliminationsvej for eribulin.

Uomdannet eribulin udgjorde hovedparten af den totale radioaktivitet i fæces og urin.

Nedsat leverfunktion

Et studie evaluerede eribulins farmakokinetik hos patienter med let (Child-Pugh A, n=7) og moderat (Child-Pugh B, n=4) nedsat leverfunktion på grund af levermetastaser. Sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (n=6) var eribulins eksponering forhøjet 1,8 gange og tre gange hos patienter med hhv. let og moderat nedsat leverfunktion. Administration af Eribulin Baxter ved en dosis på 0,97 mg/m² til patienter med let nedsat leverfunktion og 0,62 mg/m² til patienter med moderat nedsat leverfunktion resulterede i en noget større eksponering end efter en dosis på 1,23 mg/m² til patienter med normal leverfunktion. Eribulin Baxter blev ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Der foreligger ingen studier af patienter med nedsat leverfunktion på grund af cirrose. Se pkt. 4.2 for doseringsvejledning.

Nedsat nyrefunktion

Der blev observeret en øget eksponering for eribulin hos nogle patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion med højt inter-individuel variabilitet. Eribulins farmakokinetik blev evalueret i et fase I-studie hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance: ≥ 80 ml/min, n=6), moderat (30-50 ml/min; n=7) eller svært (15-< 30 ml/min; n=6) nedsat nyrefunktion. Kreatininclearance blev estimeret ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen. Der blev observeret et 1,5 gange (90 % CI: 0,9-2,5) øget dosisnormaliseret AUC_(0-inf) hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion. Se pkt. 4.2 for behandlingsvejledning.

Pædiatrisk population

Eribulins plasmakoncentrationer blev indsamlet fra 83 pædiatriske patienter (aldersinterval: 2 til 17 år) med refraktære/recidiverede og tilbagevendende faste tumorer og lymfomer, som fik eribulin i studierne 113, 213 og 223. Eribulins farmakokinetik hos pædiatriske patienter var sammenlignelig med voksne patienter med STS og patienter med andre typer af tumorer. Eribulineksponeringen hos pædiatriske patienter svarede til eksponeringen hos voksne patienter. Samtidig irinotecan havde ikke nogen indvirkning på eribulins farmakokinetik hos pædiatriske patienter med refraktære/recidiverede og tilbagevendende faste tumorer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Eribulin var ikke mutagen *in vitro* i den bakterielle reverse mutationsassay (Ames-test). Eribulin var positiv i en mutagenese-assay af muselymfom, og det var klastogent i et *in vivo*-mikronukleus-assay med rotter.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med eribulin.

Der er ikke blevet udført et fertilitetsstudie med eribulin, men baseret på prækliniske fund i studier, hvor testikulær toksicitet blev observeret hos både rotter (hypocellularitet af seminiferus epitel med hypospermi/aspermi) og hunde, mandlig fertilitet med gentagne doser, kan mandlig fertilitet kompromitteres under behandling med eribulin. Et embryoføtal udviklingsstudie hos rotter bekræftede udviklingstoksicitet og teratogent potentiale af eribulin. Drægtige rotter blev behandlet med eribulinmesilat svarende til 0,009, 0,027, 0,088 og 0,133 mg eribulin/kg på gestationsdagene 8, 10 og 12. Et dosisrelateret forøget antal resorptioner og en dosisrelateret nedsat fostervægt blev observeret ved doser $\geq 0,088$ mg/kg, og en øget forekomst af misdannelser (manglende underkæbe, tunge, mave og milt) blev registreret ved 0,133 mg/kg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Ethanol, vandfri
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier om eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

2 år.

Opbevaringstid efter anbrud

Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse af den ufortyndede opløsning i en injektionssprøjte er blevet påvist i op til 4 timer ved 15 °C-25 °C og 24 timer ved 2 °C-8 °C.

Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse af den fortyndede opløsning er blevet påvist i 24 timer ved 15 °C-25 °C og 72 timer ved 2 °C-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke straks anvendes, er opbevaringstiderne og -betingelserne under anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være over 24 timer ved temperaturer på 2 °C-8 °C, medmindre fortyndingen blev udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevaringsforhold efter anbrud eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml type I-enkeltdosishætteglas med teflonbelagt butylgummiprop og flip-off aluminiumforsegling indeholdende 2 ml opløsning.

Pakningsstørrelsen er en karton med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Eribulin Baxter er et cytotoxisk lægemiddel mod cancer, og som for andre toksiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering. Der anbefales brug af handsker, beskyttelsesbriller og beskyttelsestøj. Hvis huden kommer i kontakt med opløsningen, skal den straks vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis der er kontakt med slimhinder, skal slimhinderne skylles grundigt med vand. Eribulin Baxter skal kun forberedes og administreres af personale med hensigtsmæssig træning i håndtering af cytotoxiske midler. Gravide medarbejdere bør ikke håndtere Eribulin Baxter.

