

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

HALAVEN 0.44 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 ml fih eribulin mesilate ekwivalenti għal 0.44 mg ta' eribulin.

Kull kunjett ta' 2 ml fih eribulin mesilate ekwivalenti għal 0.88 mg ta' eribulin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni akweja ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

HALAVEN hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew metastatiku li jkunu marru għall-aġġar wara mill-inqas kors kimoterapewtiku wiehed għal mard avvanzat (ara sezzjoni 5.1). It-terapija fil-passat kellha tinkludi anthracycline u taxane fi sfond jew ta' adjuvant jew metastatiku, hliet jekk il-pazjenti ma kinux adattati għal dawn il-kuri.

HALAVEN hu indikat għall-kura tal-pazjenti adulti b'liposarkoma li ma tistax titneħħa b'operazzjoni, li jkunu riċevew terapija li kien fiha anthracycline fil-passat (hliet jekk ma kinitx adattata) għal mard avvanzat jew metastatiku (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

HALAVEN għandu jingħata biss minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-użu xieraq ta' terapija kontra l-kanċer. Dan għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa ikkwalifikat kif xieraq biss.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' eribulin bhala s-soluzzjoni lesta għall-użu hi ta' 1.23 mg/m² li għandha tingħata minn go vina fuq perijodu ta' 2 sa 5 minuti f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum.

Jekk joghġbok innota:

FI-UE, id-doża rakkomandata tirreferi għall-forma bażika tas-sustanza attiva (eribulin). Il-kalkolu tad-doża individwali li għandha tingħata lil pazjent trid tiġi bbażata fuq il-qawwa tas-soluzzjoni lesta biex tintuża li fiha 0.44 mg/ml ta' eribulin u r-rakkomandazzjoni tad-doża ta' 1.23 mg/m². Ir-rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fid-doża murija hawn taħt qed jintwerew ukoll bhala d-doża ta' eribulin li għandha tingħata bbażata fuq il-qawwa tas-soluzzjoni lesta biex tintuża.

Fil-provi importanti ħafna, il-pubblikazzjonijiet korrispondenti u f'xi reġjuni oħrajn, eż. l-Istati Uniti u l-Iżvizzera, id-doża rakkomandata hi bbażata fuq il-forma tal-melħ (eribulin mesilate).

Il-pazjenti jista' jkollhom nawseja jew rimettar. Profilassi b'mediċini kontra d-dardir u r-rimettar (antiemetiċi) li jinkludu kortikosteroidi, għandha tiġi kkunsidrata.

Ittardjar fid-doża matul it-terapija

L-ghoti ta' HALAVEN għandu jiġi ttardjat f'Jum 1 jew Jum 8 għal kwalunkwe minn dawn li ġejjin:

- Għadd assolut ta' newtrofili (ANC) < 1 x 10⁹/l
- Plejtlits < 75 x 10⁹/l
- Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew 4.

Tnaqqis fid-doża matul it-terapija

Ir-rakkomandazzjonijiet għat-tnaqqis fid-doża għall-kura mill-ġdid qed jintwerew fit-tabella li ġejja:

Rakkomandazzjonijiet għat-tnaqqis fid-doża

Reazzjoni avversa wara l-ghoti ta' HALAVEN fil-passat	Doża rakkomandata ta' eribulin
Ematoloġiċi:	
ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l li ddum iktar minn 7 ijiem	0.97 mg/m ²
ANC < 1 x 10 ⁹ /l newtopenija kkumplikata minn deni jew infezzjoni	
Plejtlits < 25 x 10 ⁹ /l tromboċitopenija	
Plejtlits < 50 x 10 ⁹ /l tromboċitopenija kkumplikata minn emorragija jew li tkun teħtieġ trasfużjoni ta' demm jew plejtlits	
Mhux ematoloġiċi:	
Kwalunkwe Grad 3 jew 4 fiċ-ċiklu ta' qabel	
L-okkorrenza mill-ġdid ta' kwalunkwe reazzjonijiet avversi ematoloġiċi jew mhux ematoloġiċi kif speċifikat hawn fuq	
Minkejja tnaqqis għal 0.97 mg/m ²	0.62 mg/m ²
Minkejja tnaqqis għal 0.62 mg/m ²	Ikkunsidra t-twaqqif

Id-doża ta' eribulin m'għandhiex tiżdied mill-ġdid wara li din tkun tnaqqset.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Indeboliment fil-funzjoni tal-fwied minhabba metastasi

Id-doża rakkomandata ta' eribulin f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh A) hi ta' 0.97 mg/m² mogħtija minn go vina fuq perijodu ta' minn 2 sa 5 minuti f'Jiem 1 u 8 ta' ċiklu ta' 21 jum. Id-doża rakkomandata ta' eribulin f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) hi ta' 0.62 mg/m² mogħtija minn go vina fuq perijodu ta' minn 2 sa 5 minuti f'Jiem 1 u 8 ta' ċiklu ta' 21 jum.

Indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) ma ġiex studjat, iżda hu mistenni tnaqqis aktar notevoli fid-doża jkun meħtieġ jekk eribulin jintuża f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment fil-funzjoni tal-fwied minhabba ċirrozi

Dan il-grupp ta' pazjenti ma ġiex studjat. Id-doži t'hawn fuq jistgħu jintużaw f'każ ta' indeboliment ħafif u moderat, iżda monitoraġġ mill-qrib hu rakkomandat għax dawn id-doži jista' jkollhom bżonn li jiġu aġġustati mill-ġdid.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Xi pazjenti b'indeboliment moderat jew sever fil-funzjoni tal-kliewi (tneħħija tal-kreġatinina ta' <50 ml/min), jista' jkollhom żieda fl-esponiment ta' eribulin u jista' jkollhom bżonn ta' tnaqqis fid-doża. Għall-pazjenti kollha b'indeboliment tal-kliewi, kawtela u monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà huma rakkomandati (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti anzjani

L-ebda aġġustamenti speċifiċi fid-doża mhuma rakkomandati, ibbażat fuq l-età tal-pazjent (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

HALAVEN fi tfal u adolexxenti m'għandux użu rilevanti għal indikazzjoni ta' kanċer tas-sider.

HALAVEN fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti għal indikazzjoni ta' sarkoma tat-tessut artab (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

HALAVEN hu għal użu għal ġol-vini. Id-doża tista' tiġi dilwita f'sa 100 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. M'għandhiex tiġi dilwita fi glucose 5% soluzzjoni għall-infużjoni. Għal istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. Aċċess venuż periferali tajjeb, jew linja ċentrali miftuħa, għandhom jiġu żgurati qabel l-għoti. M'hemm l-ebda evidenza li eribulin mesilate hu vesikant jew irritant. F'każ ta' ekstravażjoni, il-kura għandha tkun sintomatika. Għal informazzjoni rilevanti fir-rigward tal-immaniġġjar ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsim 6.1
- Treddiġh

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ematoloġija

Il-majelosoppressjoni tiddependi fuq id-doża u tidher primarjament bħala newtopenija (sezzjoni 4.8). Il-monitoraġġ tal-għadd shih tad-demem għandu jitwettaq fuq il-pazjenti kollha qabel kull doża ta' eribulin. Il-kura b'eribulin għandha tinbeda biss f'pazjenti li jkollhom valuri ANC ta' $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u plejtlits ta' $> 100 \times 10^9/l$.

