

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eribulin Advanz Pharma 0,44 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml inneholder eribulinmesilat tilsvarende 0,44 mg eribulin.

Hvert 2 ml hetteglass inneholder eribulinmesilat tilsvarende 0,88 mg eribulin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs oppløsning uten synlige partikler, pH 7,0 til 9,2, osmolalitet 780 til 970 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Eribulin Advanz Pharma er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft som har progrediert etter minst én kjemoterapikur mot avansert sykdom (se pkt. 5.1). Tidligere behandling skal ha omfattet et antrasyklin og et taksan som adjuvans eller i forbindelse med metastaserende sykdom, med mindre slik behandling var uegnet for pasienten.

Eribulin Advanz Pharma er indisert til behandling av voksne pasienter med ikke-operabel liposarkom som tidligere har fått antrasyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Eribulin Advanz Pharma skal kun forskrives av en kvalifisert lege med erfaring innen riktig bruk av kreftbehandling. Det skal kun administreres av tilstrekkelig kvalifisert helsepersonell.

Dosering

Anbefalt dose av eribulin som bruksferdig oppløsning er 1,23 mg/m² som skal gis intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dagers syklus.

Merk:

I EU henviser anbefalt dose til virkestoffets base (eribulin). Beregning av individuell dose som skal gis til pasienten skal baseres på styrke av bruksferdig oppløsning, som inneholder 0,44 mg/ml eribulin, og doseanbefalingen 1,23 mg/m². Anbefalingene for dosereduksjon vist nedenfor er også vist som dose eribulin som skal gis basert på styrke av bruksferdig oppløsning.

I de pivotale studiene og de tilhørende publikasjonene samt i visse andre regioner, f.eks. i USA og Sveits, er den anbefalte dosen basert på saltformen (eribulinmesilat).

Pasienter kan få kvalme eller oppkast. Antiemetisk profylakse som omfatter kortikosteroider bør vurderes.

Doseutsettelse under behandling

Administrasjon av Eribulin Advanz Pharma bør utsettes på dag 1 eller dag 8 ved følgende:

- Absolutt nøytrofilitall (ANC) < $1 \times 10^9/l$
- Trombocytter < $75 \times 10^9/l$
- Grad 3 eller 4 ikke-hematologisk toksisitet.

Dosereduksjon under behandling

Anbefalinger for dosereduksjon ved gjentatt behandling er vist i tabellen under.

Anbefalinger for dosereduksjon

Bivirkning etter tidligere eribulin-administrasjon	Anbefalt dose av eribulin
Hematologisk:	
ANC < $0,5 \times 10^9/l$, nøytropeni som varte mer enn 7 dager	0,97 mg/m ²
ANC < $1 \times 10^9/l$, nøytropeni med feber- eller infeksjonskomplikasjoner	
Trombocytter < $25 \times 10^9/l$, trombocytopeni	
Trombocytter < $50 \times 10^9/l$, trombocytopeni med blødningskomplikasjoner eller som krevde blod- eller trombocyttransfusjon	
Ikke-hematologisk:	
Grad 3 eller 4 i forrige syklus	
Tilbakefall av hematologiske eller ikke-hematologiske bivirkninger som spesifisert over	
Til tross for reduksjon til 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Til tross for reduksjon til 0,62 mg/m ²	Vurder seponering

Dosen av eribulin skal ikke økes igjen etter at den er redusert.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon på grunn av metastaser

Anbefalt dose av eribulin hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) er 0,97 mg/m² gitt intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i en 21 dagers syklus. Anbefalt dose av eribulin hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) er 0,62 mg/m² gitt intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i en 21 dagers syklus.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) er ikke undersøkt, men det forventes at en større dosereduksjon er nødvendig hvis eribulin brukes hos slike pasienter.

Nedsatt leverfunksjon på grunn av cirrhose

Denne pasientgruppen er ikke undersøkt. Dosene over kan brukes ved lett og moderat nedsatt leverfunksjon, men tett oppfølging anbefales da dosejusteringer kan være nødvendig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Noen pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/minutt) kan ha økt eribulineksponering og trenge en dosereduksjon. Forsiktighet og tett sikkerhetsovervåking anbefales hos alle pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

Ingen spesifikke dosejusteringer anbefales basert på pasientens alder (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Eribulin Advanz Pharma hos barn og ungdom ved indikasjonen brystkreft.

Det er ikke relevant å bruke Eribulin Advanz Pharma i den pediatriske populasjonen for indikasjonen bløtvevssarkom (se pkt 5.1).

Administrasjonsmåte

Eribulin Advanz Pharma er til intravenøs bruk. Dosen kan fortynnes i inntil 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Den skal ikke fortynnes i glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning. For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. God perifer venetilgang, eller permanent sentralkateter, bør etableres før administrering. Det er ingen holdepunkter for at eribulinmesilat gir blemmer eller irritasjon. Ved eventuell ekstravasering bør behandlingen være symptomatisk. For informasjon relevant for håndtering av cytotoksiske legemidler, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologi

Benmargssuppresjon er doseavhengig og manifesteres primært som nøyтроpeni (pkt. 4.8). Komplette blodtelling bør foretas hos alle pasienter før hver dose av eribulin. Behandling med eribulin skal kun startes hos pasienter med ANC-verdier $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $> 100 \times 10^9/l$.

Febril nøyтроpeni forekom hos $< 5 \%$ av pasienter behandlet med eribulin. Pasienter som får febril nøyтроpeni, alvorlig nøyтроpeni eller trombocytopeni bør behandles i samsvar med anbefalingene i punkt 4.2.

Pasienter med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) $> 3 \times$ øvre normalgrense (ULN) hadde høyere forekomst av grad 4 nøyтроpeni og febril nøyтроpeni. Data er begrensede, men pasienter med bilirubin $> 1,5 \times$ ULN hadde også høyere forekomst av grad 4 nøyтроpeni og febril nøyтроpeni.

Fatale tilfeller av febril nøyтроpeni, nøyтроpen sepsis, sepsis og septisk sjokk er rapportert.

Alvorlig nøyтроpeni kan håndteres ved bruk av granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) eller tilsvarende etter legens vurdering i samsvar med relevante retningslinjer (se pkt. 5.1).

Perifer nevropati

Pasienter bør overvåkes nøye for tegn på perifer motorisk og sensorisk nevropati. Utvikling av alvorlig perifer nevrotoxisitet krever doseutsettelse eller -reduksjon (se pkt. 4.2).