Eribulin Baxter kan fortyndes med aseptiske teknikker op til 100 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Efter administration anbefales det, at den intravenøse slange skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at sikre administration af hele dosen. Det må ikke blandes med andre lægemidler, og det må ikke fortyndes i glucose 5 % infusionsvæske, opløsning.

Ved brug af en spids til administration af produktet skal instruktionerne fra producenten af udstyret følges. Eribulin Baxter hætteglas har en 13 mm prop. Det valgte udstyr skal være kompatibelt med små hætteglaspropper.

Eribulin Baxter hætteglas er kun til engangsbrug. Ubrugt Eribulin Baxter skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1819/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton – 2 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injektionsvæske, opløsning
eribulin (eribulin).

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 2 ml hætteglas indeholder eribulinmesilat svarende til 0,88 mg eribulin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vandfri ethanol, vand til injektionsvæsker, koncentreret saltsyre, natriumhydroxid.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas med 2 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk (Cytostaticum)

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1819/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

2 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injektionsvæske, opløsning
eribulin (eribulin.)
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Indeholder 0,88 mg eribulin i 2 ml

6. ANDET

Cytotoksisk (Cytostaticum)

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injektionsvæske, opløsning eribulin (eribulin.)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Eribulin Baxter
3. Sådan skal du bruge Eribulin Baxter
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Eribulin Baxter indeholder det aktive stof eribulin og er et lægemiddel mod kræft, som virker ved at stoppe væksten og spredningen af kræftceller.

Eribulin Baxter anvendes hos voksne med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft (brystkræft, som har spredt sig udover den oprindelige kræftknode), når mindst en anden behandling er prøvet, men ikke længere virker.

Det anvendes også hos voksne med fremskreden eller metastatisk liposarkom (en type kræft, der opstår fra fedtvævet), når tidligere behandling er prøvet, men ikke længere virker.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Eribulin Baxter

Brug ikke Eribulin Baxter

- hvis du er allergisk over for eribulinmesilat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eribulin Baxter (angivet i punkt 6).
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du bruger Eribulin Baxter:

- hvis du har leverproblemer
- hvis du har feber eller en infektion
- hvis du oplever følelsesløshed, prikkende, stikkende fornemmelser, følsomhed over for berøring eller muskelsvaghed
- hvis du har hjerteproblemer.

Hvis noget af dette påvirker dig, skal du fortælle det til lægen, som kan vælge at stoppe behandlingen eller nedsætte dosis.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn i alderen fra 0 til 18 år, da det ikke virker.

Brug af andre lægemidler sammen med Eribulin Baxter

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Eribulin Baxter kan forårsage alvorlige fødselsdefekter og bør ikke anvendes, hvis du er gravid, medmindre det menes at være klart nødvendigt efter nøje overvejelse af alle risici for dig og barnet. Det kan også forårsage permanente frugtbarhedsproblemer i fremtiden hos mænd, der tager behandlingen, og de bør tale om dette med deres læge, før de starter behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal anvende meget sikker kontraception under behandling med Eribulin Baxter og 7 måneder efter behandlingen.

Eribulin Baxter må ikke anvendes under amning på grund af en mulig risiko for barnet.

Mænd med partnere i den fertile alder bør ikke få børn, mens de får behandling med Eribulin Baxter. Mænd skal anvende en sikker kontraceptionsmetode, mens de tager Eribulin Baxter og i 4 måneder efter behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Eribulin Baxter kan forårsage bivirkninger, såsom træthed (meget almindelig) og svimmelhed (almindelig). Lad være med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig træt eller er svimmel.

Eribulin Baxter indeholder alkohol (vandfri ethanol)

Dette lægemiddel indeholder 78,9 mg (0,1 ml) alkohol (vandfri ethanol) pr. hætteglas. Mængden i 2 ml af dette lægemiddel svarer til 2 ml øl eller mindre end 1 ml vin. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

Eribulin Baxter indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Eribulin Baxter

Du vil få Eribulin Baxter af kvalificeret sundhedspersonale som en injektion i en vene i løbet af en periode på 2 til 5 minutter. Den dosis, du får, er baseret på din krops overfladeareal (udtrykt i kvadratmeter eller m^2), som beregnes ud fra din vægt og højde. Den normale dosis Eribulin Baxter er $1,23 \text{ mg}/m^2$, men lægen kan justere den ud fra dine blodprøveresultater eller andre faktorer. For at sikre, at hele dosen af Eribulin Baxter er givet, anbefales det, at der skylles med en saltvandsopløsning i venen, efter Eribulin Baxter er administreret.

Hvor ofte vil du få Eribulin Baxter?