Newtopenija bid-deni seħhet f' $< 5\%$ ta' pazjenti li kienu kkurati b'eribulin. Il-pazjenti li jkollhom newtopenija bid-deni, newtopenija severa jew tromboċitopenija, għandhom jiġu kkurati skont ir-rakkomandazzjonijiet f'sezzjoni 4.2.

Pazjenti b'alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) ta' >3 x tal-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) kellhom inċidenza oġhla ta' newtopenija ta' Grad 4 u newtopenija bid-deni. Għalkemm id-dejta hi limitata, pazjenti b'bilirubina ta' >1.5 x ULN ukoll ikollhom inċidenza oġhla ta' newtopenija ta' Grad 4 u newtopenija bid-deni.

Każijiet fatali ta' newtopenija bid-deni, sepsis newtopenika, sepsis, u xokk settiku ġew irrappurtati.

Newtopenija severa tista' tiġi mmaniġġjata bl-użu ta' fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) jew ekwivalenti fid-diskrezzjoni tat-tabib b'konformità mal-linji gwida rilevanti (ara sezzjoni 5.1).

Newropatija periferali

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' newropatija periferali motorea u tas-sensi. L-iżvilupp ta' newrotossiċità periferali severa jeħtieġ ittardjar jew tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Fil-provi kliniċi, pazjenti b'newropatija li kienet teżisti minn qabel ta' aktar minn Grad 2 kienu esklużi. Madankollu, pazjenti b'newropatija li tkun teżisti minn qabel ta' Grad 1 jew 2 ma kellhomx ċans li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jmorru għall-aġħar aktar minn dawk li daħlu fl-istudju mingħajr il-kundizzjoni.

Titwil tal-QT

Fi studju tal-ECG mhux ikkontrollat u open-label li sar fuq 26 pazjent, ġie osservat titwil tal-QT f'Jum 8, indipendentement mill-koncentrazzjoni ta' eribulin, mingħajr l-ebda titwil tal-QT osservat f'Jum 1. Monitoraġġ b'ECG hu rakkomandat jekk it-terapija tinbeda f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiarritmiji, jew kura fl-istess hin bi prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall tal-QT, li jinkludu antiarritmiċi ta' Klassi Ia u III, u anormalitajiet fl-elettroliti. L-ipokalemija, ipokalcimija jew ipomanjesemija għandhom jiġu kkoreġuti qabel ma jinbeda HALAVEN u dawn l-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati perġodikament matul it-terapija. Eribulin għandu jiġi evitat f'pazjenti li jkollhom sindrome ta' QT twil kongenitali.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih ammonti żgħira ta' ethanol (alkoħol), anqas minn 100 mg f'kull doża.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Eribulin jiġi eliminat primarjament (sa 70%) permezz ta' tnehhija biljari. Il-proteina tat-trasport involuta f'dan il-proċess mhijiex magħrufa. Eribulin mhuwiex substrat tat-trasportaturi tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), trasportaturi ta' anion organiku (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), trasportaturi ta' proteina assoċjata mar-reżistenza għal ħafna mediċini (MRP2, MRP4) u trasportaturi tal-bile salt export pump (BSEP).

L-ebda interazzjonijiet bejn mediċina u oħra mhuma mistennija b'inibituri u indutturi ta' CYP3A4. L-espożizzjoni għal Eribulin (AUC u C_{max}) ma ġietx affettwata minn ketoconazole, inibitur ta' CYP3A4 u P glikoproteina (Pgp), u rifampicin, induttur ta' CYP3A4.

L-effetti ta' eribulin fuq il-farmakokinetika ta' mediċini oħrajn

Dejta *in vitro* tindika li eribulin hu inibitur ħafif tal-enzima importanti CYP3A4 li timmetabolizza l-mediċina. M'hemmx dejta *in vivo* disponibbli. Il-kawtela u l-monitoraġġ għall-avvenimenti avversi huma rakkomandati bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi li għandhom tiegħa terapewtika dejqa u li huma eliminati primarjament permezz tal-metaboliżmu medjat minn CYP3A4 (eż. alfentanil, cyclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus).

Eribulin ma jinibixxi l-enzimi CYP CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 jew 2E1 f'koncentrazzjonijiet kliniċi rilevanti.

F'koncentrazzjonijiet kliniċi rilevanti, eribulin ma inibixxiex l-attività tat-trasportaturi medjata minn BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 u OATP1B3.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' eribulin f'nisa tqal. Eribulin hu embrijotossiku, fetotossiku, u teratoġeniku fil-firien. HALAVEN m'għandux jintuza waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament, u wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-htigijiet tal-omm u r-riskju lill-fetu.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li huma jew is-sieheb raġel tagħhom ikunu qed jirċievu HALAVEN, u għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 3 xhur wara t-trattament.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk eribulin jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew tal-annimali. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid jew lil tfal żgħar mhux eskluż u għalhekk HALAVEN m'għandux jintuża waqt it-treddiġh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Kienet osservata tossiċità testikolari fil-firien u fil-klieb (ara sezzjoni 5.3). Il-pazjenti rġiel għandhom jieħdu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba t-terapija b'HALAVEN.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

HALAVEN jista' jikkawża reazzjonijiet avversi bħal għeja u sturdament li jistgħu jwasslu għal influwenza żgħira jew moderata fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużaw magni jekk iħossuhom għajjenin jew storduti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod l-aktar komuni relatati ma' HALAVEN, huma soppressjoni tal-mudullun li tidher bħala newtopenija, lewkopenija, anemija, tromboċitopenija b'infazzjonijiet assoċjati. Il-bidu għdid jew l-aggravament ta' newropatija periferali li kienet teżisti diġà gie rrapportat ukoll. Tossiċitajiet gastrointestinali, li jidhru bħala anoreksja, dardir, rimettar, dijarea, stitikezza, u stomatite huma fost l-effetti mhux mixtieqa rrapportati. Effetti mhux mixtieqa oħrajn jinkludu għeja, alopeċja, żieda fl-enzimi tal-fwied, sepsis u s-sindrome ta' wġiġh muskuloskeletaliku.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Hlief jekk hemm nota li turi mod ieħor, it-tabella turi r-rati ta' inċidenza tar-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti b'kanċer tas-sider u sarkoma tat-tessut artab li rċivew id-doża rakkomandata fi studji ta' Fażi 2 u Fażi 3.

Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u rari ħafna ($< 1/10,000$).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont il-frekwenza tagħhom, bl-aktar frekwenti jitniżżlu l-ewwel.