I kliniske studier ble pasienter med underliggende nevropati over grad 2 ekskludert. Pasienter med underliggende grad 1 eller 2 nevropati utviklet imidlertid lettere nye eller forverrede symptomer enn de som gikk inn i studien uten tilstanden.

QT-forlengelse

I en åpen EKG-studie med 26 pasienter, uten kontrollgruppe, ble det observert QT-forlengelse på dag 8, uavhengig av eribulinkonsentrasjon, uten at QT-forlengelse var observert på dag 1. Det anbefales å ta EKG hvis behandling startes hos pasienter med stuvningssvikt, bradyarytmi eller samtidig behandling med legemidler som forlenger QT-tiden, inkludert klasse Ia og III antiarytmika, eller elektrolyttforstyrrelser. Hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi bør korrigeres før oppstart av Eribulin Advanz Pharma, og disse elektrolyttene bør måles regelmessig under behandling. Eribulin bør unngås hos pasienter med medfødt lang QT-syndrom.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per dose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eribulin elimineres hovedsakelig (inntil 70 %) ved galleutskillelse. Transportproteinet som er involvert i denne prosessen er ukjent. Eribulin er ikke et substrat for brystkreftresistensprotein (BCRP), organisk anion (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), multiresistensrelatert protein (MRP2, MRP4) og gallesalteksportpumpe (BSEP) transportproteiner.

Det forventes ingen legemiddelinteraksjoner med CYP3A4-hemmere og -induktorer. Eribulineksponering (AUC og C_{max}) ble ikke påvirket av ketokonazol, en CYP3A4- og P-glykoprotein (Pgp)-hemmer, og rifampicin, en CYP3A4-induktor.

Eribulins påvirkning av farmakokinetikken til andre legemidler

In vitro-data indikerer at eribulin er en svak hemmer av det viktige legemiddelmetaboliserende enzymet CYP3A4. *In vivo*-data er ikke tilgjengelige. Forsiktighet og bivirkningsovervåking anbefales ved samtidig bruk av substanser med smalt terapeutisk vindu som hovedsakelig elimineres ved CYP3A4-mediert metabolisme (f.eks. alfentanil, ciklosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Eribulin hemmer ikke CYP-enzymene CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1 ved relevante kliniske konsentrasjoner.

Ved relevante kliniske konsentrasjoner hemmet ikke eribulin aktivitet mediert av transportproteinene BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 og OATP1B3.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av eribulin hos gravide kvinner. Eribulin er embryotoksisk, føtotoksisk og teratogent hos rotter. Eribulin Advanz Pharma skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig, og kun etter grundig vurdering av morens behov og risiko for fosteret.

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide mens de eller deres mannlige partner får Eribulin Advanz Pharma, og skal bruke sikker prevensjon under og inntil 3 måneder etter behandling.

Amming

Det er ukjent om eribulin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller dyr. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes, og Eribulin Advanz Pharma skal derfor ikke brukes under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Testikkeltoksisitet er sett hos rotter og hunder (se pkt. 5.3). Mannlige pasienter bør få rådgivning om oppbevaring av sæd før behandling på grunn av faren for irreversibel infertilitet som følge av behandling med Eribulin Advanz Pharma.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eribulin Advanz Pharma kan gi bivirkninger som tretthet og svimmelhet som kan medføre liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de er trette eller svimle.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene relatert til Eribulin Advanz Pharma er benmargssuppresjon, manifestert som nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni med påfølgende infeksjoner. Ny eller forverret perifer nevropati er også rapportert. Gastrointestinale bivirkninger, manifestert som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse og stomatitt, er blant rapporterte bivirkninger. Andre bivirkninger omfatter tretthet (fatigue), alopeci, økte leverenzymmer, sepsis og syndrom med smerter i muskler og skjelett.

Bivirkningstabell

Dersom ikke annet er angitt med merknad, viser følgende tabell forekomst av bivirkninger observert hos brystkreft- og bløtvevssarkompasienter som fikk anbefalt dose i fase 2- og fase 3-studier.

Frekvensgrupper er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Der grad 3- eller 4-reaksjoner forekom, er aktuell totalfrekvens og frekvens av grad 3- eller 4-reaksjoner vist.

Organklassesystem	Bivirkninger – alle grader			
	Svært vanlige (Frekvens %)	Vanlige (Frekvens %)	Mindre vanlige (Frekvens %)	Sjeldne eller ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Urinveisinfeksjon (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Pneumoni (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Oral candidiasis Oral herpes Øvre luftveisinfeksjon Nasofaryngitt Rhinitt Herpes zoster	Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) ^a Nøytropen sepsis (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Septisk sjokk (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leukopeni (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemi (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Lymfopeni (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Febril nøytropeni (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocytopeni (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Disseminert intravaskulær koagulasjon ^b
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hypokalemi (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hypomagnesemi (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Dehydrering (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hyperglykemi Hypofosfatemi Hypokalsemi		
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet Depresjon		
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Hodepine (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Dysgeusi Svimmelhet (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hypestesi Letargi Nevrotoksisitet		
Øyesykdommer		Økt tåreproduksjon (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Konjunktivitt		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer		Takykardi		
Karsykdommer		Hetetokter Lungeemboli (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Dyp venetrombose	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a Hoste (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Orofaryngeale smerter Epistakse Rhinoré	Interstitiell lungesykdom (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	

Organklassesystem	Bivirkninger – alle grader			
	Svært vanlige (Frekvens %)	Vanlige (Frekvens %)	Mindre vanlige (Frekvens %)	Sjeldne eller ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) ^d Forstoppelse (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d Diaré (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) ^d Oppkast (18,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d	Abdominalsmerter Stomatitt (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Munntørhet Dyspepsi (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Gastroøsofageal refluksykdom Abdominal distensjon	Munnsår Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier		Økt aspartataminotransferase (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d Økt alaninaminotransferase (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d Økt gammaglutamyltransferase (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hyperbilirubinemi (1,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d	Levertoksisitet (0,8 %) (G3/4: 0,6 %) ^d	
Hud- og underhudssykdommer	Alopeci	Utslett (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Kløe (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Neglelidelser Nattesvette Tørr hud Erytem Hyperhidrose Palmar-plantar erytrodysestesi (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioødem	^{**} Stevens-Johnsons syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse ^b
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi og myalgi (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Ryggsmerter (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) ^d Smerter i ekstremiteter (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Bensmerter (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) ^d Muskelspasmer (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Smerter i muskler og skjelett Smerter i muskler og skjelett i brystet Muskelsvakhet		
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri	Hematuri Proteinuri Nyresvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet (fatigue)/asteni (53,2 %) (G3/4 : 7,7 %) ^d Feber (21,8 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Slimhinnebetennelse (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Perifert ødem Smerter Frysninger Brystsmerter Influensaliknende sykdom		
Undersøkelser	Vekttap (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Omfatter grad 5-hendelser

