

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HALAVEN 0,44 mg/ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr obsahuje eribulini mesilas odpovídající eribulinum 0,44 mg.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje eribulini mesilas odpovídající eribulinum 0,88 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý vodný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek HALAVEN 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 HALAVEN 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 HALAVEN má předepisovat pouze kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s náležitým používáním léčby proti rakovině. Má ho podávat pouze náležitě kvalifikovaný zdravotnický pracovník.

#### Dávkování

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

#### **Poznámka:**

V EU se doporučená dávka 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<sup>2</sup>. 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-mesy lát).

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

### Odložení podání dávky v průběhu léčby

Podání přípravku HALAVEN v 1. den nebo 8. den je nutné odložit, platí-li kterýkoli z následujících bodů:

- Absolutní počet neutrofilů (ANC) < 1 x 10<sup>9</sup>/l
- Krevní destičky < 75 x 10<sup>9</sup>/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 přípravku HALAVEN	Doporučená dávka eribulinu
<b>Hematologický:</b>	
Absolutní počet neutrofilů (ANC) < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l trvající déle než 7 dní	0,97 mg/m <sup>2</sup>
Absolutní počet neutrofilů (ANC) < 1 x 10 <sup>9</sup> /l komplikovaný horečkou nebo infekcí	
Krevní destičky < 25 x 10 <sup>9</sup> /l trombocytopenie	
Krevní destičky < 50 x 10 <sup>9</sup> /l trombocytopenie komplikovaná krvácením nebo požadavkem na transfuzi krve nebo krevních destiček	
<b>Nehematologický:</b>	
Jakýkoli stupeň 3 nebo 4 v předchozím cyklu	
<b>Opětný výskyt jakýchkoli hematologických či nehematologických nežádoucích účinků dle výše uvedených specifikací</b>	
I při snížení dávky na 0,97 mg/m <sup>2</sup>	0,62 mg/m <sup>2</sup>
I při snížení dávky na 0,62 mg/m <sup>2</sup>	Zvažte 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 mírnou poruchou funkce jater (skóre dle Childa-Pugha A) je 0,97 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózně po dobu 2–5 minut v 1. a 8. den 21denního cyklu. Doporučená dávka eribulinu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (skóre dle Childa-Pugha B) je 0,62 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózně po dobu 2–5 minut v 1. a 8. den 21denního cyklu. Závažná porucha funkce jater (skóre dle Childa-Pugha C) 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 mírných a středně závažných poruch, ale doporučuje se důkladné sledování pacientů, neboť může být nutná další úprava dávky.

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Někteří pacienti se středně závažnou či závažnou 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 důkladně 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 přípravku HALAVEN v indikaci karcinomu prsu u dětí a dospívajících není relevantní.

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

### Způsob podání

Přípravek HALAVEN je určen pro intravenózní podání. Dávku je možné naředit až ve 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 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 mesylát způsoboval puchýře nebo podráždění. V případě extravazace má být léčba symptomatická. Informace týkající se manipulace 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 celého krevního obrazu. Léčba eribulinem má být zahájena pouze u pacientů s hodnotami ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  a hodnotami krevních destiček  $> 100 \times 10^9/l$ .

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

Pacienti s hladinami alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST)  $> 3$  x horní hranice normálu (ULN) zaznamenali vyšší výskyt neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie. Přestože je množství údajů omezené, také pacienti s bilirubinem  $> 1,5$  x ULN zaznamenali vyšší výskyt neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie.

Byly hlášeny fatální případy febrilní neutropenie, neutropenické 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 směrnicemi (viz bod 5.1).

## Periferní neuropatie

U pacientů je nutné důkladně 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 QT intervalu

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 selháváním srdce, bradyarytmiemi, abnormitami v koncentracích elektrolytů a u pacientů, kteří současně užívají léky, u nichž může dojít k prodloužení QT intervalu, včetně antiarytmik třídy I a III. Hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnezemie musí být korigovány před nasazením přípravku HALAVEN a musí být periodicky monitorovány v průběhu léčby. Eribulin nemá být ordinován pacientům s vrozeným syndromem prodloužení QT intervalu.

## Pomocné látky

Léčivý přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkohol), méně než 100 mg v jedné dávce.

## **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 mezilékové interakce. Expozice eribulinu (hodnoty AUC a  $C_{max}$ ) nebyla ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4 a P glykoproteinu (Pgp), ani rifampicinem, induktorem CYP3A4, ovlivněna.

## Účinky eribulinu na farmakokinetiku jiných přípravků

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

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 HALAVEN lze v těhotenství použít pouze tehdy, když 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 HALAVEN, zamezily těhotenství, a že v průběhu léčby přípravkem HALAVEN a ještě 7 měsíců po ukončení terapie musí používat vysoce účinnou antikoncepci.

Muže, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku, je nutné informovat, aby během léčby přípravkem HALAVEN 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 kojene novorozence/děti nelze vyloučit, a proto se přípravek HALAVEN nesmí během kojení podávat (viz bod 4.3).