Fejn reazzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 seħħew, il-frekwenza totali attwali u l-frekwenza ta' reazzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 qed jingħataw.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi – il-Gradi kollha			
	Komuni Hafna (Frekwenza %)	Komuni (Frekwenza %)	Mhux komuni (Frekwenza %)	Rari jew mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (8.5%) (G3/4: 0.7%) Pnewmonja (1.6%) (G3/4: 1.0%) Kandidjasi tal-ħalq Herpes orali Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju Nażofaringite Rinite Herpes zoster	Sepsis (0.5%) (G3/4: 0.5%) ^a Sepsis newtrogenika (0.2%) (G3/4: 0.2%) ^a Xokk Settiku (0.2%) (G3/4:0.2%) ^a	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija (53.6%) (G3/4: 46.0%) Lewkopenija (27.9%) (G3/4: 17.0%) Anemija (21.8%) (G3/4: 3.0%)	Limfopenija (5.7%) (G3/4: 2.1%) Newtrogenija bid-deni (4.5%) (G3/4: 4.4%) ^a Tromboċitopenija (4.2%) (G3/4: 0.7%)		*Koagulazzjoni intravaskulari mxerda ^b
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Nuqqas t'aptit (22.5%) (G3/4: 0.7%) ^d	Ipokalemija (6.8%) (G3/4: 2.0%) Ipomanjesemija (2.8%) (G3/4: 0.3%) Deidratazzjoni (2.8 %) (G3/4: 0.5%) ^d Iperglicemija Ipofofatemija Ipokalcimija		
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqaq Dipressjoni		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali ^c (35.9%) (G3/4: 7.3%) Ugħigh ta' ras (17.5%) (G3/4: 0.7%)	Indeboliment fis-sens tat-togħma Sturdament (9.0%) (G3/4: 0.4%) ^d Ipoaestesija Letargija Newrotossicità		
Disturbi fl-ghajnejn		Żieda fil-produzzjoni tad-dmugh (5.8%) (G3/4: 0.1%) ^d Konguntivite		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Sturdament Żanzin fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb		Takikardija		
Disturbi vaskulari		Fwawar Embolizmu pulmonari (1.3%) (G3/4: 1.1%) ^a	Trombozi tal-vini profondi	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispneja (15.2%) ^a (G3/4: 3.5% ^a) Soghla (15.0%) (G3/4: 0.5%) ^d	Ugħigh orofaringeali Tinfarag Hruġ ta' likwidu mill-immieher	Mard interstizjali tal-pulmun (0.2%) (G3/4: 0.1%)	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi – il-Gradi kollha			
	Komuni Hafna (Frekwenza %)	Komuni (Frekwenza %)	Mhux komuni (Frekwenza %)	Rari jew mhux maghrufa
Disturbi gastro-intestinali	Nawseja (35.7%) (G3/4: 1.1%) ^d Stitikezza (22.3%) (G3/4: 0.7%) ^d Dijarea (18.7%) (G3/4: 0.8%) Rimettar (18.1%) (G3/4: 1.0%)	Ugħigh addominali Stomatite (11.1%) (G3/4: 1.0%) ^d Halq niexef Dispepsja (6.5%) (G3/4: 0.3%) ^d Mard ta' rifluss gastrooesofagali Nefha addominali	Ulċerazzjoni tal-ħalq Pankreatite	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda f'aspartate aminotransferase (7.7%) (G3/4: 1.4%) ^d Żieda f'alanine aminotransferase (7.6%) (G3/4: 1.9%) ^d Żieda f'gamma glutamyl transferase (1.7%) (G3/4: 0.9%) ^d Iperbilirubinemija (1.4%) (G3/4: 0.4%)	Epatotossicità (0.8%) (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja	Raxx (4.9%) (G3/4: 0.1%) Ħakk tal-ġilda (3.9%) (G3/4: 0.1%) ^d Disturbi fid-dwiefer Għaraq matul il-lejl Ġilda xotta Eritema Iperidrosi Eritrodisestesija tal-idejn u tas-saqajn (1.0%) (G3/4: 0.1%) ^d	Anġjoedema	**Sindrome ta' Stevens-Johnson/ Nekrolisi epidermali tossika ^b
Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja u mjalġja (20.4%) (G3/4: 1.0%) Ugħigh fid-dahar (12.8%) (G3/4: 1.5%) Ugħigh fl-estremitajiet (10.0%) (G3/4: 0.7%) ^d	Ugħigh fl-ġhadam (6.7%) (G3/4: 1.2%) Spazmi tal-muskoli (5.3%) (G3/4: 0.1%) ^d Ugħigh muskuloskeletriku Ugħigh muskuloskeletriku fis-sider Dgħufija fil-muskoli		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ugħigh u diffikultà biex tagħmel l-awrina	Ematurja Proteinurija Insuffiċjenza tal-kliewi	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi – il-Gradi kollha			
	Komuni Hafna (Frekwenza %)	Komuni (Frekwenza %)	Mhux komuni (Frekwenza %)	Rari jew mhux maghrufa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja kbira/Astenja (53.2%) (G3/4: 7.7%) Deni (21.8%) (G3/4: 0.7%)	Infjammazzjoni fil-Mukuża (6.4%) (G3/4: 0.9%) ^d Edema periferali Ugigh Tertir ta' bard Ugigh fis-sider Mard bhal dak tal-influwenza		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż (11.4%) (G3/4: 0.4%) ^d			

^a Tinkludi każijiet ta' Grad 5

^b Minn rappurtagġ spontanju

^c Tinkludi termini ppreferuti ta' newropatija periferali, newropatija periferali tal-moviment, polinewropatija, parestesija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali sensorimotorea u polinewropatija b'telf ta' myelin

^d L-ebda każijiet ta' Grad 4

* Rari

** Frekwenza mhux maghrufa

B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti b'kanċer tas-sider u sarkoma tat-tessut artab, kienu simili.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Newtrogenija

In-newtrogenija osservata kienet riversibbli u mhux kumulattiva; il-medja taż-żmien għal-livell minimu kienet ta' 13-il jum, u l-medja taż-żmien għall-irkuprar minn newtrogenija severa ($< 0.5 \times 10^9/l$) kienet ta' 8 ijiem.

Għadd ta' newtrofilu ta' $< 0.5 \times 10^9/l$ li dam għal aktar minn 7 ijiem seħh fi 13% tal-pazjenti b'kanċer tas-sider ikkurati b'eribulin fl-istudju EMBRACE.

Newtrogenija ġiet irrappurtata bhala Avveniment Avvers li Żviluppa mill-Kura (TEAE) f' 151/404 (37.4% għall-gradi kollha) fil-popolazzjoni b'sarkoma, meta mqabbla ma' 902/1559 (57.9% għall-gradi kollha) fil-popolazzjoni b'kanċer tas-sider. Il-frekwenzi tal-anormalitajiet tal-laboratorju kombinati ta' TEAE u tan-newtrofilu miġbura fi gruppi kienu ta' 307/404 (76.0%) u 1314/1559 (84.3%), rispettivament. It-tul medjan tal-kura kien ta' 12.0 ġimghat f'pazjenti b'sarkoma, u 15.9 ġimghat għall-pazjenti b'kanċer tas-sider.

Każijiet fatali ta' newtrogenija bid-deni, sepsis newtrogenika, sepsis, u xokk settiku ġew irrappurtati. Minn 1963 pazjent b'kanċer tas-sider u sarkoma tat-tessut artab li rċiew eribulin fid-doża rakkomandata fil-provi kliniċi, kien hemm avveniment fatali wiehed ta' sepsis newtrogenika u (0.1%) u avveniment fatali wiehed ta' newtrogenija bid-deni (0.1%). Barra minn hekk, kien hemm 3 avvenimenti fatali ta' sepsis (0.2%) u wiehed ta' xokk settiku (0.1%).