^b Fra spontanrapporter

^c Omfatter foretrukne betegnelser for perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, polynevropati, parestesi, perifer sensorisk nevropati, perifer sensorisk-motorisk nevropati og demyeliniserende polynevropati

^d	Ingen grad 4-hendelser
*	Sjeldne
**	Frekvens ikke kjent

Generelt var sikkerhetsprofilen lik i pasientpopulasjonene med brystkreft og bløtvevssarkom.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni

Observert nøytropeni var reversibel og ikke kumulativ. Gjennomsnittlig tid til laveste nivå var 13 dager og gjennomsnittlig tid til restituering fra alvorlig nøytropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) var 8 dager. Nøytrofiltall $< 0,5 \times 10^9/l$ som varte i mer enn 7 dager forekom hos 13 % av brystkreftpasienter behandlet med eribulin i EMBRACE-studien.

Nøytropeni ble rapportert som en behandlingsrelatert bivirkning (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) hos 151/404 (37,4 % for alle grader) i sarkompopulasjonen, sammenlignet med 902/1 559 (57,9 % for alle grader) i brystkreftpopulasjonen. Kombinert gruppert frekvens av TEAE og unormale nøytrofilverdier var henholdsvis 307/404 (76,0 %) og 1 314/1 559 (84,3 %). Median behandlingsvarighet var 12,0 uker for sarkompasienter og 15,9 uker for brystkreftpasienter.

Fatale tilfeller av febril nøytropeni, nøytropen sepsis, sepsis og septisk sjokk er rapportert. Blant 1 963 pasienter med brystkreft eller bløtvevssarkom som fikk eribulin i anbefalt dose i kliniske studier, var det ett fatalt tilfelle av nøytropen sepsis (0,1 %) og ett av febril nøytropeni (0,1 %). I tillegg var det 3 fatale tilfeller av sepsis (0,2 %) og ett av septisk sjokk (0,1 %).

Alvorlig nøytropeni kan håndteres ved bruk av G-CSF eller tilsvarende etter legens vurdering i samsvar med relevante retningslinjer. I de to fase 3 brystkreftstudiene (studie 305 og studie 301) fikk henholdsvis 18 % og 13 % av de eribulinbehandlede pasientene G-CSF. I fase 3 sarkomstudien (studie 309) fikk 26 % av de eribulinbehandlede pasientene G-CSF.

Nøytropeni medførte seponering hos < 1 % av pasientene som fikk eribulin.

Disseminert intravaskulær koagulasjon

Tilfeller av disseminert intravaskulær koagulasjon er rapportert, hovedsakelig i forbindelse med nøytropeni og/eller sepsis.

Perifer nevropati

Hos de 1 559 brystkreftpasientene var den vanligste bivirkningen som medførte seponering av behandling med eribulin perifer nevropati (3,4 %). Median tid til grad 2 perifer nevropati var 12,6 uker (etter 4 sykluser). Av de 404 sarkompasientene seponerte 2 pasienter behandling med eribulin på grunn av perifer nevropati. Median tid til grad 2 perifer nevropati var 18,4 uker.

Utvikling av grad 3 eller 4 perifer nevropati forekom hos 7,4 % av brystkreftpasienter og 3,5 % av sarkompasienter. I kliniske studier utviklet pasienter med underliggende nevropati lettere nye eller forverrede symptomer enn de som gikk inn i studien uten tilstanden.

Hos brystkreftpasienter med underliggende grad 1 eller 2 perifer nevropati var frekvensen av behandlingsrelatert grad 3 perifer nevropati 14 %.

Levertoksisitet

Hos enkelte pasienter med normale/unormale leverenzymmer før behandling med eribulin, er det rapportert økte leverenzymnivåer ved oppstart av eribulinbehandling. Slike økninger viste seg å ha forekommet tidlig under eribulinbehandling i syklus 1 – 2 hos de fleste av disse pasientene. Selv om levertoksisitet også har blitt rapportert, antas dette å være et fenomen forbundet med leverens tilvenning til eribulinbehandling og ikke et tegn på signifikant levertoksisitet hos de fleste pasientene.

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Av de 1 559 brystkreftpasientene behandlet med anbefalt dose eribulin var 283 pasienter (18,2 %) ≥ 65 år. Av de 404 sarkompasientene var 90 pasienter (22,3 %) behandlet med eribulin ≥ 65 år.

Sikkerhetsprofilen til eribulin hos eldre pasienter (≥ 65 år) tilsvarte profilen hos pasienter < 65 år, med unntak av asteni/tretthet (fatigue) som viste en økende trend med alderen. Ingen dosejustering er anbefalt hos den eldre populasjonen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter med ALAT eller ASAT > 3 x ULN hadde høyere forekomst av grad 4 nøytropeni og febril nøytropeni. Data er begrensede, men pasienter med bilirubin > 1,5 x ULN hadde også høyere forekomst av grad 4 nøytropeni og febril nøytropeni (se også pkt. 4.2 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Tre åpne studier, studie 113, 213 og 223, ble utført på pediatriske pasienter med refraktære eller residivende solide tumorer og lymfomer, men med uelukkelse av tumorer i sentralnervesystemet (CNS) (se pkt 5.1).

Sikkerheten ved monoterapi med eribulin ble evaluert hos 43 pediatriske pasienter som fikk opptil 1,58 mg/m² på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus (studie 113 og 223). Sikkerheten ved eribulin i kombinasjon med irinotekan ble også evaluert hos 40 pediatriske pasienter som fikk 1,23 mg/m² eribulin på dag 1 og 8 og 20 eller 40 mg/m² irinotekan på dag 1 til 5 i en 21-dagers syklus, eller 100 eller 125 mg/m² på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus (studie 213).

