PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr roztoku obsahuje 0,44 mg eribulinu ve formě 0,5 mg eribulin-mesilátu
Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 0,88 mg eribulinu ve formě 1,0 mg eribulin-mesilátu .

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:
Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 78,9 mg (0,1 ml) bezvodého ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý vodný roztok v podstatě bez viditelných částic (pH: 6,5–8,5; osmolalita: 750–950 mosm/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Eribulin Baxter je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž stav se zhoršil po nejméně jednom chemoterapeutickém režimu zaměřeném na pokročilé onemocnění (viz bod 5.1). Předchozí léčba měla zahrnovat antracyklin a taxan buď jako adjuvantní léčbu, nebo jako léčbu metastazujícího onemocnění, s výjimkou případů, kdy u pacientů nebyla léčba těmito přípravky vhodná.

Přípravek Eribulin Baxter je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným liposarkomem, kteří již podstoupili léčbu obsahující antracyklin (s výjimkou pacientů, u nichž nebyla tato léčba vhodná) zaměřenou na pokročilé nebo metastazující onemocnění (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Eribulin Baxter má předepisovat pouze kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s náležitým používáním protinádorové léčby. Má ho podávat pouze náležitě kvalifikovaný zdravotnický pracovník.

Dávkování

Doporučená dávka eribulinu ve formě roztoku připraveného k přímému použití je 1,23 mg/m^2, který je nutné podávat intravenózně po dobu 2–5 minut v 1. a 8. den každého 21denního cyklu.

Poznámka:
Doporučená dávka se vztahuje k bázi léčivé látky (eribulinu). Výpočet individuální dávky, která se má pacientovi podávat, musí vycházet z koncentrace roztoku k přímému použití, který obsahuje 0,44 mg/ml eribulinu, a z doporučené dávky 1,23 mg/m^2. Doporučená snížení dávky uvedená níže jsou rovněž uvedena jako dávka eribulinu, která má být podána, na základě koncentrace roztoku k přímému použití.

V pivotních studiích, v odpovídajících publikacích a v některých dalších oblastech, např. ve Spojených státech amerických a ve Švýcarsku, vychází doporučená dávka z obsahu ve formě soli (eribulin-mesilát).

Pacienti mohou mít nauzeu či mohou zvracet. Má být zvážena antiemetická profylaxe včetně kortikoidů.

Odložení podání dávky v průběhu léčby

Podání přípravku Eribulin Baxter v 1. den nebo 8. den je nutné odložit, platí-li kterýkoli z následujících bodů:
- absolutní počet neutrofilů (ANC) < 1 x 10^9 /l
- počet trombocytů < 75 x 10^9 /l
- nehematologická toxicita stupně 3 nebo 4.

Snížení dávky v průběhu léčby

Doporučení týkající se snížení dávky pro opakovanou léčbu jsou uvedena v následující tabulce.

Doporučená snížení dávky

Nežádoucí účinek po předchozím podání eribulinu	Doporučená dávka eribulinu
Hematologický:	
Absolutní počet neutrofilů (ANC) < 0,5 x 10^9/l trvající déle než 7 dní	0,97 mg/m^2
Absolutní počet neutrofilů (ANC) < 1 x 10^9/l komplikovaný horečkou nebo infekcí	
Trombocyty < 25 x 10^9/l trombocytopenie	
Trombocyty< 50 x 10^9/l trombocytopenie komplikovaná krvácením nebo požadavkem na transfuzi krve nebo trombocytů	
Nehematologický:	
Jakýkoli stupeň 3 nebo 4 v předchozím cyklu	
Opětovný výskyt jakýchkoli hematologických či nehematologických nežádoucích účinků dle výše uvedených specifikací	
I při snížení dávky na 0,97 mg/m^2	0,62 mg/m^2
I při snížení dávky na 0,62 mg/m^2	Zvážit ukončení léčby

Po snížení dávky nemá být dávka eribulinu opětovně zvýšena.

Pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater v důsledku metastáz
Doporučená dávka eribulinu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa-Pugha A) je 0,97 mg/m^2 podávaná intravenózně po dobu 2–5 minut v 1. a 8. den 21denního cyklu.
Doporučená dávka eribulinu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa-Pugha) je 0,62 mg/m^2 podávaná intravenózně po dobu 2–5 minut v 1. a 8. den 21denního cyklu. Těžká porucha funkce jater (skóre C dle Childa-Pugha) nebyla studována, ale předpokládá se, že je při použití eribulinu u těchto pacientů nutné výraznější snížení dávky.

Porucha funkce jater v důsledku cirhózy
Tato skupina pacientů nebyla studována. Výše uvedené dávky lze používat v případě lehké a středně těžké poruchy, ale doporučuje se důkladné sledování pacientů, neboť může být nutná další úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Někteří pacienti se středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) mohou mít zvýšenou expozici eribulinu a může být nutné snížení dávky. U všech pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje postupovat s opatrností a pacienty pečlivě sledovat (viz bod 5.2).

Starší pacienti

V souvislosti s věkem pacienta nejsou doporučeny žádné specifické úpravy dávky (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Použití eribulinu v indikaci karcinomu prsu u dětí a dospívajících není relevantní.

Použití eribulinu v indikaci sarkomu měkkých tkání u pediatrické populace není relevantní (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Eribulin Baxter je určen k intravenóznímu podání. Dávku je možné naředit až ve 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Nesmí se ředit v 5% infuzním roztoku glukózy. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Před podáním je nutné zajistit dobrý přístup do periferního žilního systému nebo přístupný centrální žilní katétr. Není známo, že by eribulin-mesilát způsoboval puchýře nebo podráždění. V případě extravazace má být léčba symptomatická. Informace týkající se zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologie

Myelosuprese závisí na dávce a primárně se projevuje formou neutropenie (bod 4.8). U všech pacientů je nutné před každým podáním dávky eribulinu provést vyšetření kompletního krevního obrazu. Léčba eribulinem má být zahájena pouze u pacientů s počtem ANC $\geq 1,5 \times 10^9$/l a počtem trombocytů $> 100 \times 10^9$/l.

Febrilní neutropenie se vyskytla u < 5 % pacientů léčených eribulinem. Pacienti, u nichž se vyskytla febrilní neutropenie, závažná neutropenie nebo trombocytopenie, mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

U pacientů s hladinami alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) > 3 x horní hranice normálních hodnot (ULN) byl zaznamenán vyšší výskyt neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie. Přestože je množství údajů omezené, také pacienti s bilirubinem > 1,5 x ULN zaznamenali vyšší incidenci neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie.

Byly hlášeny fatální případy febrilní neutropenie, neutropenické sepse, sepse a septického šoku.

Závažnou neutropenii je možné léčit použitím faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) nebo jeho ekvivalentu dle rozhodnutí lékaře, v souladu s příslušnými doporučenými postupy (viz bod 5.1).

Periferní neuropatie

U pacientů je nutné pečlivě sledovat známky periferní motorické a senzorické neuropatie. V případě rozvoje závažné periferní neurotoxicity je nutné odložení nebo snížení dávky (viz bod 4.2).

Pacienti s preexistující neuropatií vyššího než druhého stupně nebyli zařazeni do klinických studií. U pacientů s preexistující neuropatií prvního nebo druhého stupně nebyla pravděpodobnost výskytu nových nebo zhoršení stávajících příznaků větší než u pacientů, kteří do studie vstoupili bez neuropatie.

Prodloužení intervalu QT

V nekontrolované otevřené studii, která hodnotila EKG u 26 pacientů, bylo v 8. dnu pozorováno prodloužení QT intervalu, které nebylo závislé na koncentraci eribulinu a které nebylo pozorováno v 1. dnu. Doporučuje se monitorovat EKG, pokud je léčba nasazována u pacientů s městnavým srdečním selháváním, bradyarytmiemi, abnormitami v koncentracích elektrolytů a u pacientů, kteří souběžně užívají léky, u nichž může dojít k prodloužení intervalu QT, včetně antiarytmik třídy Ia a III. Hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie musí být korigovány před nasazením eribulinu a musí být periodicky monitorovány v průběhu léčby. Je třeba se vyhnout podávání eribulinu u pacientů s vrozeným syndromem prodloužení intervalu QT.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 78,9 mg (0,1 ml) alkoholu (ethanolu) v jedné injekční lahvičce. Množství alkoholu ve 2 ml tohoto léčivého přípravku odpovídá 2 ml piva nebo méně než 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

K eliminaci eribulinu dochází především (až ze 70 %) prostřednictvím žlučové exkrece. Transportní protein zapojený do tohoto procesu není znám. Eribulin není substrátem transportérů proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP), organických aniontů (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), proteinů mnohočetné lékové rezistence (MRP2, MRP4) a exportní pumpy žlučových solí (BSEP).