Eribulin Baxter administreres normalt på dag 1 og 8 af hver 21-dags cyklus. Din læge vil bestemme, hvor mange behandlingscyklusser du skal have. Afhængigt af resultaterne af dine blodprøver kan lægen udsætte administrationen af lægemidlet, indtil blodprøverne igen er normale. Lægen kan på det tidspunkt også beslutte sig for at reducere din dosis.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du oplever nogle af følgende alvorlige bivirkninger, **skal du holde op med at tage Eribulin Baxter og straks søge lægehjælp:**

- Feber med en galoperende puls, hurtig overfladisk vejrtrækning, kold, bleg, klam eller spættet hud og/eller forvirring. Dette kan være tegn på en tilstand, der kaldes sepsis (blodforgiftning) – en svær og alvorlig reaktion på en infektion. Sepsis er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) og kan være livstruende og medføre døden.
- Vejrtrækningsproblemer eller hævelse af ansigt, mund, tunge eller hals. Disse kunne være tegn på en ikke almindelig allergisk reaktion (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Alvorligt hududslæt med blærer på huden, i munden, øjnene og kønsdelene. Det kan være tegn på en sygdom, der kaldes Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse. Hyppigheden af denne sygdom er ikke kendt, men den kan være livstruende.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) er:

- Nedsat antal hvide blodlegemer eller røde blodlegemer
- Træthed eller svaghed
- Kvalme, opkastning, forstoppelse, diarré
- Følelsesløshed, prikkende eller stikkende fornemmelse
- Feber
- Appetitløshed, vægttab
- Vejrtrækningsbesvær, hoste
- Smerter fra led, muskler og ryg
- Hovedpine
- Hårtab

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) er:

- Nedsat antal blodplader (hvilket kan føre til blå mærker eller det kan tage længere at stoppe en blødning)
- Infektion med feber, lungebetændelse kulderystelser
- Hurtig puls, rødmen
- Svimmelhed
- Forøget tåreproduktion, konjunktivitis (rødmen og ømhed på øjets overflade), næseblod
- Dehydrering, mundtørhed, forkølelæssår, svampeinfektion i munden, fordøjelsesbesvær, halsbrand, mavesmerter eller hævelse
- Hævelse af bløddele, smerter (især i brystet, ryggen og knoglesmerter), muskelspasmer eller svaghed
- Mund-, luftvejs- og urinvejsinfektioner, smertefuld vandladning
- Ondt i halsen, øm eller løbende næse, influenzalignende symptomer, halssmerter
- Unormale leverfunktionsundersøgelser, ændret niveau af sukker, bilirubin, fosfat, kalium, magnesium eller calcium i blodet
- Søvnløshed, depression, ændret smagssans
- Udslæt, kløe, negleproblemer, tør eller rød hud
- Overdreven svedtendens (herunder nattesved)
- Ringen for ørerne
- Blodpropper i lungerne
- Helvedesild
- Hævelse af hud og følelsesløshed i hænder og fødder

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) er:

- Blodpropper
- Unormale prøver for leverfunktionen (leverskade)

- Nyresvigt, blod eller protein i urinen
- Udbredt betændelse i lungerne, hvilket kan medføre ardannelse
- Betændelse i bugspytkirtlen
- Mundsår

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer) er:

- En alvorlig forstyrrelse af blodstørkningen, der fører til udbredt dannelse af blodpropper og indre blødninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Hvis Eribulin Baxter fortyndes til infusionsvæske:

Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse af den fortyndede opløsning er blevet påvist i 24 timer ved 15 °C-25 °C og 72 timer ved 2 °C-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke straks anvendes, er opbevaringstiderne og -betingelserne under anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være over 24 timer ved temperaturer på 2 °C-8 °C, medmindre fortyndingen blev udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Hvis Eribulin Baxter overføres til en injektionssprøjte som en ufortyndet opløsning:

Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse af den ufortyndede opløsning i en injektionssprøjte er blevet påvist i op til 4 timer ved 15 °C-25 °C og 24 timer ved 2 °C-8 °C.

Eribulin Baxter hætteglas er kun til engangsbrug. Ubrugt Eribulin Baxter skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Eribulin Baxter indeholder:

- Aktivt stof: eribulin. Hvert 2 ml hætteglas indeholder eribulinmesilat svarende til 0,88 mg eribulin.
- Øvrige indholdsstoffer: vandfri ethanol og vand til injektionsvæsker, muligvis med meget små mængder koncentreret saltsyre (til pH-justering) og natriumhydroxid (til pH-justering).

Udseende og pakningsstørrelser

Eribulin Baxter er en klar, farveløs, vandig injektionsvæske, opløsning, der i det væsentlige er fri for synlige partikler, i et hætteglas indeholdende 2 ml injektionsvæske. Hver karton indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49

3542 CE, Utrecht

Holland

Fremstiller

Baxter Oncology GmbH

Kantstraße 2

33790 Halle/Westfalen

Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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.P.E.,

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

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 488 37 77

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

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 er et registreret varemærke tilhørende Baxter International Inc.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.