I studie 113 (fase 1) var de hyppigst rapporterte bivirkningene reduksjon i antall hvite blodceller, redusert lymfocytall, anemi og redusert nøytrofittall.

I studie 213 (fase 1/2) var de hyppigst rapporterte bivirkningene nøytropeni (fase 1) og diaré og redusert nøytrofittall (fase 2).

I studie 223 (fase 2) var de hyppigst rapporterte bivirkningene redusert nøytrofittall, anemi og redusert antall hvite blodceller.

Sikkerhetsprofilen ved eribulin som monoterapi eller i kombinasjon med irinotekanhidroklorid i denne pediatriske populasjonen var konsistent med de kjente sikkerhetsprofilene til studielegemidlene i den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

I ett tilfelle av overdosering fikk pasienten utilsiktet 7,6 mg eribulin (ca. 4 ganger planlagt dose) og utviklet deretter en overfølsomhetsreaksjon (grad 3) på dag 3 og nøytropeni (grad 3) på dag 7. Begge bivirkninger opphørte ved støttende behandling.

Behandling

Det er intet kjent antidot ved eribulinoverdosering. Ved en eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye. Behandling av overdosering bør omfatte støttende medisinske intervensjoner for behandling av aktuelle kliniske manifestasjoner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX41

Virkningsmekanisme

Eribulinmesilat er en hemmer av mikrotubulidynamikk tilhørende halikondringsgruppen av

antineoplastiske midler. Det er en strukturelt forenklet syntetisk analog av halikondrin B, et naturprodukt isolert fra den marine svampen *Halichondria okadai*.

Eribulin hemmer vekstfasen til mikrotubuli uten å påvirke avkortingsfasen og sekvenserer tubulin til ikke-produktive aggregater. Eribulin utøver sin effekt via en tubulinbasert antimitotisk mekanisme som medfører blokkering av G₂/M celledyklus, brudd i mitotetråder og til slutt celledød ved apoptose etter langvarig og irreversibel mitoseblokkering.

Klinisk effekt

Brystkreft

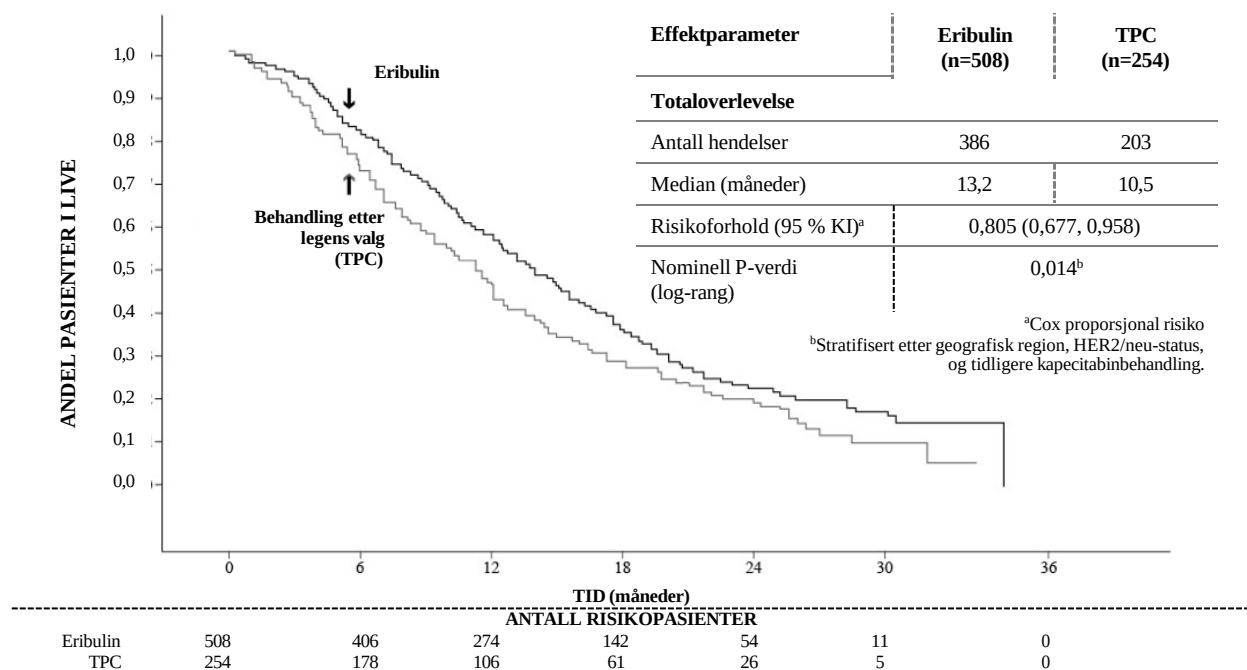
Eribulin Advanz Pharmas effekt ved brystkreft støttes primært av to randomiserte, komparative fase 3-studier. De 762 pasientene i den avgjørende fase 3-studien EMBRACE (studie 305) hadde lokalt residiv eller metastaserende brystkreft og hadde tidligere fått minst to og maksimalt fem kjemoterapikurer,

inkludert et antrasyklin og et taksan (hvis ikke kontraindisert). Pasientene måtte ha progrediert innen 6 måneder etter siste kjemoterapikur. Pasientenes HER2-status var: 16,1 % positive, 74,2 % negative og 9,7 % ukjent, og 18,9 % av pasientene var trippelnegative. De ble randomisert 2:1 til å få Eribulin Advanz Pharma, eller behandling etter legens valg (TPC – Treatment of Physician's Choice), som besto av 97 % kjemoterapi (26 % vinorelbin, 18 % gemcitabin, 18 % kapecitabin, 16 % taksan, 9 % antrasyklin, 10 % annen kjemoterapi) og 3 % hormonbehandling.

Studien nådde sitt primære endepunkt med en totaloverlevelse (OS – Overall Survival) som var statistisk signifikant bedre i eribulingruppen enn med TPC i 55 % av tilfellene.

Dette resultatet ble bekreftet i en oppdatert analyse av totaloverlevelse gjennomført med 77 % av tilfellene.