U inhibitorů a induktorů CYP3A4 se neočekávají žádné lékové interakce. Expozice eribulinu (hodnoty AUC a C_{max}) nebyla ovlivněna ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp), ani rifampicinem, induktorem CYP3A4.

Účinky eribulinu na farmakokinetiku jiných přípravků

Údaje získané *in vitro* ukazují, že eribulin je slabým inhibitorem důležitého enzymu CYP3A4, který metabolizuje léky. Nejsou dostupné žádné údaje *in vivo*. Při souběžném používání s látkami, které mají úzké terapeutické okno a vylučují se především prostřednictvím metabolismu enzymem CYP3A4 (např. alfentanil, cyklosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, chinidin, sirolimus, takrolimus), je nutné postupovat s opatrností a doporučuje se sledovat výskyt nežádoucích účinků.

Eribulin neinhibuje CYP enzymy CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 2E1 v relevantních klinických koncentracích.

Eribulin v relevantních klinických koncentracích neinhiboval aktivitu zprostředkovanou transportéry BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 a OATP1B3.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání eribulinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Eribulin je u potkanů embryotoxický, fetotoxický a teratogenní. Přípravek Eribulin Baxter lze v těhotenství podávat, pouze pokud je to skutečně nutné a po důkladném zvážení potřeb matky a rizik pro plod.

Ženy ve fertilním věku je nutné informovat, aby v době, kdy používají přípravek Eribulin Baxter, zamezily těhotenství, a že v průběhu léčby přípravkem Eribulin Baxter a ještě 7 měsíců po ukončení léčby musí používat vysoce účinnou antikoncepci.

Muže, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku, je nutné informovat, aby během léčby přípravkem Eribulin Baxter a po dobu 4 měsíců po léčbě nepočínali dítě a používali účinnou ochranu.

Kojení

Není známo, zda se eribulin/metabolity vylučují do lidského nebo zvířecího mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit, a proto se eribulin nesmí v období kojení podávat (viz bod 4.3).

Fertilita

U potkanů a psů byla pozorována testikulární toxicita (viz bod 5.3). Pacienti mužského pohlaví se mají před léčbou poradit o možnosti uchování spermatu, a to vzhledem k možné ireverzibilní infertilitě v důsledku léčby eribulinem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Eribulin může způsobovat nežádoucí účinky, jako například únavu a závratě, které mohou vést k malému až mírnému vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutné informovat, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, pokud pociťují únavu nebo závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s eribulinem je suprese kostní dřeně, která se projevuje neutropenií, leukopenií, anémií, trombocytopenií a s tím souvisejícími infekcemi. Bylo také hlášeno nové propuknutí nebo zhoršení již přítomné periferní neuropatie. Mezi hlášenými nežádoucími účinky je gastrointestinální toxicita, která se projevuje anorexií, nauzeou, zvracením, průjmem, zácpou a stomatitidou. Mezi další nežádoucí účinky patří únava, alopecie, zvýšené hladiny jaterních enzymů, sepse a syndrom muskuloskeletální bolesti.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Pokud není uvedeno jinak, ukazuje tabulka míru výskytu nežádoucích účinků pozorovaných u pacientů s karcinomem prsu a se sarkomem měkké tkáně, kterým byla doporučená dávka podávána ve studiích fáze 2 a fáze 3.

Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a velmi vzácné (< 1/10 000).
V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence výskytu.
V případech, kdy se objevily účinky stupně 3 nebo 4, jsou uvedeny aktuální celkové frekvence a frekvence účinků stupně 3 nebo 4.

Třídy orgánových systémů	**Nežádoucí účinky – všechny stupně (G)**			
	Velmi časté (Frekvence %)	**Časté (Frekvence %)**	**Méně časté (Frekvence %)**	**Vzácné nebo frekvence není známa**
Infekce a infestace		Infekce močových cest (8,5 %), (G 3/4: 0,7 %) Pneumonie (1,6 %), (G 3/4: 1,0 %) Orální kandidóza Herpes labialis Infekce horních cest dýchacích Nazofaryngitida Rinitida Herpes zoster	Sepse (0,5 %), (G 3/4: 0,5 %)[a] Neutropenická sepse (0,2 %), (G 3/4: 0,2 %)[a] Septický šok (0,2 %), (G 3/4: 0,2 %)[a]	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (53,6 %), (G 3/4: 46,0 %) Leukopenie (27,9 %), (G 3/4: 17,0 %) Anémie (21,8 %), (G 3/4: 3,0 %)	Lymfopenie (5,7 %), (G 3/4: 2,1 %) Febrilní neutropenie (4,5 %), (G 3/4: 4,4 %)[a] Trombocytopenie (4,2 %), (G 3/4: 0,7 %)		*Diseminovaná intravaskulární koagulace[b]
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu (22,5 %), (G 3/4: 0,7 %)[d]	Hypokalemie (6,8 %), (G 3/4: 2,0 %) Hypomagnesemie (2,8 %), (G 3/4: 0,3 %) Dehydratace (2,8 %), (G 3/4: 0,5 %)[d] Hyperglykemie Hypofosfatemie Hypokalcemie		
Psychiatrické poruchy		Insomnie Deprese		
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie[c] (35,9 %), (G 3/4: 7,3 %) Bolest hlavy (17,5 %), (G 3/4: 0,7 %)	Dysgeuzie Závratě (9,0 %), (G 3/4: 0,4 %)[d] Hypestezie Letargie Neurotoxicita		
Poruchy oka		Zvýšené slzení (5,8 %), (G 3/4: 0,1 %)[d] Konjunktivitida		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo Tinitus		
Srdeční poruchy		Tachykardie		
Cévní poruchy		Návaly horka Plicní embolie (1,3 %), (G 3/4: 1,1 %)[a]	Hluboká žilní trombóza	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (15,2 %),[a] (G 3/4: 3,5 %)[a] Kašel (15,0 %), (G 3/4: 0,5 %)[d]	Bolest orofaryngeální oblasti Epistaxe Rinorea	Intersticiální plicní nemoc (0,2 %), (G 3/4: 0,1 %)	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky – všechny stupně (G)			
	Velmi časté (Frekvence %)	**Časté (Frekvence %)**	**Méně časté (Frekvence %)**	**Vzácné nebo frekvence není známa**
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (35,7 %), (G 3/4: 1,1 %)[d] Zácpa (22,3 %), (G 3/4: 0,7 %)[d] Průjem (18,7 %), (G 3/4: 0,8 %) Zvracení (18,1 %), (G 3/4: 1,0 %)	Bolest břicha Stomatitida (11,1 %), (G 3/4: 1,0 %)[d] Sucho v ústech Dyspepsie (6,5 %), (G 3/4: 0,3 %)[d] Gastroezofagální reflux Abdominální distenze	Vředy v dutině ústní Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (7,7 %), (G 3/4: 1,4 %)[d] Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (7,6 %), (G 3/4: 1,9 %)[d] Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (1,7 %), (G 3/4: 0,9 %)[d] Hyperbilirubinemie (1,4 %), (G 3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicita (0,8 %), (G 3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Vyrážka (4,9 %), (G 3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %), (G 3/4: 0,1 %)[d] Porucha nehtů Noční pocení Suchá kůže Erytém Hyperhidróza Palmoplantární erytrodysestezie (1,0 %), (G 3/4: 0,1 %)[d]	Angioedém	**Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza[b]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie a myalgie (20,4 %), (G 3/4: 1,0 %) Bolest zad (12,8 %), (G 3/4: 1,5 %) Bolest končetin (10,0 %), (G 3/4: 0,7 %)[d]	Bolest kostí (6,7 %), (G 3/4: 1,2 %) Svalové křeče (5,3 %), (G 3/4: 0,1 %)[d] Muskuloskeletální bolest Muskuloskeletální v oblasti hrudníku Svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie	Hematurie Proteinurie Selhání ledvin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava/astenie (53,2 %), (G 3/4: 7,7 %) Horečka (21,8 %), (G 3/4: 0,7 %)	Mukozitida (6,4 %), (G 3/4: 0,9 %)[d] Periferní edém Bolest Zimnice Bolest na hrudi Onemocnění podobné chřipce		
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti (11,4 %), (G 3/4: 0,4 %)[d]			