Newtrogenija severa tista' tiġi mmaniġġjata bl-użu ta' G-CSF jew ekwivalenti fid-diskrezzjoni tat-tabib b'konformità mal-linji gwida rilevanti. 18% u 13% tal-pazjenti kkurati b'eribulin irċiew G-CSF fiż-żewġ studji ta' fażi 3 dwar il-kanċer tas-sider (Studji 305 u 301, rispettivament). Fl-istudju ta' fażi 3 dwar is-sarkoma (Studju 309), 26% tal-pazjenti kkurati b'eribulin irċiew G-CSF.

In-newtrogenija rriżultat fit-twaqqif tal-kura f' $< 1\%$ tal-pazjenti li kienu qed jirċievu eribulin.

Koagulazzjoni intravaskulari mxerrda

Każijiet ta' koagulazzjoni intravaskulari mxerrda ġew irrappurtati, tipikament b'rabta ma' newtrogenija u/jew sepsis.

Newropatija periferali

Fl-1559 pazjenti b'kanċer tas-sider, l-iktar reazzjoni avversa komuni li rriżultat fit-twaqqif tal-kura b'eribulin kienet newropatija periferali (3.4%). Iż-żmien medjan għal newropatija periferali ta' Grad 2 kien ta' 12.6 ġimgħat (wara 4 ċikli). Mill-404 pazjent b'sarkoma, 2 pazjenti ma komplewx il-kura b'eribulin minhabba newropatija periferali. Iż-żmien medjan għal newropatija periferali ta' Grad 2 kien ta' 18.4 ġimgħat.

L-iżvilupp ta' newropatija periferali ta' Grad 3 jew 4 seħħ f'7.4% ta' pazjenti b'kanċer tas-sider u 3.5% tal-pazjenti b'sarkoma. Fil-provi kliniċi, pazjenti b'newropatija li kienet teżisti minn qabel kellhom ċans li jiżviluppaw sintomi godda jew li jmorru għall-aġħar daqs dawk li daħlu fl-istudju mingħajr il-kundizzjoni.

F'pazjenti b'kanċer tas-sider b'newropatija periferali ta' Grad 1 jew 2 li kienet teżisti qabel, il-frekwenza ta' newropatija periferali ta' Grad 3 li żviluppat minhabba l-kura kienet 14%.

Epatotossicità

F'xi pazjenti b'enzimi normali/anormali tal-fwied qabel il-kura b'eribulin, livelli oġhla ta' enzimi tal-fwied ġew irrappurtati mal-bidu tal-kura b'eribulin. Żidiet bħal dawn deher li seħħew kmieni bil-kura b'eribulin f'ċiklu 1 - 2 għall-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti, u filwaqt li dan hu x'aktarx li hu fenomenu ta' adattament mill-fwied għall-kura b'eribulin u mhux sinjal ta' tossicità sinifikanti tal-fwied fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-epatotossicità giet irrappurtata wkoll.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Mill-1559 pazjent b'kanċer tas-sider ikkurati bid-doża rakkomandata ta' eribulin, 283 pazjent (18.2%) kellhom ≥ 65 sena. Fil-popolazzjoni ta' 404 pazjent b'sarkoma, 90 pazjent (22.3%) ikkurati b'eribulin kellhom ≥ 65 sena. Il-profil tas-sigurtà ta' eribulin f'pazjenti anzjani (≥ 65 sena) kien simili għal dak ta' pazjenti ta' < 65 sena ħlief għal astenja/għeja li wrew żieda fl-andament mal-età. L-ebda aġġustamenti fid-doża mhuma rakkomandati għall-popolazzjoni anzjana.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'ALT jew AST ta' $> 3 \times$ ULN kellhom inċidenza oġhla ta' newtopenija ta' Grad 4 u newtopenija bid-deni. Għalkemm id-dejta hi limitata, pazjenti b'bilirubina ta' $> 1.5 \times$ ULN ukoll għandhom inċidenza oġhla ta' newtopenija ta' Grad 4 u newtopenija bid-deni (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Twettqu tliet studji open-label, l-Istudji 113, 213 u 223, f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi u limfomi refrattarji jew rikorrenti, iżda mhux tumuri tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*) (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà tal-monoterapija b'eribulin giet evalwata fi 43 pazjent pedjatriku li rċiew sa 1.58 mg/m^2 f'Jiem 1 u 8 ta' ċiklu ta' 21 jum (Studji 113 u 223). Is-sigurtà ta' eribulin flimkien ma' irinotecan giet evalwata wkoll f'40 pazjent pedjatriku li rċiew eribulin 1.23 mg/m^2 f'Jiem 1 u 8 u irinotecan 20 jew 40 mg/m^2 f'Jiem 1 sa 5 ta' ċiklu ta' 21 jum, jew 100 jew 125 mg/m^2 f'Jiem 1 u 8 ta' ċiklu ta' 21 jum (Studju 213).

Fi Studju 113 (Fazi 1), ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati l-aktar frekwenti kienu tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-dem, tnaqqis fin-numru ta' limfoċiti, anemija u tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili.

Fi Studju 213 (Fazi 1/2), ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati l-aktar frekwenti kienu newtopenija (Fazi 1) u dijarea u tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Fazi 2).

Fi Studju 223 (Fazi 2), ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati l-aktar frekwenti kienu tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, anemija, u tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-dem.

Il-profil tas-sigurtà ta' eribulin bħala monoteparija jew flimkien ma' irinotecan hydrochloride f'din il-popolazzjoni pedjatrika kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf taż-żewġ mediċini taħt studju fil-popolazzjoni adulta.

Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali elenkata f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ wieħed ta' doża eċċessiva, il-pazjent irċieva 7.6 mg ta' eribulin bi żball (madwar 4 darbiet tad-doża ppjanata) u sussegwentement żviluppa reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (Grad 3) f'Jum 3 u newtopenija (Grad 3) f'Jum 7. Iż-żewġ reazzjonijiet avversi fiequ b'kura ta' appoġġ.

M'hemm l-ebda antidot magħruf għal doża eċċessiva ta' eribulin. Fil-każ ta' doża eċċessiva suspetta, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. L-immanigġjar ta' doża eċċessiva għandu jinkludi interventi mediċi ta' appoġġ biex jiġu kkurati l-manifestazzjonijiet kliniċi li jitfaċċaw.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini antineoplastiċi oħrajn, kodiċi ATC: L01XX41

Eribulin mesilate hu inibitur tad-dinamika tal-mikrotubuli li jappartjeni għall-klassi halichondrin ta' mediċini antineoplastiċi. Hu analogu sintetiku strutturalment issimplifikat ta' halichondrin B, prodott naturali iżolat mill-isponża tal-baħar *Halichondria okadaï*.