Studie 305 - Oppdatert totaloverlevelse (ITT-populasjon)



Ved uavhengig vurdering var median progresjonsfri overlevelse (PFS) 3,7 måneder for eribulin sammenlignet med 2,2 måneder for TPC-armen (risikoforhold (HR) 0,865, 95 % KI: 0,714, 1,048, p=0,137). Hos pasienter med evaluerbar respons var objektiv responsgrad etter RECIST-kriteriene 12,2 % (95 % KI: 9,4 %, 15,5 %) for eribulinarmen ved uavhengig vurdering, sammenlignet med 4,7 % (95 % KI: 2,3 %, 8,4 %) for TPC-armen.

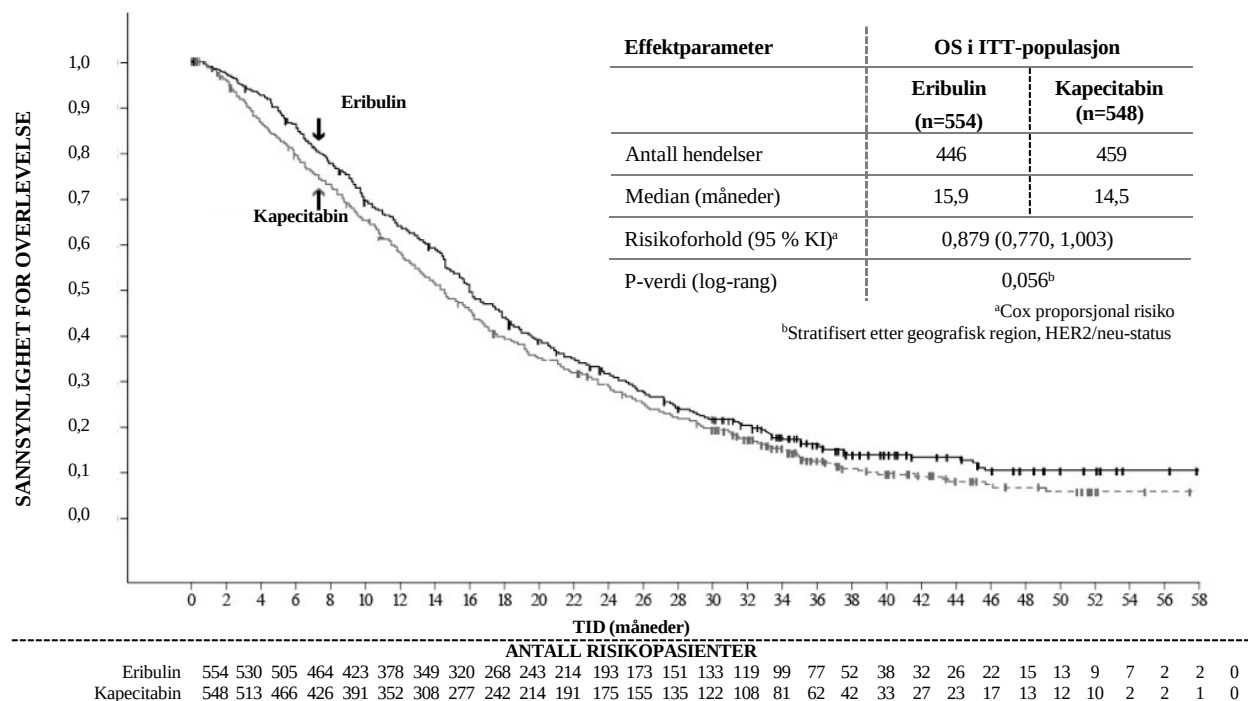
Den positive effekten på OS ble sett i både taksanrefraktære og ikke-refraktære grupper av pasienter. Ved OS-oppdateringen var HR for eribulin mot TPC 0,90 (95 % KI: 0,71, 1,14) i favør av eribulin hos

taksanrefraktære pasienter og 0,73 (95 % KI: 0,56, 0,96) hos pasienter som ikke var taksanrefraktære.

Den positive effekten på OS ble sett både i kapecitabinnave og i kapecitabinbehandlede pasientgrupper. Den oppdaterte OS-analysen viste bedre overlevelse i eribulingruppen i forhold til TPC både hos kapecitabinbehandlede pasienter med en HR på 0,787 (95 % KI: 0,645, 0,961) og hos de kapecitabinnave pasientene med en tilsvarende HR på 0,865 (95 % KI: 0,606, 1,233).

Den andre fase 3-studien med tidligere stadium av metastaserende brystkreft, studie 301, var en åpen, randomisert studie hos pasienter (n=1102) med lokal eller metastatisk spredning av brystkreft. Studien skulle undersøke effekten av eribulin som monoterapi sammenlignet med kapecitabin som monoterapi med hensyn til OS og PFS som sammensatt primært endepunkt. Pasientene hadde tidligere fått inntil tre tidligere kjemoterapikurer, inkludert både et antrasyklin og et taksan, og maksimalt to mot avansert sykdom, og prosentandelen som hadde fått 0, 1 eller 2 tidligere kjemoterapikurer mot metastaserende brystkreft var henholdsvis 20,0 %, 52,0 % og 27,2 %. Pasientenes HER2-status var: 15,3 % positive, 68,5 % negative og 16,2 % ukjent, og 25,8 % av pasientene var trippelnegative.

Studie 301 - Totaloverlevelse (ITT-populasjon)



Progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering var tilsvarende for eribulin og kapecitabin med median på henholdsvis 4,1 måneder og 4,2 måneder (HR 1,08; [95 % KI: 0,932, 1,250]). Objektiv responsgrad ved uavhengig vurdering var også tilsvarende for eribulin og kapecitabin, 11,0 % (95 % KI: 8,5, 13,9) i eribulingruppen og 11,5 % (95 % KI: 8,9, 14,5) i kapecitabingruppen.

Totaloverlevelse hos HER2-negative og HER2-positive pasienter i eribulin- og kontrollgruppene i studie 305 og studie 301 er vist nedenfor:

Effektparameter	Studie 305 Oppdatert totaloverlevelse ITT-populasjon			
	HER2-negative		HER2-positive	
	Eribulin (n=373)	TPC (n=192)	Eribulin (n=83)	TPC (n=40)
Antall hendelser	285	151	66	37
Median måneder	13,4	10,5	11,8	8,9
Risikoforhold (95 % KI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
p-verdi (log-rang)	0,106		0,015	

Effektparameter	Studie 301 Totaloverlevelse ITT-populasjon			
	HER2-negative		HER2-positive	
	Eribulin (n=375)	Kapecitabin (n=380)	Eribulin (n=86)	Kapecitabin (n=83)
Antall hendelser	296	316	73	73
Median måneder	15,9	13,5	14,3	17,1
Risikoforhold (95 % KI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
p-verdi (log-rang)	0,030		0,837	

Merk: Samtidig anti-HER2-behandling var ikke inkludert i studie 305 og studie 301.