[a] Zahrnuje příhody stupně 5

[b] Podle spontánních hlášení

[c] Zahrnuje preferované termíny periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, polyneuropatie, parestezie, periferní senzorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie a demyelinizační polyneuropatie
[d] Žádná příhoda stupně 4
[*] Vzácné
[**] Frekvence není známa

Celkově byly bezpečnostní profily obdobné v populacích pacientů s karcinomem prsu a pacientů se sarkomem měkké tkáně.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie
Pozorovaná neutropenie byla reverzibilní a nebyla kumulativní; průměrná doba do dosažení minima činila 13 dnů a průměrná doba do zotavení ze závažné neutropenie (< 0,5 x 10^9/l) činila 8 dnů. Počty neutrofilů < 0,5 x 10^9/l, které přetrvávaly déle než 7 dnů, se objevily u 13 % pacientů s karcinomem prsu léčených eribulinem ve studii EMBRACE.
Neutropenie byla hlášena jako nežádoucí příhoda vyvolaná léčbou (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) u 151/404 pacientů (37,4 % pro všechny stupně) v populaci se sarkomem a u 902/1 559 pacientů (57,9 % pro všechny stupně) v populaci s karcinomem prsu. Frekvence kombinovaného parametru TEAE a abnormálních laboratorních hodnot neutrofilů v uvedených skupinách byly 307/404 (76,0 %), resp. 1 314/1 559 (84,3 %). Medián doby trvání léčby byl 12,0 týdne u pacientů se sarkomem a 15,9 týdne u pacientů s karcinomem prsu.
Byly hlášeny fatální případy febrilní neutropenie, neutropenické sepse, sepse a septického šoku. Z 1 963 pacientů s karcinomem prsu a sarkomem měkké tkáně, kteří byli v klinických hodnoceních léčeni eribulinem v doporučené dávce, byla zjištěna jedna fatální příhoda neutropenické sepse (0,1 %) a jedna fatální příhoda febrilní neutropenie (0,1 %). Kromě toho byly zjištěny tři fatální příhody sepse (0,2 %) a jedna fatální příhoda septického šoku (0,1 %).
Závažnou neutropenii je možné léčit použitím G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů) nebo jeho ekvivalentu dle rozhodnutí lékaře v souladu s příslušnými doporučenými postupy. U 18 %, resp. 13 % pacientů léčených eribulinem byl ve dvou studiích fáze 3 zaměřených na karcinom prsu (studie 305 a studie 301) podán G-CSF. Ve studii fáze 3 zaměřené na sarkom (studie 309) byl G-CSF podán 26 % pacientů léčených eribulinem.
Neutropenie měla za následek ukončení léčby u < 1 % pacientů, kterým byl podáván eribulin.

Diseminovaná intravaskulární koagulace
Byly hlášeny případy diseminované intravaskulární koagulace, typicky v souvislosti s neutropenií a/nebo sepsí.

Periferní neuropatie
U 1 559 pacientů s karcinomem prsu byla nejčastějším nežádoucím účinkem, který měl za následek ukončení léčby eribulinem, periferní neuropatie (3,4 %). Medián doby do periferní neuropatie stupně 2 činil 12,6 týdne (po 4 cyklech). U 2 ze 404 pacientů se sarkomem byla léčba eribulinem ukončena v důsledku periferní neuropatie. Medián doby do periferní neuropatie stupně 2 činil 18,4 týdne.
K rozvoji periferní neuropatie stupně 3 nebo 4 došlo u 7,4 % pacientů s karcinomem prsu a u 3,5 % pacientů se sarkomem. V klinických hodnoceních byla u pacientů s již přítomnou neuropatií pravděpodobnost výskytu nových nebo zhoršení stávajících příznaků stejně vysoká jako u pacientů, kteří do studie vstoupili bez neuropatie. U pacientů s karcinomem prsu s již přítomnou periferní neuropatií stupně 1 nebo 2 byla frekvence výskytu periferní neuropatie stupně 3 vznikající v důsledku léčby 14 %.

Hepatotoxicita
Bylo hlášeno, že u některých pacientů s normální/abnormální hladinou jaterních enzymů před léčbou eribulinem došlo se zahájením léčby eribulinem ke zvýšení hladin jaterních enzymů. Zdá se, že k vzestupům hladiny jaterních enzymů u většiny těchto pacientů došlo v časné fázi léčby eribulinem v 1.–2. cyklu, a ačkoli se má za to, že se u většiny pacientů pravděpodobně jedná o projev adaptace jater na léčbu eribulinem, a ne o známku významné jaterní toxicity; byla také hlášena hepatotoxicita.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti
Z 1 559 pacientů s rakovinou prsu léčených doporučenou dávkou eribulinu bylo 283 pacientů (18,2 %) ve věku ≥ 65 let. Ze 404 pacientů se sarkomem bylo 90 pacientů (22,3 %) léčených eribulinem ve věku ≥ 65 let. Bezpečnostní profil eribulinu u starších pacientů (věk ≥ 65 let) byl podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů ve věku < 65 let s výjimkou astenie/únavy, které měly tendenci zvyšovat se s věkem. U starší populace nejsou doporučeny žádné úpravy dávky.

Pacienti s poruchou funkce jater
U pacientů s ALT nebo AST > 3 x ULN byla zaznamenána vyšší incidence neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie. Přestože je množství údajů omezené, také pacienti s bilirubinem > 1,5 x ULN zaznamenali vyšší incidenci neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie (viz také body 4.2 a 5.2).

Pediatrická populace
Byly provedeny tři otevřené studie, studie 113, 213 a 223, u pediatrických pacientů s refrakterními nebo rekurentními solidními nádory a lymfomy, avšak s výjimkou nádorů centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 5.1).

Bezpečnost monoterapie eribulinem byla hodnocena u 43 pediatrických pacientů, kteří dostávali až 1,58 mg/m^2 1. a 8. den 21denního cyklu (studie 113 a 223). Bezpečnost eribulinu v kombinaci s irinotekanem byla rovněž hodnocena u 40 pediatrických pacientů, kteří dostávali eribulin v dávce 1,23 mg/m^2 1. a 8. den a irinotekan v dávce 20 nebo 40 mg/m^2 1. až 5. den 21denního cyklu, nebo 100 nebo 125 mg/m^2 1. a 8. den 21denního cyklu (studie 213).

Ve studii 113 (fáze 1) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku snížení počtu leukocytů, snížení počtu lymfocytů, anémie a snížení počtu neutrofilů.

Ve studii 213 (fáze 1/2) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku neutropenie (fáze 1), průjem a snížení počtu neutrofilů (fáze 2).

Ve studii 223 (fáze 2) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku snížení počtu neutrofilů, anémie a snížení počtu leukocytů.

Bezpečnostní profil eribulinu v monoterapii nebo v kombinaci s irinotekan-hydrochloridem v této pediatrické populaci odpovídal známému bezpečnostnímu profilu obou hodnocených léčivých přípravků u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V jednom případě předávkování bylo pacientovi neúmyslně podáno 7,6 mg eribulinu (přibližně čtyřnásobek plánované dávky) a následně se u pacienta 3. den objevila hypersenzitivní reakce (stupeň 3) a 7. den neutropenie (stupeň 3). Oba tyto nežádoucí účinky byly díky podpůrné léčbě vyřešeny.