### Fertilita

U potkanů a psů byla pozorována testikulární toxicita (viz bod 5.3). Pacienti mužského pohlaví by se měli před léčbou poradit o možnosti uchování spermatu, a to vzhledem k možné nevratné neplodnosti v důsledku léčby přípravkem HALAVEN.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s přípravkem HALAVEN jsou suprese kostní dřene, 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.

### Nežádoucí účinky v tabulce

Pokud není uvedeno jinak, ukazuje tabulka výskyt případů 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 ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  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			
	Velmi časté (Frekvence %)	Časté (Frekvence %)	Méně časté (Frekvence %)	Vzácné nebo frekvence není známa
<b>Infekce a infestace</b>		Infekce močového ústrojí (8,5 %), (G 3/4: 0,7 %) Pneumonie (1,6 %), (G 3/4: 1,0 %) Orální kandidóza Herpes labialis Infekce horních cest dýchacích Zánět nosohltanu Rinitida Herpes zoster	Sepsis (0,5 %), (G 3/4: 0,5 %) <sup>a</sup> Neutropenická sepsis (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %) <sup>a</sup> Septický šok (0,2 %) (G 3/4: 0,2 %) <sup>a</sup>	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	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 %) <sup>a</sup> Trombocytopenie (4,2 %), (G 3/4: 0,7 %)		*Diseminovaná intravaskulární koagulace <sup>b</sup>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Snížená chuť k jídlu (22,5 %), (G 3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>	Hypokalemie (6,8 %), (G 3/4: 2,0 %) Hypomagnezémie (2,8 %), (G 3/4: 0,3 %) Dehydratace (2,8 %), (G 3/4: 0,5 %) <sup>d</sup> Hyperglykemie Hypofofosfatemie Hypokalcemie		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Nespavost Deprese		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Periferní neuropatie <sup>c</sup> (35,9 %), (G 3/4: 7,3 %) Bolest hlavy (17,5 %), (G 3/4: 0,7 %)	Dysgeusie Závratě (9,0 %), (G 3/4: 0,4 %) <sup>d</sup> Hypoestezie Netečnost Neurotoxicita		
<b>Poruchy oka</b>		Zvýšené slzení (5,8 %), (G 3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Konjunktivitida		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo Tinitus		
<b>Srdeční poruchy</b>		Tachykardie		
<b>Cévní poruchy</b>		Nával horka Plicní embolie (1,3 %), (G3/4: 1,1 %) <sup>a</sup>	Hluboká žilní trombóza	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Dyspnoe (15,2 %) <sup>a</sup> (G 3/4: 3,5 %) <sup>a</sup> Kašel (15,0 %), (G 3/4: 0,5 %) <sup>d</sup>	Bolest orofaryngeální oblasti Epistaxe Rinorea	Intersticiální plicní nemoc (0,2 %), (G3/4: 0,1 %)	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky – všechny stupně			
	Velmi časté (Frekvence %)	Časté (Frekvence %)	Méně časté (Frekvence %)	Vzácné nebo frekvence není známa
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea (35,7 %), (G 3/4: 1,1 %) <sup>d</sup> Zácpa (22,3 %), (G 3/4: 0,7 %) <sup>d</sup> Průjem (18,7 %), (G 3/4: 0,8 %) Zvracení (18,1 %), (G 3/4: 1,0 %)	Bolesti břicha Stomatitida (11,1 %), (G 3/4: 1,0 %) <sup>d</sup> Sucho v ústech Dyspepsie (6,5 %), (G 3/4: 0,3 %) <sup>d</sup> Gastroezofagální reflux Abdominální distenze	Vředy v dutině ústní Pankreatitida	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Zvýšená hladina aspartát aminotransferázy (7,7 %), (G 3/4: 1,4 %) <sup>d</sup> Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (7,6 %), (G 3/4: 1,9 %) <sup>d</sup> Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (1,7 %), (G 3/4: 0,9 %) <sup>d</sup> Hyperbilirubinemie (1,4 %), (G 3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicita (0,8 %), (G 3/4: 0,6 %)	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Alopecie	Vyrážka (4,9 %), (G3/4: 0,1 %) Pruritus (3,9 %), (G 3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Potíže s nehty Noční pocení Suchá pokožka Erytém Hyperhidróza Palmoplantární erytrodysestezie (1,0 %), (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup>	Angioedém	**Stevens-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza <sup>b</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	Artralgie a myalgie (20,4 %), (G 3/4: 1,0 %) Bolest zad (12,8 %), (G 3/4: 1,5 %) Bolesti končetin (10,0 %), (G 3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>	Bolest kostí (6,7 %), (G 3/4: 1,2 %) Svalové křeče (5,3 %), (G 3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Muskuloskeletální bolest Muskuloskeletální bolest v oblasti hrudníku Svalová slabost		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Dysurie	Hematurie Proteinurie Selhání ledvin	



Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky – všechny stupně			
	Velmi časté (Frekvence %)	Časté (Frekvence %)	Méně časté (Frekvence %)	Vzácné nebo frekvence není známa
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava/Astenie (53,2 %), (G 3/4: 7,7 %) Horečka (21,8 %), (G 3/4: 0,7 %)	Zánět sliznic (6,4 %), (G 3/4: 0,9 %) <sup>d</sup> Periferní edém Bolest Zimnice Bolest na hrudi Chřipkovité onemocnění		
<b>Vyšetření</b>	Snížení tělesné hmotnosti (11,4 %), (G 3/4: 0,4 %) <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> Zahnuje příhody stupně 5.