Liposarkom

Ved liposarkom støttes eribulins effekt av den avgjørende fase 3 sarkomstudien (studie 309). Pasientene i denne studien (n=452) hadde lokalt residiv, inoperabel og/eller metastaserende bløtvevssarkom av én av to subtyper – leiomyosarkom eller liposarkom. Pasientene hadde tidligere fått minst to kjemoterapikurer, hvorav en måtte ha vært et antrasyklin (hvis ikke kontraindisert).

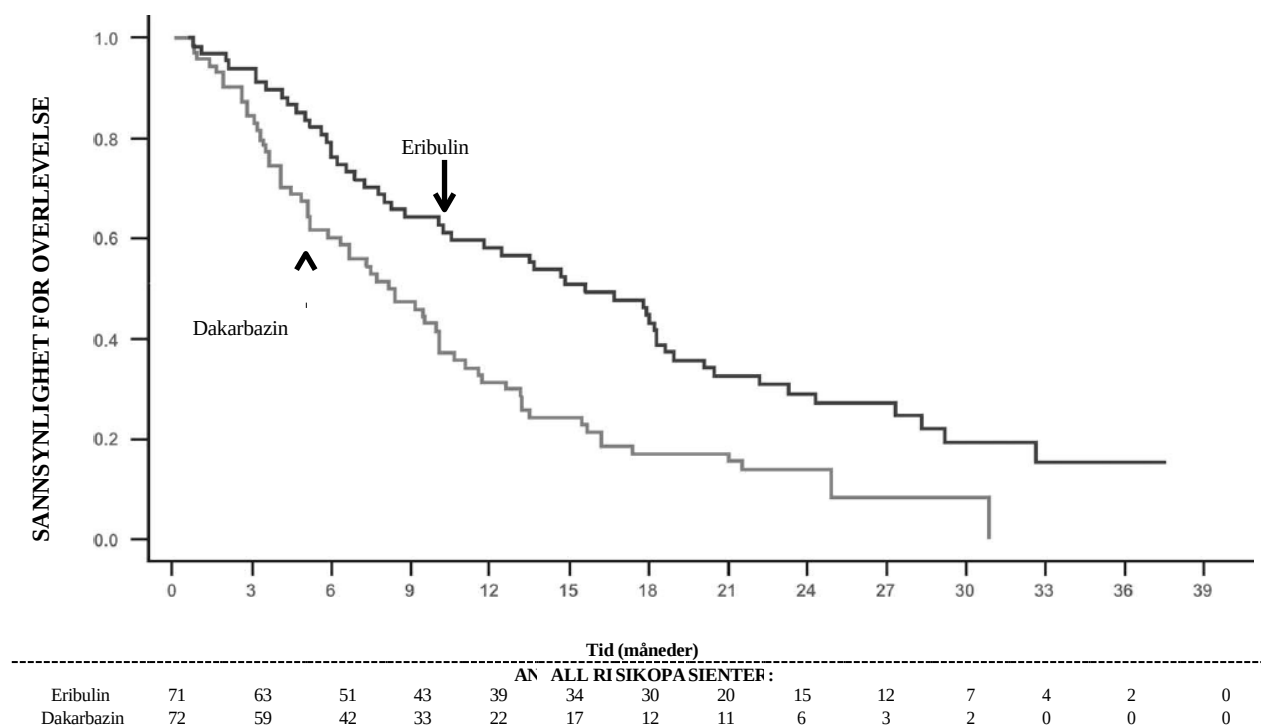
Pasientene måtte ha progrediert innen 6 måneder etter siste kjemoterapikur. De ble randomisert 1:1 til å få eribulin 1,23 mg/m² på dag 1 og 8 av en 21 dagers syklus eller dakarbazin 850 mg/m², 1000 mg/m² eller 1200 mg/m² (dose bestemt av utprøver før randomisering) hver 21. dag.

I studie 309 ble det observert en statistisk signifikant bedring i OS hos pasienter randomisert til eribulinarmen sammenlignet med kontrollarmen. Dette innebar en 2 måneders bedring i median OS (13,5 måneder for eribulinbehandlede pasienter mot 11,5 måneder for dakarbazinbehandlede pasienter). Det var ingen signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse (PFS) eller total responsgrad mellom behandlingsarmene i populasjonen generelt.

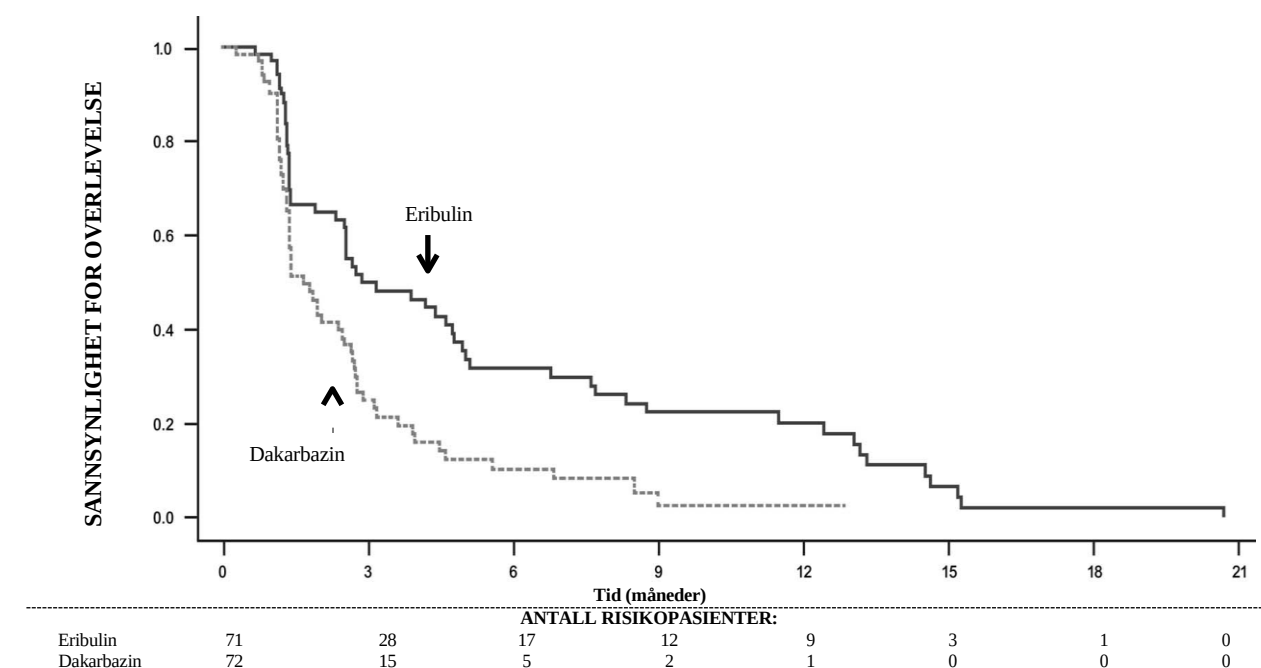
Behandlingseffekten av eribulin var begrenset til pasienter med liposarkom (45 % dedifferensiert, 37 % myksoïd/rundcelle og 18 % pleomorf i studie 309) basert på forhåndsplanlagte undergruppeanalyser av OS og PFS. Det var ingen forskjell i effekt mellom eribulin og dakarbazin hos pasienter med avansert eller metastaserende leiomyosarkom.