Eribulin jinibixxi l-faži ta' tkabbir ta' mikrotubuli mingħajr ma jaffettwa l-faži ta' taqsir u jissekwestra t-tubulin f'aggregati mhux produttivi. Eribulin jeżerċita l-effetti tiegħu permezz ta' mekkaniżmu antimiototiku bbażat fuq tubulin li jwassal għall-imblokk taċ-ċiklu taċ-ċelluli G₂/M, l-interruzzjoni ta' mitotic spindles, u, finalment, għall-mewt apoptotika taċ-ċelluli wara imblokk mitotiku fit-tul u irriversibbli.

Effikaċja klinika

Kanċer tas-sider

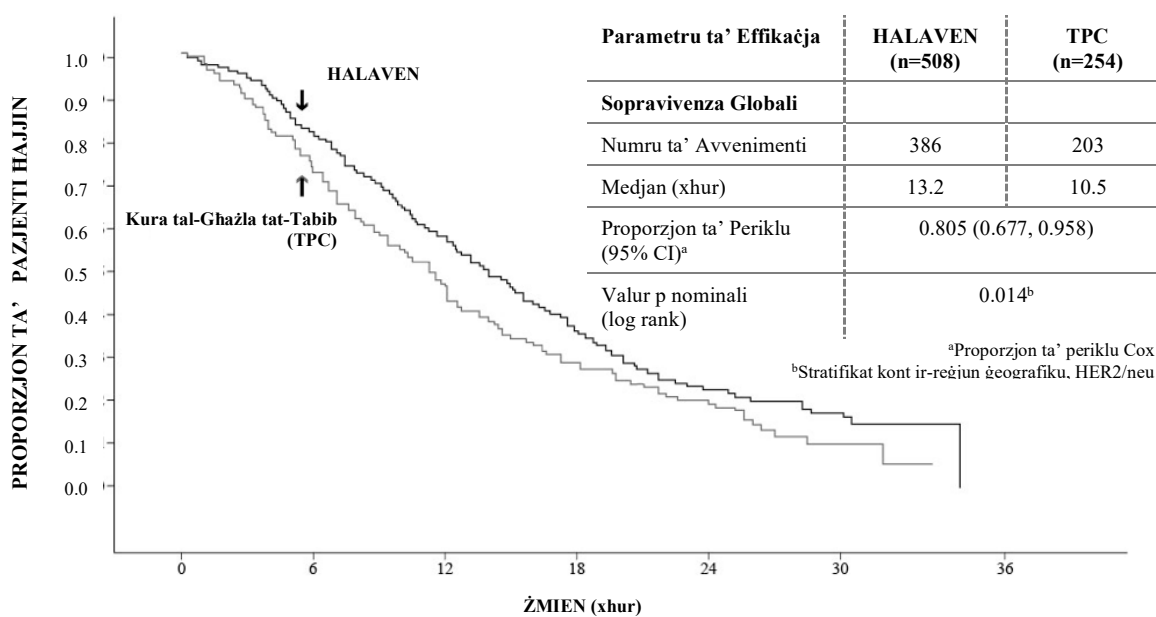
L-effikaċja ta' HALAVEN f'pazjenti b'kanċer tas-sider hi appoġġjata primarjament minn żewġ studji ta' Faži 3 li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali.

Is-762 pazjent fl-istudju importanti ħafna ta' Faži 3, EMBRACE (Studju 305), kellhom kanċer tas-sider lokalment rikorrenti jew metastatiku, u fil-passat kienu rċiew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kimoterapija u massimu ta' ħames korsijiet ta' kimoterapija, li jinkludu anthracycline u taxane (hlief jekk kontraindikati). Il-pazjenti jridu jkunu marru għall-agħar fi żmien 6 xhur mill-aħħar kors kimoterapewtika tagħhom. L-istatus HER2 tal-pazjenti kien: 16.1% pożittiv, 74.2% negattiv u 9.7% mhux magħruf, filwaqt li 18.9% tal-pazjenti kienu negattivi tripli. Huma ntgħażlu b'mod każwali 2:1 biex jirċievu jew HALAVEN, jew il-kura tal-għażla tat-tabib (TPC), li kienet tikkonsisti f'97% kimoterapija (26% vinorelbine, 18% gemcitabine, 18% capecitabine, 16% taxane, 9% anthracycline, 10% kimoterapija oħra), jew 3% terapija ormonali.

L-istudju laħaq il-punt aħħari primarju tiegħu b'riżultat ta' sopravivenza totali (OS) li kien aħjar b'mod statistikament sinifikanti fil-grupp li kien qed jiġi kkurat b'eribulin meta mqabbel ma' TPC f'55% tal-avvenimenti.

Dan ir-riżultat gie kkonfermat b'analizi aġġornata dwar sopravivenza totali, li saret fuq f'77% tal-avvenimenti.

Studju 305 – Sopravivenza Globali Agġornata (Popolazzjoni ITT)



	NUMRU TA' PAZJENTI F'RISKJU						
	0	6	12	18	24	30	36
HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

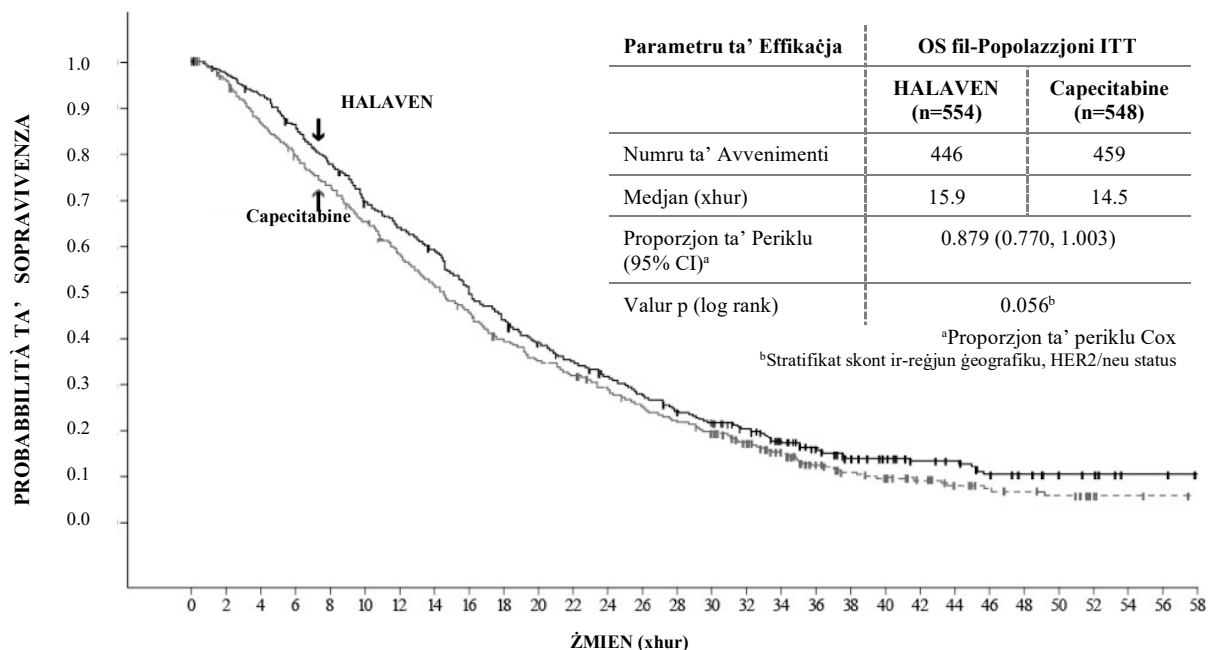
Skont reviżjoni indipendenti, il-medjan tas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS) kien ta' 3.7 xhur għal eribulin meta mqabbel ma' 2.2 xhur għall-parti tal-istudju dwar TPC (HR 0.865, 95% CI: 0.714, 1.048, p=0.137). F'pazjenti li setgħu jiġu evalwati, ir-rata ta' rispons oġġettiv skont il-kriterja RECIST kienet ta' 12.2% (95% CI: 9.4%, 15.5%) minn evalwazzjoni indipendenti għall-parti tal-istudju dwar eribulin meta mqabbel ma' 4.7% (95% CI: 2.3%, 8.4%) għall-parti tal-istudju dwar TPC.