<sup>b</sup> Podle spontánních hlášení

<sup>c</sup> Zahnuje preferované termíny periferní neuropatie, periferní motorické neuropatie, polyneuropatie, parestézie, periferní senzorké neuropatie, periferní senzorko-motorické neuropatie a demyelinizační polyneuropatie

<sup>d</sup> 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 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) činila 8 dnů. Počty neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$ , 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 902/1559 pacientů (57,9 % pro všechny stupně) v populaci s karcinomem prsu. Četnosti kombinovaného parametru TEAE a abnormálních laboratorních hodnot neutrofilů v uvedených skupinách byly 307/404 (76,0 %), resp. 1314/1559 (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 a septického šoku.

Z 1963 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 případy 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 směrnicemi. 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 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 1559 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 časně fázi léčby eribulinem v 1.–2. cyklu, a proto 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; hepatotoxicita byla také hlášena.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Starší pacienti

Z 1559 pacientů s rakovinou prsu léčených doporučenou dávkou eribulinu bylo 283 pacientů (18,2 %) ve věku  $\geq 65$  let. Ze 404 pacientů se sarkomem bylo 90 pacientů (22,3 %) léčených eribulinem ve věku  $\geq 65$  let. Bezpečnostní profil eribulinu u starších pacientů ( $\geq 65$  let věku) 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

Pacienti s ALT nebo AST  $> 3 \times$  ULN zaznamenali vyšší výskyt neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie. Přestože je množství údajů omezené, také pacienti s bilirubinem  $> 1,5 \times$  ULN zaznamenali vyšší výskyt neutropenie stupně 4 a febrilní neutropenie (viz také body 4.2 a 5.2).

#### Pediatriká 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  $1,58 \text{ mg/m}^2$  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  $1,23 \text{ mg/m}^2$  1. a 8. den a irinotekan v dávce 20 nebo  $40 \text{ mg/m}^2$  1. až 5. den 21denního cyklu, nebo 100 nebo  $125 \text{ mg/m}^2$  1. a 8. den 21denního cyklu (studie 213).

Ve studii 113 (fáze 1) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku snížení počtu bílých krvinek, 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 bílých krvinek.

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 v 3. den objevila hypersenzitivní reakce (stupeň 3) a v 7. den neutropenie (stupeň 3). Oba tyto nežádoucí účinky byly díky podpůrné péči vyřešeny.

Pro případ předávkování eribulinem neexistuje žádné známé antidotum. V případě předávkování je nutné pacienta důkladně sledovat. Léčba předávkování má zahrnovat podpůrné lékařské zákroky k léčbě přítomných klinických projevů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX41

Eribulin mesylát je inhibitor dynamiky mikrotubulů patřící mezi cytostatika do 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 bloku v G<sub>2</sub>/M buněčného cyklu, narušení dělicího vřeténka, a nakonec také k apoptotické smrti buňky po delší a nevratné blokadě mitózy.

### Klinická účinnost

#### Karcinom prsu

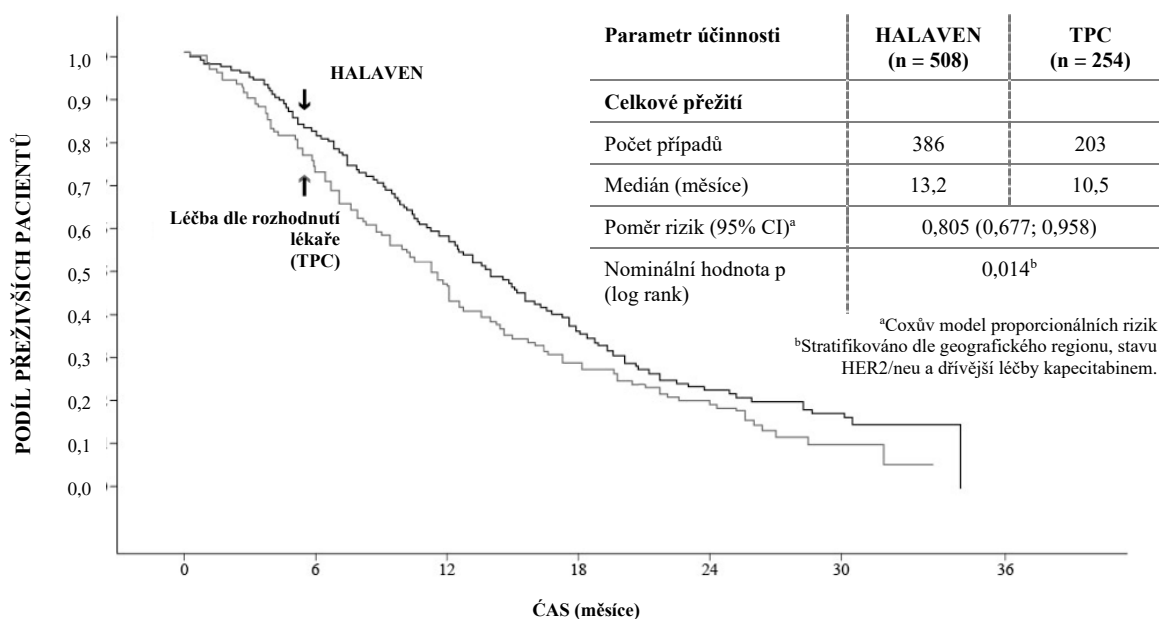
Účinnost přípravku HALAVEN u karcinomu prsu podporují především dvě randomizované srovnávací studie fáze 3.