	Studie 309 Liposarkomgruppe		Studie 309 Leiomyosarkomgruppe		Studie 309 ITT-populasjon	
	Eribulin (n=71)	Dakarbazin (n=72)	Eribulin (n=157)	Dakarbazin (n=152)	Eribulin (n=228)	Dakarbazin (n=224)
Totaloverlevelse						
Antall hendelser	52	63	124	118	176	181
Median måneder	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Risikoforhold (95 % KI)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Nominell p-verdi	0,0006		0,5730		0,0169	
Progresjonsfri overlevelse						
Antall hendelser	57	59	140	129	197	188
Median måneder	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Risikoforhold (95 % KI)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Nominell p-verdi	0,0015		0,5848		0,2287	

Studie 309 – Totaloverlevelse i liposarkomgruppen



Studie 309 – Progresjonsfri overlevelse i liposarkomgruppen



Pediatrisk populasjon

Brystkreft

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med eribulin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved indikasjonen brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Bløtvevssarkom

Effekten av eribulin ble vurdert, men ikke fastslått i tre åpne studier:

Studie 113 var en åpen, multisenter, fase 1-dosebestemmelsesstudie hvor eribulin ble vurdert hos pediatriske pasienter med refraktære eller residivt solide tumorer og lymfomer, men ekskludert tumorer i sentralnervesystemet. Totalt 22 pediatriske pasienter (aldersgruppe: 3 til 17 år) ble inkludert i studien og behandlet. Pasientene fikk administrert eribulin intravenøst på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus med tre doseringsnivåer (0,97, 1,23 og 1,58 mg/m²). Maksimal tolerert dose (MTD) / anbefalt fase 2-dose (RP2D) av eribulin ble bestemt til 1,23 mg/m² på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus.

Studie 223 var en åpen, fase 2-multisenterstudie som vurderte sikkerhet og foreløpig aktivitet ved eribulin hos pediatriske pasienter med refraktært eller residivt rhabdomyosarkom (RMS), non-RMS-bløtvevssarkom (NRSTS) eller Ewings sarkom (EWS). 21 pediatriske pasienter (aldersgruppe: 2 til 17 år) ble inkludert i studien og behandlet med eribulin i en dose på 1,23 mg/m² intravenøst på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus (RP2D fra studie 113). Ingen pasienter oppnådde bekreftet partiell respons (PR) eller fullstendig respons (CR).

Studie 213 var en åpen, fase 1/2-multisenterstudie for evaluering av sikkerhet og effekt ved eribulin i kombinasjon med irinotekanhydroklorid hos pediatriske pasienter med relapserende/refraktære solide tumorer og lymfomer, med utelukkelse av CNS-tumorer (fase 1), og for vurdering av effekten av kombinasjonsbehandlingen hos pediatriske pasienter med relapserende/refraktær RMS, NRSTS og EWS (fase 2). Totalt 40 pediatriske pasienter ble inkludert og behandlet i denne studien. I fase 1 ble 13 pediatriske pasienter (aldersgruppe: 4 til 17 år) inkludert i studien og behandlet, RP2D ble bestemt som eribulin 1,23 mg/m² på dag 1 og 8 med irinotekanhydroklorid 40 mg/m² på dag 1 til 5 i en 21-dagers syklus. I fase 2 ble 27 pediatriske pasienter (aldersgruppe: 4 til 17 år) inkludert i studien og behandlet med RP2D. Tre pasienter hadde bekreftet PR (1 pasient i hver av RMS-, NRSTS- og EWS-histologikohortene). Den objektive responsraten (ORR) var 11,1 %.

Det ble ikke observert nye sikkerhetssignaler i de tre pediatriske studiene (se pkt 4.8), men på grunn av de små pasientpopulasjonene kan det ikke trekkes sikre konklusjoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Farmakokinetikken til eribulin kjennetegnes ved en rask distribusjonsfase fulgt av en lang eliminasjonsfase, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 40 timer. Det har stort distribusjonsvolum (i gjennomsnitt 43 til 114 l/m²).

Eribulin er svakt bundet til plasmaproteiner. Eribulins (100–1000 ng/ml) plasmaproteinbinding varierte fra 49 % til 65 % i humant plasma.

Biotransformasjon

Uendret eribulin var den dominerende sirkulerende substans i plasma etter administrasjon av ¹⁴C- eribulin til pasienter. Metabolittkonsentrasjoner representerte < 0,6 % av modersubstansen og bekreftet at det ikke finnes vesentlige humane eribulinmetabolitter.

Eliminasjon

Eribulin har lav clearance (i gjennomsnitt 1,16 til 2,42 l/time/m²). Det ses ingen signifikant akkumulering av eribulin ved ukentlig administrasjon. De farmakokinetiske egenskapene er ikke dose- eller tidsavhengige i området med eribulindoser på 0,22 til 3,53 mg/m².