L-effett pozittiv fuq OS ġie osservat fiż-żewġ gruppi ta' pazjenti li kienu refrattarji u mhux refrattarji għal taxane. Fl-aġġornament ta' OS, l-HR ta' eribulin kontra TPC kien 0.90 (95% CI 0.71, 1.14) favur eribulin għal pazjenti li kienu refrattarji għal taxane u 0.73 (95% CI 0.56, 0.96) għal pazjenti mhux refrattarji għal taxane.

L-effett pozittiv fuq OS ġie osservat kemm fi gruppi ta' pazjenti li qatt ma ngħataw capecitabine fil-passat kif ukoll f'pazjenti li kienu kkurati qabel b'capecitabine. L-analiżi agġornata ta' OS uriet benefiċċju ta' sopravivenza għall-grupp ta' eribulin meta mqabbel ma' TPC kemm f'pazjenti li kienu kkurati qabel b'capecitabine b'HR ta' 0.787 (95% CI 0.645, 0.961), u għal pazjenti li qatt ma ngħataw capecitabine fil-passat b'HR korrispondenti ta' 0.865 (95% CI 0.606, 1.233).

It-tieni studju ta' Fazi 3 dwar pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider li kienu fi stadju iktar bikri tat-trattament tagħhom, Studju 301, kien studju open-label, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, f'pazjenti (n = 1102) b'kanċer tas-sider lokalment avanzat jew metastatiku, biex jinvestiga l-effikaċja ta' HALAVEN mogħti wahdu meta mqabbel ma' capecitabine mogħti wahdu f'termini ta' OS u PFS bhala punt aħhari koprimarju. Il-pazjenti fil-passat kienu rċivew sa tliet korsijiet ta' kimoterapija, li kienu jinkludu kemm anthracycline kif ukoll taxane, u massimu ta' tnejn għal mard avanzat, b'perċentwali li kienu rċivew 0, 1 jew 2 trattamenti bil-kimoterapija fil-passat għal kanċer metastatiku tas-sider li jkunu ta' 20.0%, 52.0 % jew 27.2% rispettivament. L-istatus HER2 tal-pazjenti kien: 15.3% pozittiv, 68.5% negattiv u 16.2% mhux magħruf, filwaqt li 25.8% tal-pazjenti kienu negattivi tripli.

Studju 301 Sopravivenza Totali (Popolazzjoni ITT)



NUMRU TA' PAZJENTI F'RISKJU

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
Capecitabine	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

Sopravivenza mingħajr progressjoni evalwata minn revizjoni indipendenti kienet simili bejn eribulin u capecitabine b' medjani ta' 4.1 xhur vs 4.2 xhur (HR 1.08; [95% CI: 0.932, 1.250]) rispettivament. Irrata ta' rispons ogġettiv kif evalwata minn revizjoni indipendenti kienet ukoll simili bejn eribulin u capecitabine; 11.0% (95% CI: 8.5, 13.9) fil-grupp ta' eribulin u 11.5% (95% CI: 8.9, 14.5) fil-grupp ta' capecitabine.

Is-sopravivenza globali f'pazjenti HER2 negattivi u HER2 pożittivi fil-gruppi ta' eribulin u tal-kontroll fi Studju 305 u Studju 301 qed tintwera hawn taħt:

Parametru ta' Effikaċja	Studju 305 Sopravivenza Totali Aġġornata tal-Popolazzjoni ITT			
	HER2 Negattiv		HER2 Pożittiv	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Numru ta' Avvenimenti	285	151	66	37
Medjan (xhur)	13.4	10.5	11.8	8.9
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.849 (0.695, 1.036)		0.594 (0.389, 0.907)	
valur p (log rank)	0.106		0.015	

Parametru ta' Effikaċja	Studju 301 Sopravivenza Totali tal-Popolazzjoni ITT			
	HER2 Negattiv		HER2 Pożittiv	
	HALAVEN (n = 375)	Capecitabine (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Capecitabine (n = 83)
Numru ta' Avvenimenti	296	316	73	73
Medjan (xhur)	15.9	13.5	14.3	17.1
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.838 (0.715, 0.983)		0.965 (0.688, 1.355)	
valur p (log rank)	0.030		0.837	

Nota: Terapija anti-HER2 fl-istess hin ma ġietx inkluzja fi Studju 305 u Studju 301.

Liposarkoma

Fil-liposarkoma, l-effikaċja ta' eribulin hi appoġġjata minn studju importanti ħafna ta' Fażi 3 dwar is-sarkoma (Studju 309). Il-pazjenti f'dan l-istudju (n=452) kellhom sarkoma tat-tessut artab, lokalment rikorrenti, inoperabbli u/jew metastatika, ta' wiehed minn żewġ sottotipi – leiomijosarkoma jew liposarkoma. Il-pazjenti kienu rċivew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kimoterapija fil-passat, li wiehed minnhom ried ikun anthracycline (ħlief jekk kontraindikata).