762 pacientů v pivotní studii EMBRACE fáze 3 (studie 305) mělo lokálně rekurentní nebo metastazující karcinom prsu, nebo v minulosti podstoupili minimálně dva a maximálně pět chemoterapeutických režimů, včetně antracyklinového a taxanového (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 negativní. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1. Dostávali buď přípravek HALAVEN, 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.

Studie splnila svůj primární cílový ukazatel s výsledkem celkového přežití, který byl statisticky významně lepší u skupiny eribulinu ve srovnání se skupinou TPC v 55 % případů.

Tento výsledek potvrdila aktualizovaná celková analýza přežití provedená v 77 % případů.

## Studie 305 – aktualizované celkové přežití (populace ITT)



POČET PACIENTŮ V OHROŽENÍ ŽIVOTA							
HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

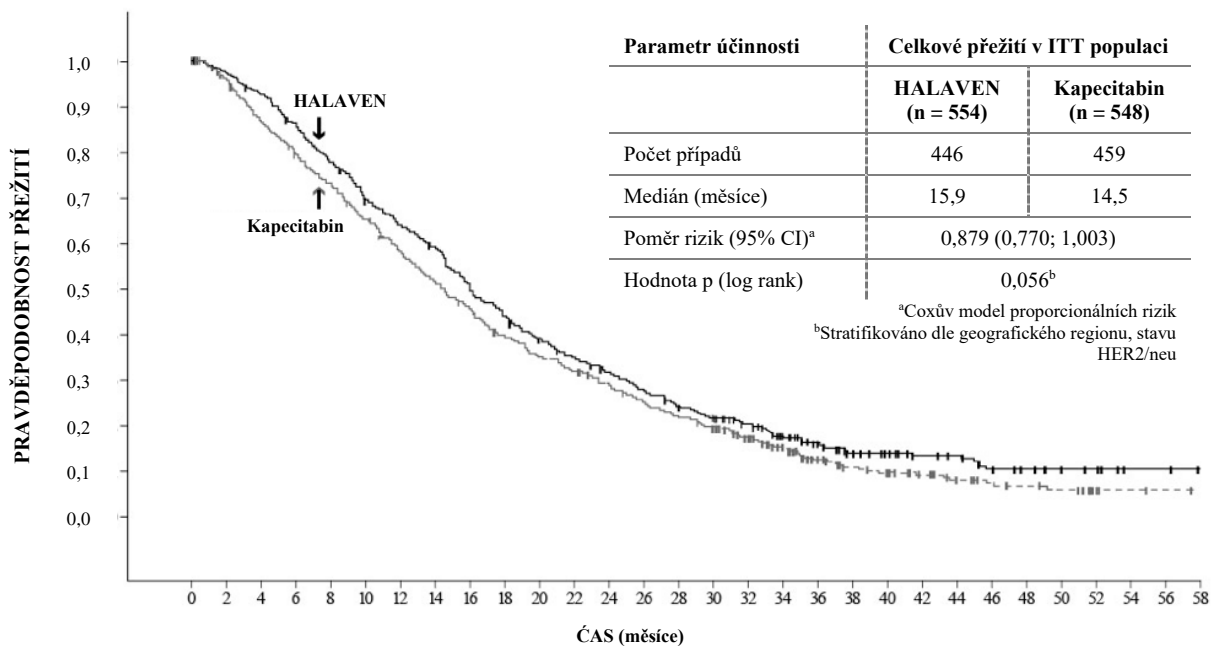
Dle nezávislé kontroly činil medián doby přežití bez progresu (PFS – progression free survival) 3,7 měsíců u eribulinu ve srovnání s 2,2 měsíci v rameni s TPC (poměr rizik 0,865; 95% CI: 0,714; 1,048;  $p = 0,137$ ). U pacientů, u nichž bylo možné hodnotit jejich odpověď, činila objektivní odpověď dle 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 rizika 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 rizika 0,787 (95% CI: 0,645; 0,961), tak také u pacientů dosud neléčených kapecitabinem s odpovídajícím poměrem rizika 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 ( $n = 1102$ ) s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, která zkoumala účinnost monoterapie přípravkem HALAVEN ve srovnání s monoterapií kapecitabinem z hlediska celkového přežití a přežití bez progresu 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 % pacientů bylo trojitě negativních.