Pro případ předávkování eribulinem neexistuje žádné známé antidotum. V případě předávkování je nutné pacienta důkladně sledovat. Léčba předávkování má zahrnovat podpůrnou léčbu přítomných klinických projevů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX41

Eribulin-mesilát je inhibitor dynamiky mikrotubulů patřící mezi cytostatika skupiny halichondrinů. Jde o strukturně zjednodušený syntetický analog halichondrinu B, přirozeného produktu izolovaného z mořské houby rodu *Halichondria okadai.*

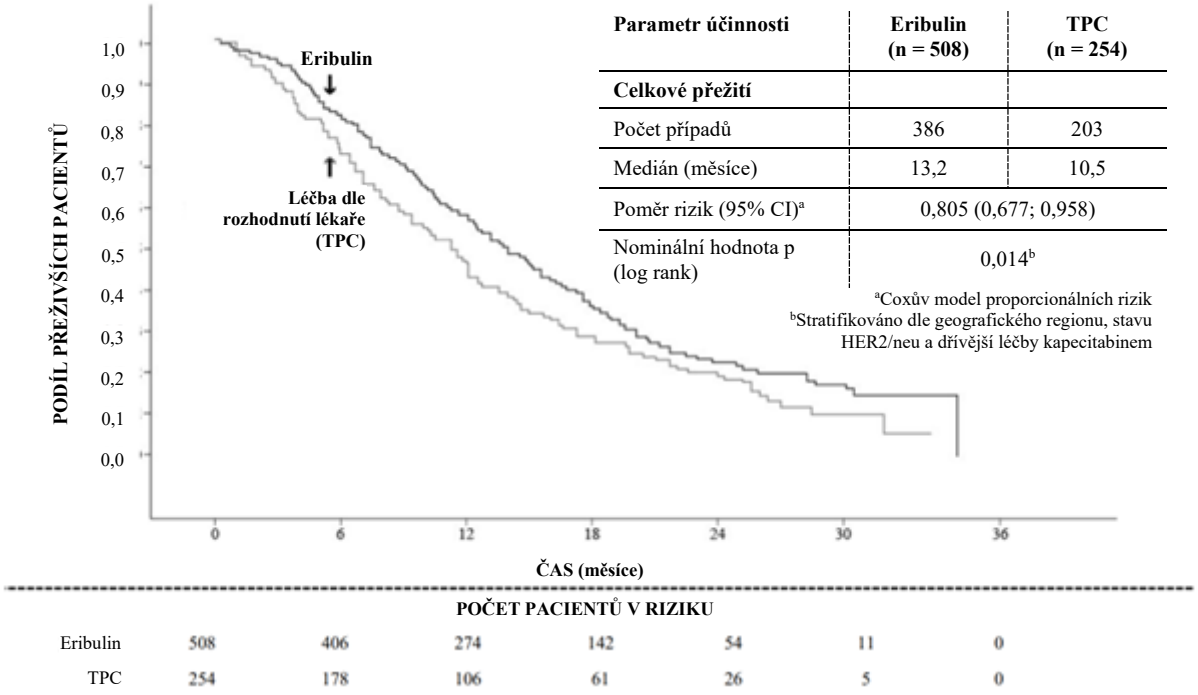
Eribulin inhibuje fázi růstu mikrotubulů, aniž by ovlivňoval jejich fázi zkracování, a izoluje tubulin do neproduktivních celků. Eribulin své účinky uplatňuje prostřednictvím antimitotického mechanismu na bázi tubulinů, který vede k blokádě fáze G_2/M buněčného cyklu, narušení mitotických vřetének a nakonec také po delší a ireverzibilní blokádě mitózy k apoptotické smrti buňky.

Klinická účinnost

Karcinom prsu

Účinnost eribulinu u karcinomu prsu podporují především dvě randomizované komparativní studie fáze 3.
V pivotní studii EMBRACE fáze 3 (studie 305) mělo 762 pacientů lokálně rekurentní nebo metastazující karcinom prsu, nebo v minulosti podstoupilo minimálně dva a maximálně pět chemoterapeutických režimů, včetně podání antracyklinů a taxanů (pokud nebyly kontraindikovány). Stav pacientů se musel během 6 měsíců od posledního chemoterapeutického režimu zhoršit.
Stav HER2 pacientů byl: 16,1 % pozitivní, 74,2 % negativní a 9,7 % není známo, zatímco 18,9 % bylo trojitě negativních. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1. Dostávali buď eribulin, nebo léčbu dle rozhodnutí lékaře (TPC – treatment of physician's choice), kterou tvořila z 97 % chemoterapie (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taxan, 9 % antracyklin, 10 % jiná chemoterapie) a ze 3 % hormonální terapie.
V klinické studii bylo dosaženo primárního cílového parametru s výsledkem celkového přežití (OS – overall survival), který byl v 55 % případů statisticky významně lepší u skupiny eribulinu ve srovnání se skupinou TPC.
Tento výsledek potvrdila aktualizovaná analýza celkového přežití provedená v 77 % případů.

Studie 305 – Aktualizované celkové přežití (populace ITT, intent-to-treat)



Parametr účinnosti	Eribulin (n = 508)	TPC (n = 254)
Celkové přežití		
Počet případů	386	203
Medián (měsíce)	13,2	10,5
Poměr rizik (95% CI)[a]	0,805 (0,677; 0,958)	
Nominální hodnota p (log rank)	0,014[b]	

[a]Coxův model proporcionálních rizik
[b]Stratifikováno dle geografického regionu, stavu HER2/neu a dřívější léčby kapecitabinem

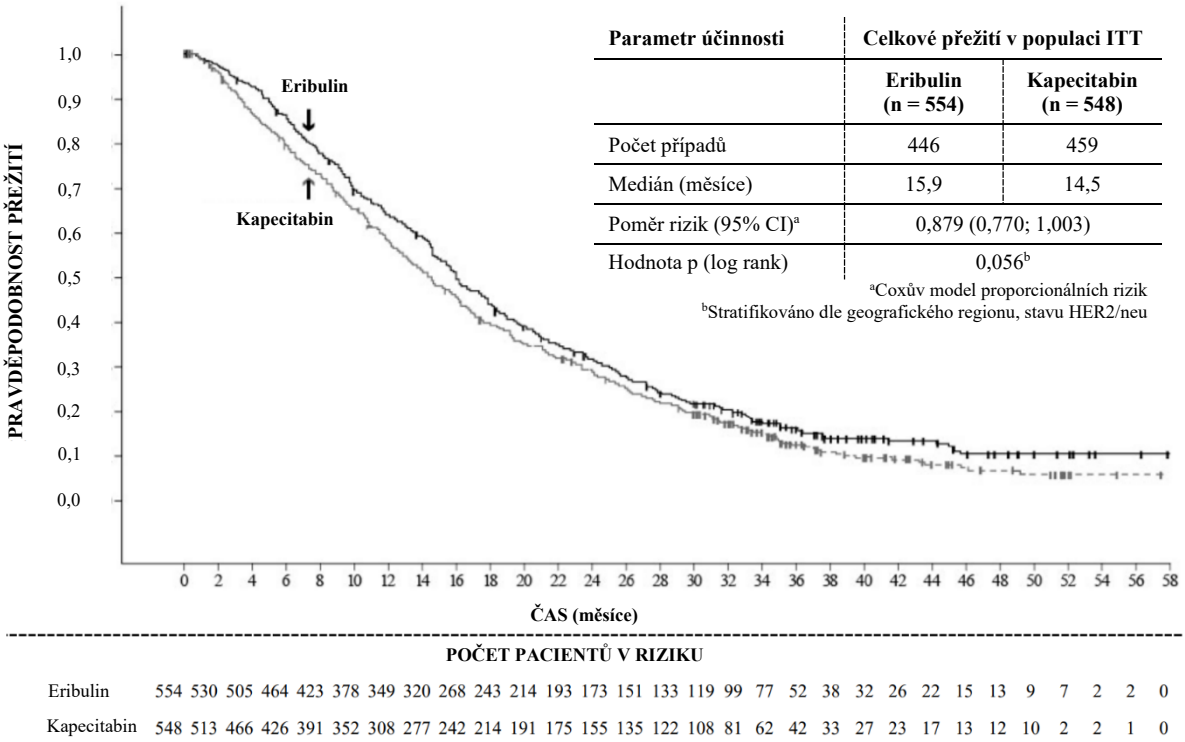
Dle nezávislé kontroly činil medián doby přežití bez progrese (PFS – progression free survival) 3,7 měsíce u eribulinu ve srovnání s 2,2 měsíce v rameni s TPC (poměr rizik 0,865; 95% CI: 0,714; 1,048; p = 0,137). U pacientů, u nichž bylo možné hodnotit jejich odpověď, činila míra objektivní odpovědi dle kritérií RECIST 12,2 % (95% CI: 9,4 %, 15,5 %) dle nezávislé kontroly v rameni s eribulinem ve srovnání se 4,7 % (95% CI: 2,3 %, 8,4 %) v rameni s TPC.