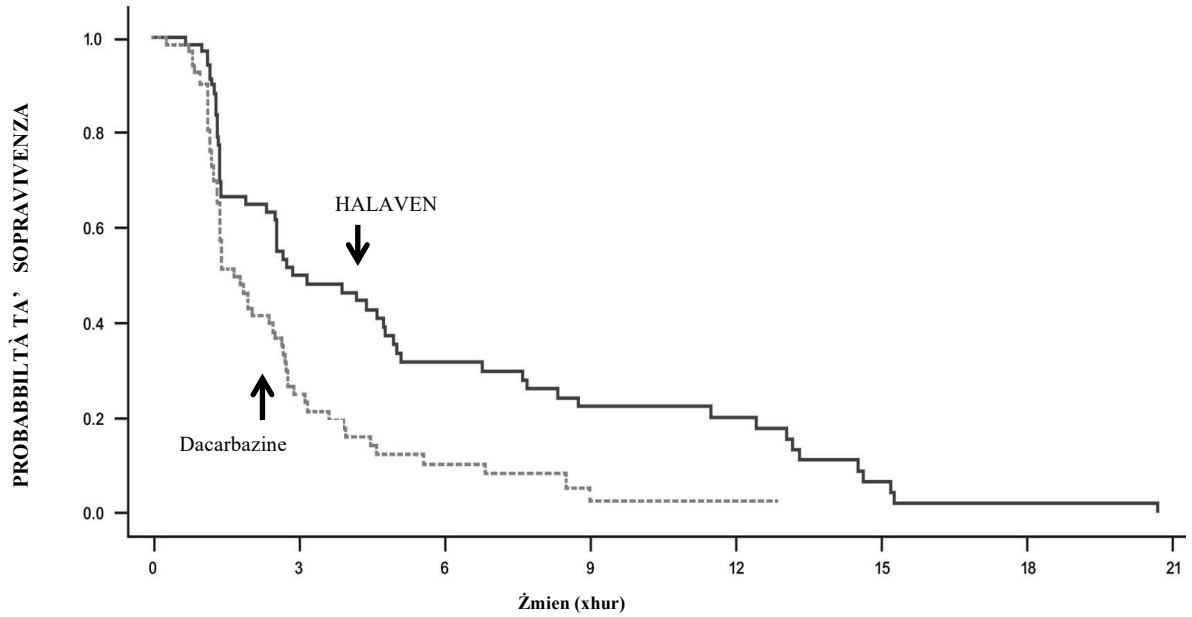
Il-pazjenti riedu jkunu marru għall-aħjar fi żmien 6 xhur mill-aħħar kors kimoterapewtiku tagħhom. Dawn intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew eribulin 1.23 mg/m² f'jiem 1 u 8 ta' ċiklu ta' 21 jum, jew dacarbazine 850 mg/m², 1000 mg/m² jew 1200 mg/m² (doża stabbilita mill-investigatur qabel l-għażla b'mod każwali), kull 21 jum.

Fi Studju 309, titjib statistikament sinifikanti fl-OS ġie osservat f'pazjenti magħżula b'mod każwali għall-parti tal-istudju dwar eribulin meta mqabbla mal-parti tal-istudju tal-kontroll. Dan ġie tradott għal titjib ta' xahrejn fl-OS medjan (13.5 xhur għall-pazjenti kkurati b'eribulin kontra 11.5 xhur għall-pazjenti kkurati b'dacarbazine). Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni jew fir-rata ta' rispons globali bejn il-partijiet tal-istudju dwar il-kura fil-popolazzjoni globali.

L-effetti tal-kura b'eribulin kienu limitati għal pazjenti b'liposarkoma (45% dedifferenzjati, 37% ċelluli myxoid/tondi u 18% pleomorfiċi fi Studju 309) ibbażati fuq analiżi ta' sottogrupp ipplanata minn qabel ta' OS u PFS. Ma kien hemm l-ebda differenza fl-effikaċja bejn eribulin u dacarbazine f'pazjenti b'leiomijosarkoma avanzata jew metastatika.

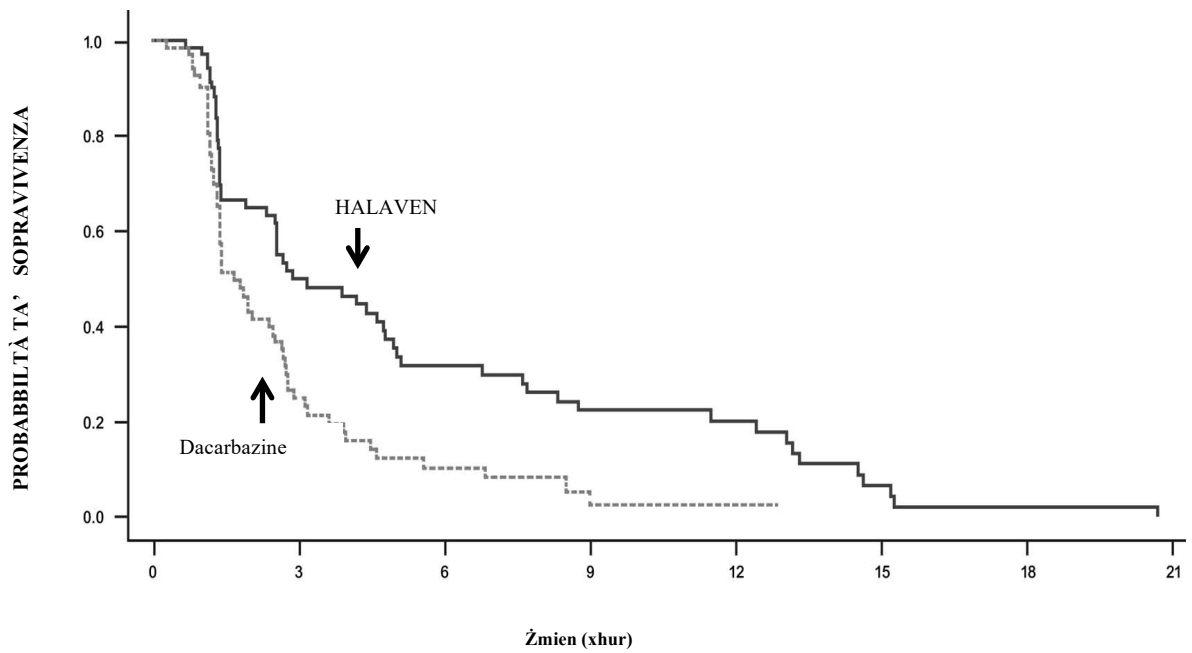
	Studju 309 Sottogrupp tal- Liposarkoma		Studju 309 Sottogrupp ta' Leiomijosarkoma		Studju 309 Popolazzjoni ITT	
	HALAVEN (n=71)	Dacarbazine (n=72)	HALAVEN (n=157)	Dacarbazine (n=152)	HALAVEN (n=228)	Dacarbazine (n=224)
Sopravivenza totali						
Numru ta' Avvenimenti	52	63	124	118	176	181
Medjan (xhur)	15.6	8.4	12.7	13.0	13.5	11.5
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.511 (0.346, 0.753)		0.927 (0.714, 1.203)		0.768 (0.618, 0.954)	
Valur p nominali	0.0006		0.5730		0.0169	
Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni						
Numru ta' Avvenimenti	57	59	140	129	197	188
Medjan xhur	2.9	1.7	2.2	2.6	2.6	2.6
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.521 (0.346, 0.784)		1.072 (0.835, 1.375)		0.877 (0.710, 1.085)	
Valur p nominali	0.0015		0.5848		0.2287	

Studju 309 - Sopravivenza Globali fis-Sottogrupp tal-Liposarkoma



	NUMRU TA' PAZJENTI F'RISKJU														
HALAVEN	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0	
Dacarbazine	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0	

Studju 309 – Sopravivenza Minghajr Progressjoni fis-Sottogrupp tal-Liposarkoma



	NUMRU TA' PAZJENTI F'RISKJU								
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0	
Dacarbazine	72	15	5	2	1	0	0	0	

Popolazzjoni pedjatrika

Kanċer tas-Sider

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini nehhiet l-obbligu li jiġu sottomessi r-riżultati tal-istudji b'eribulin fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika b'kanċer tas-sider (ara t-taqsimu 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Sarkoma tat-Tessut Artab

L-effikaċja ta' eribulin ġiet evalwata iżda ma ġietx stabbilita fi tliet studji open label:

Studju 113 kien studju ta' Fażi 1, open label u multiċentriku biex tinstab id-doża li evalwa eribulin f'pazjenti pedjatriki b'tumuri solidi u limfomi refrattarji jew rikorrenti, iżda mhux tumuri tas-CNS. Ġew irregistrati u ttrattati total ta' 22 pazjent pedjatriku (medda tal-età: 3 snin sa 17-il sena). Il-pazjenti ngħataw eribulin ġol-vini f'Jiem 1 u 8 ta' ċiklu ta' 21 jum fi tliet livelli differenti tad-doża (0.97, 1.23 u 1.58 mg/m²). Id-doża massima ttollerata (MTD, *maximum tolerated dose*)/id-doża rakkomandata f'Fażi 2 (RP2D, *recommended Phase 2 dose*) ta' eribulin ġiet iddeterminata bħala 1.23 mg/m² f'Jiem 1 u 8 ta' ċiklu ta' 21 jum.