## Studie 301 – Celkové přežití (ITT populace)



### POČET PACIENTŮ V OHROŽENÍ ŽIVOTA

HALAVEN	554	530	505	464	423	378	349	320	268	243	214	193	173	151	133	119	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0
Kapecitabin	548	513	466	426	391	352	308	277	242	214	191	175	155	135	122	108	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0

Přežití bez progresu hodnocené nezávislou kontrolou bylo u eribulinu a kapecitabinu podobné, s mediány 4,1 měsíců oproti 4,2 měsícům (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 301 a studii 305:

Parametr účinnosti	Studie 305 Aktualizované celkové přežití v ITT populaci			
	HER2 negativní		HER2 pozitivní	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (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)	
Hodnota p (log rank)	0,106		0,015	

Parametr účinnosti	Studie 301 Celkové přežití v ITT populaci			
	HER2 negativní		HER2 pozitivní	
	HALAVEN (n = 375)	Kapecitabin (n = 380)	HALAVEN (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)	
Hodnota p (log rank)	0,030		0,837	

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

## Liposarkom

Účinnost eribulinu u liposarkomu podporuje pivotalní 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 být antracyklinový (pokud nebyl kontraindikován).

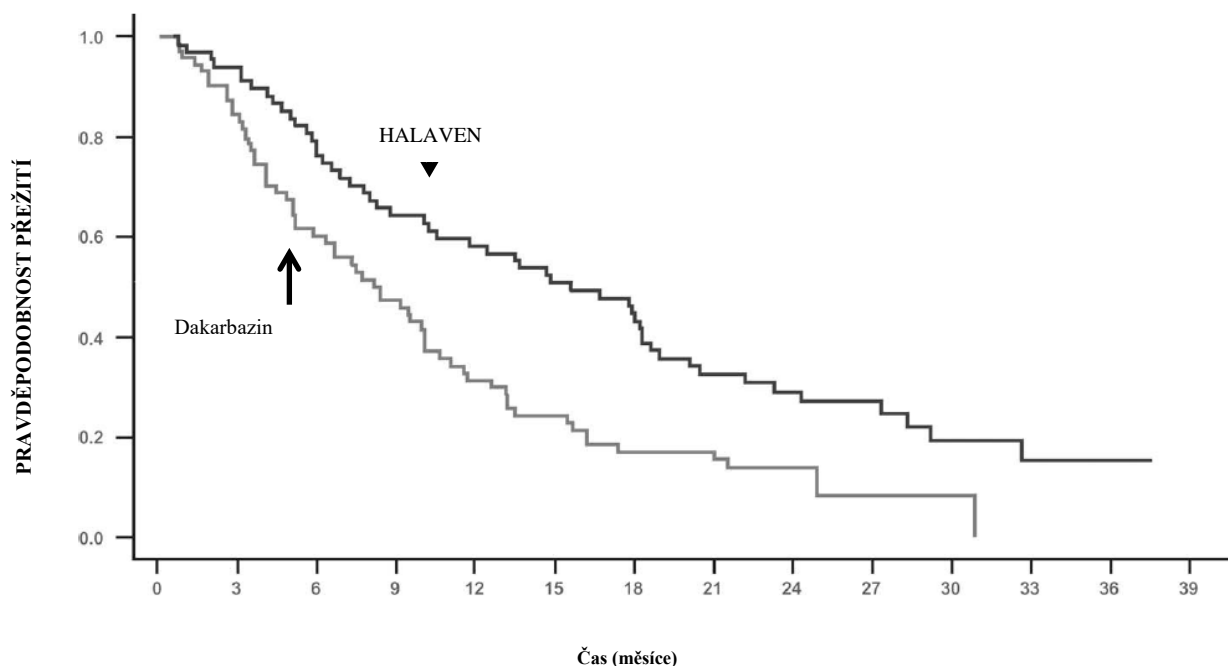
Stav pacientů se musel během 6 měsíců od posledního chemoterapeutického režimu zhoršit. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1. Dostávali buď eribulin 1,23 mg/m<sup>2</sup> v 1. a 8. den 21denního cyklu, nebo dakarbazin 850 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup> nebo 1200 mg/m<sup>2</sup> (dávka byla 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 progresse nebo celkové odpovědi.

Léčebné účinky eribulinu byly omezeny na pacienty s liposarkomem (45 % nediferencovaným, 37 % myxoidním/z okrouhlých buněk a 18 % pleomorfním ve studii 309) na základě předem plánovaných analýz celkového přežití a přežití bez progresse 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 ITT populace	
	HALAVEN (n = 71)	Dakarbazin (n = 72)	HALAVEN (n = 157)	Dakarbazin (n = 152)	HALAVEN (n = 228)	Dakarbazin (n = 224)
<b>Celkové přežití</b>						
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 hodnota p	0,0006		0,5730		0,0169	
<b>Přežití bez progresse</b>						
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 hodnota p	0,0015		0,5848		0,2287	