Pozitivní účinek na celkové přežití byl zaznamenán jak u skupiny pacientů refrakterních k léčbě taxany, tak také u skupiny nerefrakterních pacientů. U aktualizovaného celkového přežití činil poměr rizik eribulinu oproti TPC 0,90 (95% CI: 0,71; 1,14) ve prospěch eribulinu u pacientů refrakterních k léčbě taxany a 0,73 (95% CI: 0,56; 0,96) u pacientů, kteří nejsou refrakterní k léčbě taxany.

Pozitivní účinek na celkové přežití byl zaznamenán jak u skupiny pacientů dosud neléčených kapecitabinem, tak také u skupiny pacientů již léčených kapecitabinem. Analýza aktualizovaného celkového přežití vykazovala benefit v přežití u skupiny eribulinu ve srovnání s TPC, a to jak u pacientů již dříve léčených kapecitabinem s poměrem rizik 0,787 (95% CI: 0,645; 0,961), tak také u pacientů dosud neléčených kapecitabinem s odpovídajícím poměrem rizik 0,865 (95%: CI 0,606; 1,233).

Druhá studie fáze 3 v časnější fázi léčby metastazujícího karcinomu prsu, studie 301, byla otevřená, randomizovaná studie u pacientů (n = 1 102) s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, která zkoumala účinnost monoterapie eribulinem ve srovnání s monoterapií kapecitabinem z hlediska celkového přežití a přežití bez progrese jako společných primárních cílových ukazatelů. Pacienti dříve podstoupili až tři chemoterapeutické režimy, zahrnující jak antracyklin, tak taxan, a maximálně dva kvůli pokročilému onemocnění. Procentuální zastoupení pacientů, kteří dříve podstoupili 0, 1 nebo 2 chemoterapie kvůli metastazujícímu karcinomu prsu, bylo 20,0 %, 52,0 %, resp. 27,2 %. Stav HER2 pacientů byl: 15,3 % pozitivní, 68,5 % negativní a 16,2 % není známo, zatímco 25,8 % bylo trojitě negativních.

Studie 301 – Celkové přežití (populace ITT)



Parametr účinnosti	Celkové přežití v populaci ITT	
	Eribulin (n = 554)	**Kapecitabin (n = 548)**
Počet případů	446	459
Medián (měsíce)	15,9	14,5
Poměr rizik (95% CI)[a]	0,879 (0,770; 1,003)	
Hodnota p (log rank)	0,056[b]	

[a]Coxův model proporcionálních rizik
[b]Stratifikováno dle geografického regionu, stavu HER2/neu

Přežití bez progrese hodnocené nezávislou kontrolou bylo u eribulinu a kapecitabinu podobné, s mediány 4,1 měsíce oproti 4,2 měsíce (poměr rizik 1,08 [95% CI: 0,932; 1,250]). Objektivní odpověď hodnocená nezávislou kontrolou byla u eribulinu a kapecitabinu také podobná; 11,0 % (95% CI: 8,5; 13,9) ve skupině s eribulinem a 11,5 % (95% CI: 8,9; 14,5) ve skupině s kapecitabinem.

Níže je uvedeno celkové přežití u pacientů HER2 negativních a HER2 pozitivních ve skupině s eribulinem a v kontrolní skupině ve studii 305 a studii 301:

Parametr účinnosti	**Studie 305 Aktualizované celkové přežití v populaci ITT**			
	HER2 negativní		**HER2 pozitivní**	
	Eribulin (n = 373)	**TPC (n = 192)**	**Eribulin (n = 83)**	**TPC (n = 40)**
Počet případů	285	151	66	37
Medián v měsících	13,4	10,5	11,8	8,9
Poměr rizik (95% CI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-hodnota (log rank)	0,106		0,015	

Parametr účinnosti	**Studie 301 Celkové přežití v populaci ITT**			
	HER2 negativní		**HER2 pozitivní**	
	Eribulin (n = 375)	**Kapecitabin (n = 380)**	**Eribulin (n = 86)**	**Kapecitabin (n = 83)**
Počet případů	296	316	73	73
Medián v měsících	15,9	13,5	14,3	17,1
Poměr rizik (95% CI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-hodnota (log rank)	0,030		0,837	

Poznámka: Souběžná léčba anti-HER2 nebyla součástí studie 305 a studie 301.

Liposarkom

Účinnost eribulinu u liposarkomu podporuje pivotní studie fáze 3 zaměřená na sarkom (studie 309). Pacienti v této studii (n = 452) měli lokálně rekurentní, neoperovatelný a/nebo metastazující sarkom měkké tkáně jednoho ze dvou podtypů – leiomyosarkom nebo liposarkom. Pacienti v minulosti podstoupili minimálně dva chemoterapeutické režimy, z nichž jeden musel obsahovat antracyklin (pokud nebyl kontraindikován).

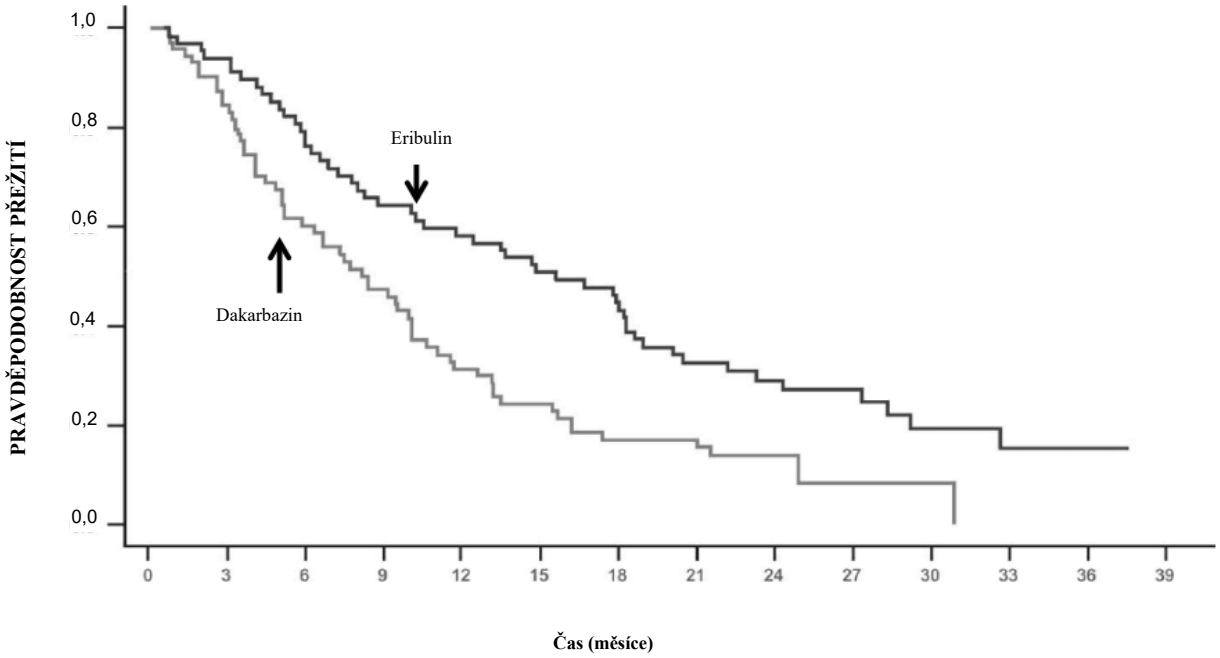
Stav pacientů se musel během 6 měsíců od posledního chemoterapeutického režimu zhoršit. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1. Dostávali buď eribulin v dávce 1,23 mg/m^2 v 1. a 8. den 21denního cyklu, nebo dakarbazin v dávce 850 mg/m^2, 1 000 mg/m^2 nebo 1 200 mg/m^2 (dávka byla stanovena zkoušejícím před randomizací) každých 21 dní.