Eribulin elimineres hovedsakelig ved galleutskillelse. Transportproteinet som er involvert i utskillelsen er ukjent. Prekliniske *in vitro*-studier indikerer at eribulin transporteres av Pgp. Det er imidlertid vist at i klinisk relevante konsentrasjoner er eribulin ikke en Pgp-hemmer *in vitro*. I tillegg

hadde samtidig administrasjon av ketokonazol, en Pgp-hemmer, ingen effekt på eribulins eksponering (AUC og $C_{\max}$) *in vivo*. *In vitro*-studier har også indikert at eribulin ikke er et substrat for OCT1.

Etter administrasjon av ^{14}C -eribulin til pasienter ble ca. 82 % av dosen utskilt i fæces og 9 % i urin, noe som indikerer at nyreclearance ikke er en signifikant eliminasjonsvei for eribulin.

Uendret eribulin representerte mesteparten av den totale radioaktiviteten i fæces og urin.

Nedsatt leverfunksjon

En studie vurderte farmakokinetikken til eribulin hos pasienter med lett (Child-Pugh A, $n=7$) og moderat (Child-Pugh B, $n=4$) nedsatt leverfunksjon på grunn av levermetastaser. Sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon ($n=6$) økte eribulineksponering 1,8 og 3 ganger hos pasienter med henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Administrasjon av Eribulin Advanz Pharma i en dose på $0,97 \text{ mg/m}^2$ til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og $0,62 \text{ mg/m}^2$ til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon medførte noe høyere eksponering enn etter en dose på $1,23 \text{ mg/m}^2$ hos pasienter med normal leverfunksjon. Eribulin Advanz Pharma ble ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Det er ingen studier med pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av cirrhose. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger.

Nedsatt nyrefunksjon

Økt eribulineksponering er sett hos noen pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, med stor variasjon mellom individer. Farmakokinetikken til eribulin ble evaluert i en fase 1-studie med pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance: $\geq 80 \text{ ml/minutt}$, $n=6$), moderat ($30\text{-}50 \text{ ml/minutt}$, $n=7$) eller alvorlig ($15\text{-}< 30 \text{ ml/minutt}$, $n=6$) nedsatt nyrefunksjon. Kreatininclearance ble estimert med Cockcroft-Gault-formelen. En 1,5 ganger (90 % KI: 0,9-2,5) høyere dosenormalisert $\text{AUC}_{(0\text{-}\infty)}$ ble observert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Se pkt. 4.2 for behandlingsanbefalinger.

Pediatrik populasjon

Eribulinplasmakonsentrasjoner ble samlet inn fra 83 pediatriske pasienter (aldersgruppe: 2 til 17 år), med refraktære/relapserende og residive solide tumorer og lymfomer, som fikk eribulin i studie 113, 213 og 223. Eribulin-FK hos pediatriske pasienter var sammenlignbar med voksne pasienter med STS og pasienter med andre typer tumorer. Eribulineksponeringen hos pediatriske pasienter var lik eksponeringen hos voksne pasienter. Samtidig bruk av irinotekan hadde ingen effekt på eribulin-FK hos pediatriske pasienter med refraktære/relapserende og residive solide tumorer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Eribulin var ikke mutagent i *in vitro* bakteriell reversmutasjonstest (Ames test). Eribulin ga positivt resultat i muselymfom mutagenesetest og var klastogent i *in vivo* rottemikronukleustest.

Ingen karsinogenitetsstudier er utført med eribulin.

Ingen fertilitetsstudier er utført med eribulin, men basert på prekliniske funn i studier med gjentatt dosering hvor testikkeltoksisitet ble sett hos rotter (hypocellularitet i sædrørepitel med hypospermi/aspermi) og hunder, kan fertilitet hos hanner reduseres ved behandling med eribulin. En studie av embryoføtal utvikling hos rotter bekreftet eribulins utviklingstoksisitet og teratogene potensial. Drektige rotter ble behandlet med eribulinmesilat tilsvarende 0,009, 0,027, 0,088 og $0,133 \text{ mg/kg}$ eribulin på drektighetsdag 8, 10 og 12. Doserelatert økning i antall resorpsjoner og redusert fostervekt ble observert ved doser $\geq 0,088 \text{ mg/kg}$, og økt forekomst av misdannelser (manglende nedre kjeve, tunge, magesekk og milt) ble registrert ved $0,133 \text{ mg/kg}$.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Etanol, vannfri
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

2 år.

Holdbarhet ved bruk

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes omgående. Dersom det ikke brukes omgående er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, og dette vil normalt sett ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Den kjemiske og fysiske stabiliteten under bruk for Eribulin Advanz Pharma som en ufortynnet oppløsning i en sprøyte er påvist å være opptil 48 timer ved 25 °C i normale lysforhold eller opptil 72 timer ved 2 °C – 8 °C.

Den kjemiske og fysiske stabiliteten under bruk for Eribulin Advanz Pharma som en fortynnet oppløsning (0,018 mg/ml til 0,18 mg/ml eribulin i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning) er påvist å være opptil 48 timer ved 25 °C i normale lysforhold eller opptil 72 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen eller fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml hetteglass, med teflonbelagt klorbutylgummipropp og lyseblå aluminiumforsegling, inneholdende 2 ml oppløsning.

Pakningsstørrelsen er eske med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Eribulin Advanz Pharma er et cytotoksisk legemiddel til kreftbehandling, og det bør som med andre toksiske forbindelser utvises forsiktighet ved håndtering. Bruk av hansker, vernebriller og verneklær er anbefalt. Hvis huden kommer i kontakt med oppløsningen skal den omgående vaskes grundig med såpe og vann. Ved kontakt med slimhinner skal disse skylles grundig med vann. Eribulin Advanz Pharma skal kun tilberedes og administreres av personell med tilstrekkelig opplæring i håndtering av cytotoksiske midler. Gravide bør ikke håndtere Eribulin Advanz Pharma.

Ved aseptisk teknikk kan Eribulin Advanz Pharma fortynnes inntil 100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Etter administrering anbefales det at infusjonsslangen skylles

med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele dosen blir administrert. Det skal ikke blandes med andre legemidler eller fortynnes med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning.

Følg anvisningene fra produsenten av utstyret ved bruk av spike til administrering av legemidlet. Eribulin Advanz Pharma-hetteglass har en 13 mm-propp. Det valgte utstyret må være kompatibelt med små hetteglasspropper.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ADVANZ PHARMA Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 V504,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 22-14919

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.07.2023

10. OPPDATERINGSDATO

12.06.2025