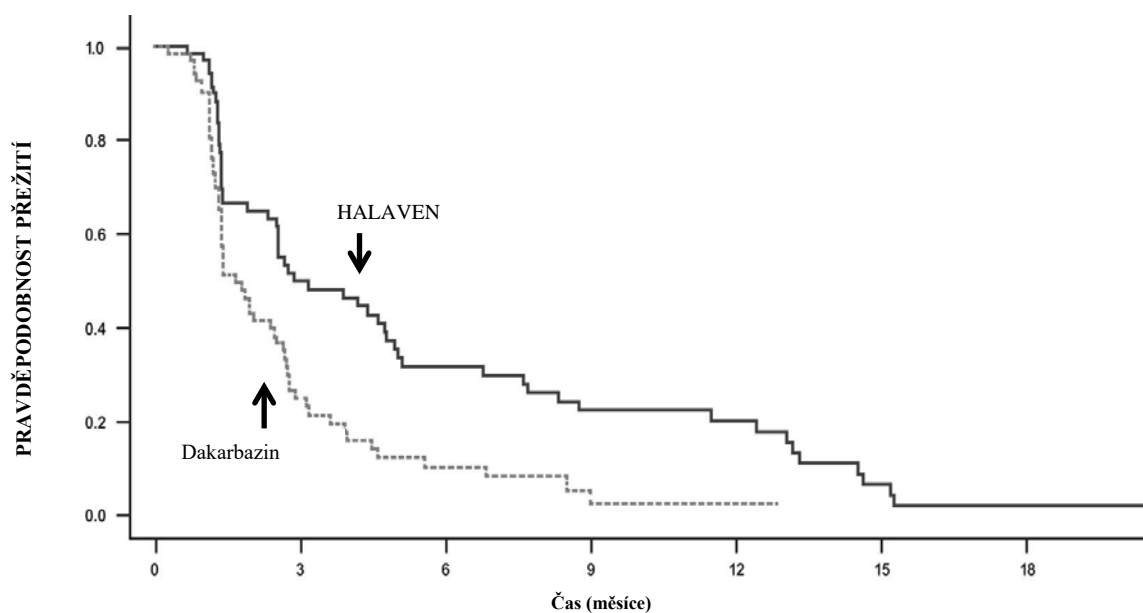
## Studie 309 – Celkové přežití v podskupině s liposarkomem



POČET PACIENTŮ V OHROŽENÍ ŽIVOTA:

HALAVEN	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 progresu v podskupině s liposarkomem



POČET PACIENTŮ V OHROŽENÍ ŽIVOTA:

HALAVEN	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 ne 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, 1,23 a 1,58 mg/m<sup>2</sup>). Maximální tolerovaná dávka (MTD) / doporučená dávka fáze 2 (RP2D) eribulinu byla stanovena na 1,23 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 1. a 8. den s irinotekan-hydrochloridem v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> 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 histologií RMS, NRSTS a EWS). Míra objektivní odpovědi (ORR) 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<sup>2</sup>).

Eribulin se slabě váže na plazmatické bílkoviny. Vazba na plazmatické bílkoviny se u eribulinu (100–1000 ng/ml) pohybovala v rozmezí od 49 % do 65 % v lidské plazmě.

### Biotransformace

Nezměněný eribulin byl hlavní formou cirkulující v plazmě po podání <sup>14</sup>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<sup>2</sup>). 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<sup>2</sup>.



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 Pgp. Nicméně bylo prokázáno, že při klinicky relevantních koncentracích není eribulin inhibítorem Pgp *in vitro*. *In vivo* navíc souběžné podávání ketokonazolu, inhibítora Pgp, 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 ledvinová 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 mírnou (skóre dle Childa-Pugha A;  $n = 7$ ) a středně závažnou (skóre dle Childa-Pugha B;  $n = 4$ ) poruchou funkce jater v důsledku metastáz na játrech. Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater ( $n = 6$ ) se expozice eribulinu u pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater zvýšila 1,8násobně, respektive 3násobně. Podávání přípravku HALAVEN v dávce  $0,97 \text{ mg/m}^2$  pacientům s mírnou poruchou funkce jater a v dávce  $0,62 \text{ mg/m}^2$  pacientům se středně závažnou poruchou funkce jater mělo za následek poněkud zvýšenou expozici než u dávky  $1,23 \text{ mg/m}^2$  podané pacientům s normální jaterní funkcí. Přípravek HALAVEN nebyl u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (skóre dle Childa-Pugha C) 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 závažnou či závažnou poruchou funkce ledvin, s vysokou interindividuální variabilitou. Farmakokinetika eribulinu byla hodnocena ve studii fáze 1 u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu:  $\geq 80 \text{ ml/min}$ ;  $n = 6$ ), se středně závažnou poruchou ledvin ( $30\text{--}50 \text{ ml/min}$ ,  $n = 7$ ) nebo se závažnou poruchou ledvin ( $15\text{--}< 30 \text{ ml/min}$ ;  $n = 6$ ). Clearance kreatininu byla určena vzorcem dle Cockcrofta a Gaulta. U pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou 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. FK 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. Současné podávání irinotekanu nemělo vliv na FK 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* mutagení. Eribulin byl pozitivní v testu mutagenity u myšího lymfomu a klastogenní v *in vivo* mikronukleus testu u potkanů.