Ve studii 309 bylo pozorováno statisticky významné zlepšení celkového přežití u pacientů randomizovaných do ramene s eribulinem v porovnání s kontrolním ramenem. To představovalo zlepšení mediánu celkového přežití o 2 měsíce (13,5 měsíce u pacientů léčených eribulinem v porovnání s 11,5 měsíce u pacientů léčených dakarbazinem). V celkové populaci nebyl mezi léčebnými rameny zjištěn žádný významný rozdíl v přežití bez progrese nebo celkové odpovědi.

Léčebné účinky eribulinu byly omezeny na pacienty s liposarkomem (45 % dediferencovaným, 37 % myxoidním / kulatobuněčným a 18 % pleomorfním ve studii 309) na základě předem plánovaných analýz celkového přežití a přežití bez progrese podle podskupin. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinnosti mezi eribulinem a dakarbazinem u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím leiomyosarkomem.

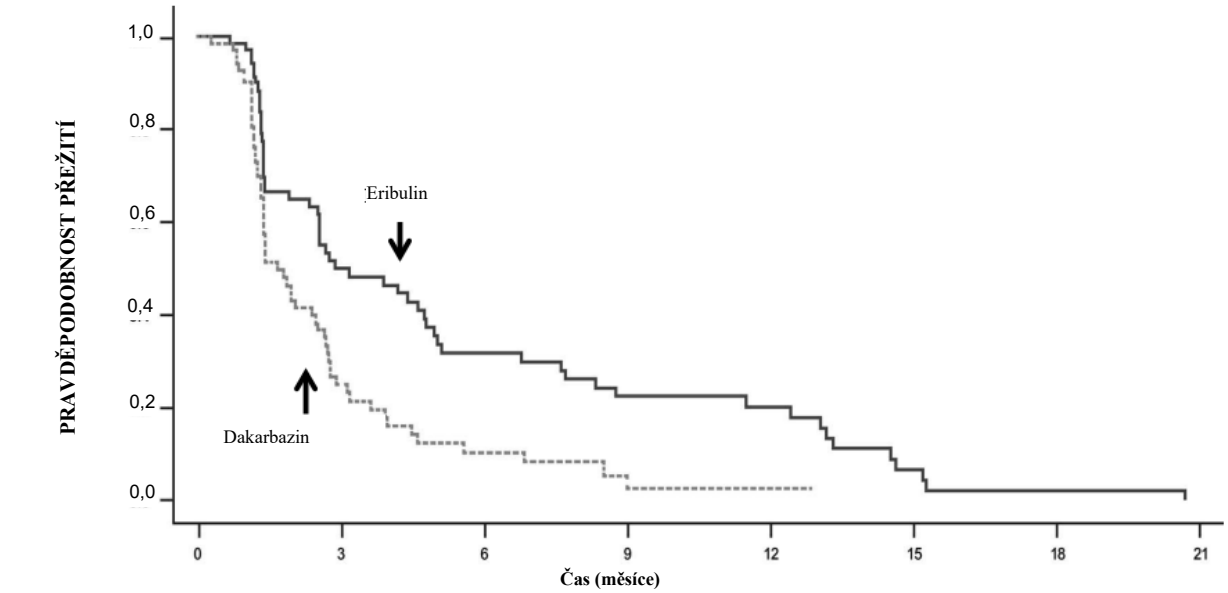
	Studie 309 Podskupina liposarkomu		**Studie 309 Podskupina leiomyosarkomu**		**Studie 309 Populace ITT**	
	Eribulin (n = 71)	**Dakarbazin (n = 72)**	**Eribulin (n = 157)**	**Dakarbazin (n = 152)**	**Eribulin (n = 228)**	**Dakarbazin (n = 224)**
Celkové přežití						
Počet případů	52	63	124	118	176	181
Medián v měsících	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Poměr rizik (95% CI)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Nominální p-hodnota	0,0006		0,5730		0,0169	
Přežití bez progrese						
Počet případů	57	59	140	129	197	188
Medián v měsících	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Poměr rizik (95% CI)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Nominální p-hodnota	0,0015		0,5848		0,2287	

Studie 309 – Celkové přežití v podskupině s liposarkomem



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

Studie 309 – Přežití bez progrese v podskupině s liposarkomem



POČET PACIENTŮ V RIZIKU								
Eribulin	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0

Pediatrická populace

Karcinom prsu
Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s eribulinem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinomu prsu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Sarkom měkkých tkání

Účinnost eribulinu byla hodnocena, ale nikoli stanovena ve třech otevřených studiích:

Studie 113 byla otevřená multicentrická studie fáze 1 pro stanovení dávky, která hodnotila eribulin u pediatrických pacientů s refrakterními nebo rekurentními solidními nádory a lymfomy, avšak s výjimkou nádorů CNS. Do studie bylo zařazeno a bylo v ní léčeno celkem 22 pediatrických pacientů (věkové rozmezí: 3 až 17 let). Pacientům byl eribulin podáván intravenózně 1. a 8. den 21denního cyklu se třemi úrovněmi dávek (0,97 mg/m^2;1,23 mg/m^2 a 1,58 mg/m^2). Maximální tolerovaná dávka (MTD) / doporučená dávka fáze 2 (RP2D) eribulinu byla stanovena na 1,23 mg/m^2 1. a 8. den 21denního cyklu.

Studie 223 byla otevřená multicentrická studie fáze 2, která hodnotila bezpečnost a předběžnou aktivitu eribulinu u pediatrických pacientů s refrakterním nebo rekurentním rhabdomyosarkomem (RMS), non-rhabdomyosarkomem měkkých tkání (NRSTS) nebo Ewingovým sarkomem (EWS). Do studie bylo zařazeno 21 pediatrických pacientů (věkové rozmezí: 2 až 17 let), kteří byli léčeni eribulinem v dávce 1,23 mg/m^2 intravenózně 1. a 8. den 21denního cyklu (RP2D ze studie 113). Žádný pacient nedosáhl potvrzené částečné odpovědi (PR) nebo kompletní odpovědi (CR).

Studie 213 byla otevřená multicentrická studie fáze 1/2, jejímž cílem bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost eribulinu v kombinaci s irinotekan-hydrochloridem u pediatrických pacientů s relabujícími/refrakterními solidními nádory a lymfomy, avšak s výjimkou nádorů CNS (fáze 1), a zhodnotit účinnost kombinované léčby u pediatrických pacientů s relabujícími/refrakterními RMS, NRSTS a EWS (fáze 2). Do této studie bylo zařazeno a bylo v ní léčeno celkem 40 pediatrických pacientů. Ve fázi 1 bylo zařazeno a léčeno 13 pediatrických pacientů (věkové rozmezí: 4 až 17 let); RP2D byla stanovena jako eribulin v dávce 1,23 mg/m^2 1. a 8. den s irinotekan-hydrochloridem v dávce 40 mg/m^2 1. až 5. den 21denního cyklu. Ve fázi 2 bylo zařazeno 27 pediatrických pacientů (věkové rozmezí: 4 až 17 let), kteří byli léčeni RP2D. U tří pacientů byla potvrzena PR (po jednom pacientovi v každé z kohort s histologicky stanoveným RMS, NRSTS a EWS). Míra objektivní odpovědi (ORR – objective response rate) byla 11,1 %.

Ve třech pediatrických studiích nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály (viz bod 4.8); vzhledem k malým populacím pacientů však nelze vyvozovat žádné pevné závěry.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Farmakokinetika eribulinu je charakterizována rychlou fází distribuce následovanou dlouhou fází eliminace, přičemž průměrný terminální poločas činí přibližně 40 hodin. Má velký distribuční objem (rozmezí průměrů 43 až 114 l/m^2).

Eribulin se slabě váže na plazmatické bílkoviny. Vazba na plazmatické bílkoviny se u eribulinu (100–1 000 ng/ml) pohybovala v lidské plazmě v rozmezí od 49 % do 65 %.

Biotransformace

Nezměněný eribulin byl hlavní formou cirkulující v plazmě po podání ^{14}C-eribulinu pacientům. Koncentrace metabolitů představovaly < 0,6 % mateřské sloučeniny, což potvrzuje, že u člověka nejsou žádné významné metabolity eribulinu.

Eliminace

Clearance eribulinu je nízká (rozmezí průměrů 1,16 až 2,42 l/h/m^2). Při týdenním podávání nebyla zaznamenána žádná významná akumulace eribulinu. Farmakokinetické vlastnosti nejsou závislé na dávce nebo čase v rozmezí dávek eribulinu 0,22 až 3,53 mg/m^2.

K eliminaci eribulinu dochází především prostřednictvím žlučové exkrece. Transportní protein zapojený do této exkrece v současné době není znám. Předklinické studie *in vitro* naznačují, že je eribulin transportován prostřednictvím P-gp. Nicméně bylo prokázáno, že při klinicky relevantních koncentracích není eribulin inhibitorem P-gp *in vitro*. *In vivo* navíc souběžné podávání ketokonazolu, inhibitoru P-gp, nijak neovlivňuje expozici eribulinu (AUC a C_{max}). Studie *in vitro* taktéž naznačily, že eribulin není substrátem pro OCT1.

Po podání ^{14}C-eribulinu pacientům se přibližně 82 % dávky eliminovalo ve stolici a 9 % v moči, což naznačuje, že renální clearance nepředstavuje významnou cestu eliminace eribulinu.

Nezměněný eribulin představoval většinu celkové radioaktivity ve stolici a moči.

Porucha funkce jater

Studie hodnotila farmakokinetiku eribulinu u pacientů s lehkou (skóre A dle Childa-Pugha; n = 7) a středně těžkou (skóre B dle Childa-Pugha; n = 4) poruchou funkce jater v důsledku metastáz na játrech. Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater (n = 6) se expozice eribulinu u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater zvýšila 1,8násobně, respektive 3násobně. Podávání eribulinu v dávce 0,97 mg/m^2 pacientům s lehkou poruchou funkce jater a v dávce 0,62 mg/m^2 pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater mělo za následek poněkud zvýšenou expozici než u dávky 1,23 mg/m^2 podané pacientům s normální jaterní funkcí. Eribulin nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa-Pugha) studován. Nebyla provedena žádná studie u pacientů s poruchou funkce jater v důsledku cirhózy. Doporučené dávkování viz bod 4.2.

Porucha funkce ledvin
Zvýšená expozice eribulinu byla pozorována u některých pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin, s vysokou interindividuální variabilitou. Farmakokinetika eribulinu byla hodnocena ve studii fáze 1 u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu: ≥ 80 ml/min; n = 6), se středně těžkou poruchou funkce ledvin (30–50 ml/min, n = 7) nebo s těžkou poruchou funkce ledvin (15 – < 30 ml/min; n = 6). Clearance kreatininu byla určena vzorcem dle Cockcrofta a Gaulta. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla pozorována 1,5krát (90% CI: 0,9–2,5) vyšší normalizovaná dávka $AUC_{(0\text{-inf})}$. Doporučená léčba viz bod 4.2.

Pediatrická populace

Plazmatické koncentrace eribulinu byly zjišťovány u 83 pediatrických pacientů (věkové rozmezí: 2 až 17 let) s refrakterními/relabujícími a rekurentními solidními nádory a lymfomy, kteří dostávali eribulin ve studiích 113, 213 a 223. Farmakokinetika eribulinu u pediatrických pacientů byla srovnatelná s dospělými pacienty se sarkomem měkké tkáně a pacienty s jinými typy nádorů. Expozice eribulinu u pediatrických pacientů byla podobná expozici u dospělých pacientů. Souběžné podávání irinotekanu nemělo vliv na farmakokinetiku eribulinu u pediatrických pacientů s refrakterními/relabujícími a rekurentními solidními nádory.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Eribulin nebyl v testu reverzní mutace u bakterií (Amesův test) provedeném *in vitro* mutagenní. Eribulin byl pozitivní v testu mutagenity u myšího lymfomu a klastogenní v *in vivo* mikronukleárním testu u potkanů.

Žádné studie karcinogenity nebyly s eribulinem provedeny.

Studie fertility nebyla s eribulinem provedena, ale na základě neklinických zjištění ze studií s opakovaným podáním, kde byla zjištěna testikulární toxicita jak u potkanů (hypocelularita seminiformního epitelu s hypospermií/aspermií), tak u psů, lze usuzovat, že mužská fertilita může být léčbou eribulinem ohrožena. Studie embryofetálního vývoje u potkanů potvrdila vývojovou toxicitu a teratogenní potenciál eribulinu. Březím samicím potkanů byly podávány dávky eribulin-mesilátu odpovídající 0,009 mg/kg; 0,027 mg/kg; 0,088 mg/kg a 0,133 mg/kg eribulinu v 8., 10. a 12. den březosti. Při dávkách ≥ 0,088 mg/kg byl pozorován s dávkou související zvýšený počet resorpcí a snížená hmotnost plodu a u dávek ve výši 0,133 mg/kg byl zaznamenán zvýšený výskyt malformací (absence dolní čelisti, jazyka, žaludku a sleziny).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol
Voda pro injekci
Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

2 roky.

Doba použitelnosti po otevření před použitím přípravku

Chemická a fyzikální stabilita neředěného roztoku v injekční stříkačce po otevření před použitím byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě 15 °C – 25 °C a po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 15 °C – 25 °C a po dobu 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a za normálních okolností nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávková 5ml injekční lahvička ze skla třídy I s teflonem potaženou butylovou pryžovou zátkou a odtrhovacím hliníkovým ochranným krytem obsahující 2 ml roztoku.

Velikosti balení: krabička obsahující 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Eribulin Baxter je cytotoxický protinádorový léčivý přípravek a stejně jako u ostatních toxických látek je při zacházení s ním nutné postupovat s opatrností. Doporučuje se používat rukavice, brýle a ochranné oblečení. Pokud dojde ke kontaktu roztoku s pokožkou, je nutné místo ihned důkladně omýt mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu se sliznicemi, je nutné místo důkladně vypláchnout vodou. Přípravek Eribulin Baxter má připravovat a podávat pouze personál náležitě vyškolený v zacházení s cytotoxickými látkami. Těhotné ženy nesmí s přípravkem Eribulin Baxter zacházet.

Při použití aseptické techniky je možné přípravek Eribulin Baxter naředit až na 100 ml pomocí injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní vstup injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo podání celé dávky. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky a nesmí se ředit v 5% infuzním roztoku glukózy.

Pokud k aplikaci přípravku používáte hrot, postupujte podle pokynů výrobce daného prostředku. Injekční lahvičky Eribulin Baxter mají 13mm zátku. Zvolený prostředek musí být kompatibilní s malými zátkami injekčních lahviček.

Injekční lahvičky Eribulin Baxter jsou určeny pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý zbytek přípravku Eribulin Baxter zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1819/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 2ML INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injekční roztok
eribulin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 0,88 mg eribulinu ve formě eribulin-mesilátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Bezvodý ethanol, voda pro injekci, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička o obsahu 2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1819/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

2ML INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injekční roztok
eribulin
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Obsahuje 0,88 mg eribulinu ve 2 ml

6. JINÉ

Cytotoxický

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Eribulin Baxter 0,44 mg/ml injekční roztok
eribulin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Eribulin Baxter a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Eribulin Baxter podán
3. Jak se přípravek Eribulin Baxter používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eribulin Baxter uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Eribulin Baxter a k čemu se používá

Přípravek Eribulin Baxter obsahuje léčivou látku eribulin. Jedná se přípravek k léčbě nádorových onemocnění, jehož funkcí je zastavovat růst a šíření nádorových buněk.

Používá se k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu (tj. zhoubného nádoru prsu, který se rozšířil mimo původní nádor) u dospělých, pokud byla vyzkoušena nejméně jedna jiná léčba, která však přestala účinkovat.