Žádné studie karcinogenity nebyly s eribulinem provedeny.

Studie fertility nebyla s eribulinem provedena, ale na základě neklinických zjištění ze studií po opakovaném podání, kde byla zjištěna testikulární toxicita jak u potkanů (hypocelularita seminiformního epitelu s hypospermií/aspermií), tak u psů, lze usuzovat, že mužská plodnost může být léčbou eribulinem ohrožena. Studie embryofetálního vývoje u potkanů potvrdila vývojovou toxicitu a

teratogenní potenciál eribulinu. Březím samicím potkanů byly podávány dávky eribulin-mesylátu odpovídajících 0,009; 0,027; 0,088 a 0,133 mg/kg eribulinu v 8., 10. a 12. den březosti. Při dávkách  $\geq 0,088$  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  
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

5 let.

#### Doba použitelnosti otevřeného přípravku

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 2–8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Chemická a fyzikální stabilita otevřeného přípravku HALAVEN ve formě nezředěného roztoku v injekční stříkačce byla prokázána po dobu až 4 hodiny při teplotě 15–25 °C a okolním osvětlení, nebo po dobu až 24 hodin při teplotě 2–8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita otevřeného přípravku HALAVEN ve formě naředěného roztoku (0,018 mg/ml až 0,18 mg/ml eribulinu v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)) byla prokázána po dobu až 72 hodin při teplotě 2–8 °C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

5ml injekční lahvička ze skla typu I, s teflonem potaženou, butylovou pryžovou zátkou a odtrhávacím hliníkovým ochranným krytem, obsahující 2 ml roztoku.

Velikosti balení: krabičky obsahující 1 nebo 6 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

HALAVEN je cytotoxický léčivý přípravek proti rakovině a stejně jako u ostatních toxických látek je při manipulaci 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 HALAVEN by měl připravovat a podávat pouze personál náležitě vyškolený v manipulaci s cytotoxickými látkami. Těhotné ženy by s přípravkem HALAVEN neměly manipulovat.

Při použití aseptické techniky je možné přípravek HALAVEN naředit až na 100 ml pomocí injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní vstup injekčním roztokem chloridu sodného 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 produktu používáte hrot, postupujte podle pokynů výrobce zařízení. Lahvičky HALAVEN mají 13mm zátku. Vybrané zařízení musí být kompatibilní s malými zátkami injekčních lahviček.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Německo  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/678/001-002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17. března 2011  
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2015

## **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

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
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**

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**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA 2ML INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

HALAVEN 0,44 mg/ml injekční roztok  
eribulinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje eribulini mesilas odpovídající eribulinum 0,88 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Bezvodý ethanol, voda pro injekci, 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  
6 injekčních lahviček 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**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/678/001 1 injekční lahvička  
EU/1/11/678/002 6 injekčních lahviček

**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**

HALAVEN 0,44 mg/ml injekce  
eribulinum  
i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

Obsahuje eribulinum 0,88 mg ve 2 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **HALAVEN 0,44 mg/ml injekční roztok** eribulinum

**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 HALAVEN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek HALAVEN používat
3. Jak se přípravek HALAVEN používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek HALAVEN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek HALAVEN a k čemu se používá**

HALAVEN obsahuje léčivou látku eribulin a je to lék proti rakovině, jehož funkcí je zastavovat růst a šíření rakovinných buněk.

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

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek HALAVEN používat**

##### **Nepoužívejte přípravek HALAVEN**

- jestliže jste alergický(á) na eribulin mesylát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže kojíte.

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku HALAVEN se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou

- jestliže máte problémy s játry
- jestliže máte horečku nebo infekci
- jestliže zaznamenáte necitlivost, brnění, pocit svrbění, citlivost na dotek nebo svalovou slabost
- jestliže máte problémy se srdcem

Máte-li kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to svému lékaři, který může rozhodnout o ukončení léčby nebo snížení dávky.

##### **Děti a dospívající**

Nepodávejte tento přípravek dětem ve věku 0 až 18 let, protože neúčinkuje.

### **Další léčivé přípravky a přípravek HALAVEN**

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 HALAVEN může způsobit vážné vrozené vady a nemá se používat, jestliže jste těhotná, pokud to není po zvážení veškerých rizik pro vás i pro dítě považováno za nezbytně nutné. U mužů může přípravek v budoucnu způsobit trvalé problémy s plodností. Muži by toto téma měli před zahájením léčby prodiskutovat se svým lékařem. Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem HALAVEN a ještě 7 měsíců po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci.

Přípravek HALAVEN se nesmí vzhledem k možným rizikům pro dítě během kojení podávat.

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek HALAVEN může způsobovat nežádoucí účinky, jako je únava (velmi časté) a závratě (časté). Neříd'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné stroje, jestliže cítíte únavu nebo závratě.

### **Přípravek HALAVEN obsahuje alkohol**

Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství alkoholu, méně než 100 mg v jedné injekční lahvičce.