Používá se také k léčbě pokročilého nebo metastazujícího liposarkomu (tj. druh nádoru vznikající v tukové tkáni) u dospělých, kdy předchozí léčba byla vyzkoušena, ale přestala účinkovat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Eribulin Baxter podán

Nepoužívejte přípravek Eribulin Baxter
- jestliže jste alergický(á) na eribulin-mesilát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Eribulin Baxter se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:
- jestliže máte problémy s játry,
- jestliže máte horečku nebo infekci,
- jestliže zaznamenáte necitlivost, brnění, pocit píchání, citlivost na dotek nebo svalovou slabost,
- jestliže máte problémy se srdcem.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, sdělte to svému lékaři, který může rozhodnout o ukončení léčby nebo snížení dávky.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím ve věku od 0 do 18 let, protože u nich neúčinkuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Eribulin Baxter
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost
Přípravek Eribulin Baxter může způsobit závažné vrozené vady a nemá se používat, jestliže jste těhotná, pokud to není po pečlivém zvážení veškerých rizik pro Vás i pro dítě považováno za nezbytně nutné. U mužů může přípravek v budoucnu způsobit trvalé problémy s plodností. Muži mají toto téma před zahájením léčby probrat se svým lékařem. Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Eribulin Baxter a ještě 7 měsíců po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci.

Přípravek Eribulin Baxter se vzhledem k možným rizikům pro dítě nesmí podávat v období kojení.

Muži, jejichž partnerky jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, nesmí během léčby přípravkem Eribulin Baxter počít dítě. Dále muži musí používat účinnou ochranu, a to během používání přípravku Eribulin Baxter a po dobu 4 měsíců po léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Eribulin Baxter může způsobovat nežádoucí účinky, jako je únava (velmi časté) a závrať (časté). Neřiďte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné stroje, jestliže cítíte únavu nebo máte závrať.

Přípravek Eribulin Baxter obsahuje bezvodý ethanol
Tento léčivý přípravek obsahuje 78,9 mg (0,1 ml) bezvodého ethanolu v jedné injekční lahvičce. Množství alkoholu ve 2 ml tohoto léčivého přípravku odpovídá 2 ml piva nebo méně než 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Přípravek Eribulin Baxter obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Eribulin Baxter používá

Přípravek Eribulin Baxter Vám bude podávat kvalifikovaný zdravotnický pracovník ve formě injekce do žíly, po dobu 2–5 minut. Dávka, která Vám je podána, je založena na ploše povrchu vašeho těla (vyjádřené ve čtverečních metrech neboli m^2), která se spočítá z tělesné hmotnosti a výšky. Obvyklá dávka přípravku Eribulin Baxter je 1,23 mg/m^2, ovšem lékař ji může upravit na základě výsledků krevních testů nebo jiných faktorů. Aby se zajistilo podání celé dávky přípravku Eribulin Baxter, doporučuje se, aby se po podání přípravku Eribulin Baxter vstříkl do žíly fyziologický roztok.

Jak často Vám bude přípravek Eribulin Baxter podáván?
Přípravek Eribulin Baxter se obvykle podává v 1. a 8. den každého 21denního cyklu. Lékař určí, kolik cyklů léčby máte podstoupit. V závislosti na výsledcích krevních testů může lékař odložit podání přípravku do doby, než se výsledky vrátí do normálu. Lékař také může rozhodnout o snížení dávky, která je vám podávána.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u Vás objeví kterýkoli z následujících závažných příznaků, přestaňte přípravek Eribulin Baxter používat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

- Horečka s rychlým srdečním tepem, rychlým mělkým dýcháním, chladnou, bledou a vlhkou kůží nebo se skvrnami na kůži a/nebo zmateností. Toto mohou být známky stavu, který se označuje jako sepse – závažná a těžká reakce na infekci. Sepse se vyskytuje méně často (může postihnout až 1 ze 100 osob), může ohrozit život a může vést k úmrtí.
- Jakékoli dechové obtíže nebo otok obličeje, úst, jazyka nebo krku. Mohlo by se jednat o známky méně často se vyskytující alergické reakce (může postihnout až 1 ze 100 osob).
- Závažné kožní vyrážky s tvorbou puchýřů na kůži, v ústech, očích a na genitáliích. Toto mohou být známky stavu, který se označuje jako Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza. Frekvence není známa, ale může jít o život ohrožující stav.

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob) jsou:

- Snížený počet bílých krvinek nebo červených krvinek
- Únava nebo slabost
- Pocit na zvracení, zvracení, zácpa, průjem
- Necitlivost, pocit brnění nebo píchání
- Horečka
- Ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti
- Dechové obtíže, kašel
- Bolest kloubů, svalů a zad
- Bolest hlavy
- Vypadávání vlasů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) jsou:

- Snížený počet krevních destiček (který může mít za následek vznik podlitin nebo delší dobu do zastavení krvácení)
- Infekce s horečkou, zápal plic, zimnice
- Rychlý srdeční tep, návaly horka
- Závrať
- Zvýšená tvorba slz, zánět spojivek (zčervenání a bolest povrchu oka), krvácení z nosu
- Dehydratace, sucho v ústech, opary, moučnivka, trávicí potíže, pálení žáhy, bolest nebo nadmutí břicha
- Otoky měkkých tkání, bolest (především bolest hrudníku, zad a kostí), svalové křeče nebo svalová slabost
- Infekce úst, infekce dýchacích nebo močových cest, bolest při močení
- Bolest v krku, bolavý nos nebo rýma, příznaky podobné chřipce, bolest krku
- Abnormální výsledky jaterních testů, změny v hladinách krevního cukru, bilirubinu, fosfátů, draslíku, hořčíku nebo vápníku
- Problémy se spánkem, deprese, změna vnímání chuti
- Vyrážka, svědění, potíže s nehty, suchá nebo zarudlá kůže
- Nadměrné pocení (včetně nočního pocení)
- Ušní šelest
- Krevní sraženiny v plicích
- Pásový opar
- Kožní otoky, necitlivost rukou a nohou

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) jsou:

- Krevní sraženiny
- Abnormální výsledky jaterních testů
- Selhání ledvin, krev nebo bílkovina v moči

- Rozsáhlý zánět plic, který může vést k jizvení plicní tkáně
- Zánět slinivky břišní
- Vředy v ústech

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob) jsou:

- Závažná porucha srážení krve, která vede k rozsáhlé tvorbě krevních sraženin a k vnitřnímu krvácení

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Eribulin Baxter uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Pokud je přípravek Eribulin Baxter naředěný pro infuzi:
Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 15 °C – 25 °C a po dobu 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a za normálních okolností nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Pokud byl přípravek Eribulin Baxter ve formě neředěného roztoku přenesen do injekční stříkačky:
Chemická a fyzikální neředěného roztoku v injekční stříkačce po otevření před použitím byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě 15 °C – 25 °C a po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Injekční lahvičky Eribulin Baxter jsou určeny pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý přípravek Eribulin Baxter zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eribulin Baxter obsahuje
- Léčivou látkou je eribulin. Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 0,88 mg eribulinu ve formě eribulin-mesilátu.
- Dalšími složkami jsou bezvodý ethanol a voda pro injekci, s možnou příměsí koncentrované kyseliny chlorovodíkové (na úpravu pH) a hydroxidu sodného (na úpravu pH) ve velmi malých množstvích.

Jak přípravek Eribulin Baxter vypadá a co obsahuje toto balení

Eribulin Baxter je čirý, bezbarvý vodný injekční roztok v podstatě bez viditelných částic dodávaný ve skleněné injekční lahvičce o obsahu 2 ml roztoku. Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

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

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

Danmark
Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

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

Eesti
OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

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

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

Lietuva
UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

Luxembourg/Luxemburg
Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Magyarország
Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

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

Nederland
Baxter B.V.
Tel: +31 (0)30 2488 911
utrecht_reception@baxter.com

Norge
Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Österreich
Baxter Healthcare GmbH
Tel: +43 1 71120 0
austria_office_healthcare@baxter.com

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

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 je registrovaná ochranná známka společnosti Baxter International Inc.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.