## **3. Jak se přípravek HALAVEN používá**

Přípravek HALAVEN vám bude podávat kvalifikovaný zdravotnický pracovník ve formě injekce do žíly, po dobu 2–5 minut. Dávka, kterou dostanete, je založena na ploše povrchu vašeho těla (vyjádřené ve čtverečních metrech, neboli  $m^2$ ), která se spočítá z vaší hmotnosti a výšky. Obvyklá dávka přípravku HALAVEN je  $1,23 \text{ mg}/m^2$ , ovšem váš lékař ji může upravit na základě výsledků vašich krevních testů nebo jiných faktorů. Aby se zajistilo podání celé dávky přípravku HALAVEN, doporučuje se, aby se po podání přípravku HALAVEN vstříkl do žíly fyziologický (solný) roztok.

### **Jak často vám bude přípravek HALAVEN podáván?**

Přípravek HALAVEN se obvykle podává v 1. a 8. den každého 21denního cyklu. Váš lékař určí, kolik cyklů léčby byste měl(a) podstoupit. V závislosti na výsledcích vašich 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 HALAVEN používat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

- Horečka s rychlým srdečním tepem, rychlým mělkým dýcháním, studenou, bledou a vlhkou kůží nebo se skvrnami na kůži a/nebo zmatením. 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 tváře, 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 Stevens-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 svrbění
- 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 krváčení)
- Infekce s horečkou, zánět plic, zimnice
- Rychlý srdeční tep, návaly horka
- Závratě, mráкотné stavy
- Zvýšená tvorba slz, konjunktivitida (zčervenání a bolestivost povrchu oka), krváčení z nosu
- Dehydratace, sucho v ústech, opary, moučnivka, trávicí potíže, pálení žáhy, bolest nebo nadmutí břicha
- Otoky měkkých tkání, bolesti (především bolest hrudníku, zad a kostí), svalové křeče nebo slabost
- Infekce úst, dýchacího nebo močového ústrojí, bolest při močení
- Bolesti v krku, bolest nebo výtok z nosu, příznaky podobné chřipce, bolest v krku
- Abnormální výsledky jaterních testů, změny v hladinách krevního cukru, bilirubinu, fosfátů, draslíku, hořčíku nebo vápníku
- Problémy se spánkem, deprese, změněná chuť
- Vyrážka, svědění, potíže s nehty, suchá nebo zarudlá pokožka
- Nadměrné pocení (včetně nočního pocení)
- Zvonění v uších
- 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 (hepatotoxicita)
- Selhání ledvin, krev nebo bílkovina v moči
- Rozsáhlý zánět plic, který může vést k zjizvení 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 krváčení.

### **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 HALAVEN uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Pokud je přípravek HALAVEN naředěn pro infuzi, měl by být naředěný roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, má se naředěný roztok uchovávat při teplotě 2–8 °C ne déle než 72 hodin.

Pokud byl přípravek HALAVEN ve formě nezředěného roztoku přenesen do injekční stříkačky, má být uchováván při teplotě 15–25 °C a okolním osvětlení ne déle než 4 hodiny, nebo při teplotě 2–8 °C ne déle než 24 hodin.

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 HALAVEN obsahuje**

- Léčivou látkou je eribulinum. Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje eribulini mesilas odpovídající eribulinum 0,88 mg.
- Dalšími složkami jsou bezvodý ethanol a voda pro injekci, s možnou přítomností kyseliny chlorovodíkové a hydroxidu sodného ve velmi malých množstvích.

### **Jak přípravek HALAVEN vypadá a co obsahuje toto balení**

HALAVEN je čirý, bezbarvý vodný injekční roztok dodávaný ve skleněných injekčních lahvičkách o obsahu 2 ml roztoku. Jedna krabička obsahuje buď 1, nebo 6 injekčních lahviček.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Německo  
e-mail: [medinfo\\_de@eisai.net](mailto:medinfo_de@eisai.net)

### **Výrobce**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Německo

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

**België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

**България**

Ewopharma AG  
Тел: +359 2 962 12 00

**Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel.: + 420 242 485 839

**Danmark**

Eisai AB  
Tlf.: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Eesti**

Ewopharma AG  
Tel. +370 5 248 73 50

**Ελλάδα**

Eisai Ltd.  
Τηλ: + 44 (0)208 600 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: + (34) 91 455 94 55

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 6646 563

**Ireland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Lietuva**

Ewopharma AG  
Tel: +370 5 248 73 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: + 32 (0)800 158 58  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Ewopharma Hungary Ltd.  
Tel.: +36 1 200 46 50

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel: +356 21343270

**Nederland**

Eisai B.V.  
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

**Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**Polska**

Ewopharma AG Sp. z o.o.  
Tel.: +48 (22) 620 11 71

**Portugal**

Eisai Farmacéutica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**România**

Ewopharma AG  
Tel: +40 21 260 13 44

**Slovenija**

Ewopharma d.o.o.  
Tel: +386 590 848 40

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel.: + 420 242 485 839  
(Česká republika)



**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Eisai Ltd.  
Τηλ: +44 (0)208 600 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**Latvija**

Ewopharma AG  
Tel: +371 677 04000

**Suomi/Finland**

Eisai AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Ruotsi)

**Sverige**

Eisai AB  
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**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>.