Studju 223 kien studju ta' Fażi 2, open label u multiċentriku li evalwa s-sigurtà u l-attività preliminari ta' eribulin f'pazjenti pedjatriki b'rabdomiosarkoma (RMS), sarkoma tat-tessut artab li mhux rabdomiosarkoma (NRSTS, *non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma*) jew sarkoma ta' Ewing (EWS, *Ewing sarcoma*) refrattarji jew rikorrenti. Wiehed u għoxrin pazjent pedjatriku (medda tal-età: sentejn sa 17-il sena) ġew irregistrati u ttrattati b'eribulin b'doża ta' 1.23 mg/m² ġol-vini f'Jiem 1 u 8 ta' ċiklu ta' 21 Jum (1-RP2D minn Studju 113). L-ebda pazjent ma lahaq rispons parzjali (PR, *partial response*) jew rispons komplet (CR, *complete response*) ikkonfermat.

Studju 213 kien Studju ta' Fażi 1/2, open label u multiċentriku li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' eribulin flimkien ma' irinotecan hydrochloride f'pazjenti pedjatriki b'tumuri solidi u limfomi refrattarji/rikorrenti, iżda mhux tumuri tas-CNS (Fażi 1), u li evalwa l-effikaċja tat-ttrattament ikkombinat f'pazjenti pedjatriki b'RMS, NRSTS u EWS refrattarji/rikorrenti (Fażi 2). Ġew irregistrati u ttrattati total ta' 40 pazjent pedjatriku f'dan l-istudju. F'Fażi 1, ġew irregistrati u ttrattati 13-il pazjent pedjatriku (medda tal-età: 4 snin sa 17-il sena); l-RP2D ġiet iddeterminata bħala eribulin 1.23 mg/m² f'Jiem 1 u 8 ma' irinotecan hydrochloride 40 mg/m² f'Jiem 1 sa 5 ta' ċiklu ta' 21 jum. F'Fażi 2, ġew irregistrati u ttrattati bl-RP2D 27 pazjent pedjatriku (medda tal-età: 4 snin sa 17-il sena). Tliet pazjenti kellhom PR ikkonfermat (pazjent wiehed f'kull wiehed mill-koorti tal-istoloġija ta' RMS, NRSTS, u EWS). Ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) kienet ta' 11.1%.

Ma ġie osservat l-ebda sinjal tas-sigurtà ġdida fit-tliet studji pedjatriki (ara sezzjoni 4.8); madankollu, minhabba l-popolazzjonijiet żgħar tal-pazjenti ma setgħet tinsilet l-ebda konklużjoni soda.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Distribuzzjoni

Il-farmakokinetika ta' eribulin hi kkaratterizzata minn fażi ta' distribuzzjoni mgħaġġla segwita minn fażi mtawla ta' eliminazzjoni, b'medja ta' half-life terminali ta' madwar 40 siegħa. Għandu volum kbir ta' distribuzzjoni (medda ta' medji ta' 43 sa 114 l/m²).

Eribulin jehel b'mod dgħajjef mal-proteini tal-plażma. It-twaħħil ta' eribulin mal-proteini fil-plażma (100-1000 ng/ml) varja minn 49% sa 65% fil-plażma tal-bniedem.

Bijotrasformazzjoni

Eribulin mhux mibdul kien l-ispeċi maġġuri li kienet tiċċirkola fil-plażma wara l-għoti ta' ¹⁴C-eribulin lil pazjenti. Il-koncentrazzjonijiet tal-metaboliti rrapprezentaw <0.6% tal-kompost prinċipali, li jikkonferma li ma kien hemm l-ebda metaboliti umani maġġuri ta' eribulin.

Eliminazzjoni

Eribulin għandu tneħħija baxxa (medda ta' medji minn 1.16 sa 2.42 l/siegħa/m²). L-ebda akkumulazzjoni sinifikanti ta' eribulin ma kienet osservata fl-għoti ta' kull ġimgħa. Il-propjetajiet farmakokinetiċi ma jiddependux mid-doża jew miż-żmien fil-medda ta' doži ta' eribulin ta' 0.22 sa 3.53 mg/m².

Eribulin jiġi eliminat primarjament permezz ta' tneħħija biljari. Il-proteina tat-trasport involuta fit-tneħħija bħalissa mhijiex magħrufa. Studji *in vitro* ta' qabel l-użu kliniku jindikaw li eribulin jiġi ttrasportat minn Pgp. Madankollu, ġie muri illi f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti eribulin mhuwiex inibitur ta' Pgp *in vitro*. Barra minn hekk, *in vivo*, l-għoti fl-istess ħin ta' ketoconazole, inibitur ta' Pgp, ma għandu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' eribulin (AUC u C_{max}). Studji *in vitro* indikaw ukoll illi eribulin mhuwiex sottostrat għal OCT1.

Wara l-għoti ta' ¹⁴C-eribulin lil pazjenti, madwar 82% tal-doża giet eliminata fl-ippurgar u 9% fl-awrina, li jindika li tneħħija mill-kliewi mhijiex rotta sinifikanti tat-tneħħija ta' eribulin.

Eribulin mhux mibdul irrappreżenta l-bieċa l-kbira tar-radjuattività totali fl-ippurgar u fl-awrina.

Indeboliment tal-fwied

Studju evalwa l-farmakokinetika ta' eribulin f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Child-Pugh A; n=7) u moderat tal-fwied (Child-Pugh B; n=4) minhabba metastasi tal-fwied. Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (n=6), l-espożizzjoni għal eribulin żdiedet b'1.8 darbiet u 3 darbiet f'pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-fwied, rispettivament. L-għoti ta' HALAVEN f'doża ta' 0.97 mg/m² lil pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied u 0.62 mg/m² lil pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, irriżulta f'xi ftit espożizzjoni oġhla milli wara doża ta' 1.23 mg/m² lil pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. HALAVEN ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C). M'hemmx studju f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minhabba ċirrozi. Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ.

Indeboliment tal-kliewi

Żieda fl-esponiment għal eribulin deher f'xi pazjenti b'indeboliment moderat jew sever fil-funzjoni tal-kliewi, b'varjabilità għolja bejn l-individwi. Il-farmakokinetika ta' eribulin giet evalwata fi studju ta' Fazi 1 f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (Tneħħija tal-kreatinina: ≥ 80 ml/min; n=6), indeboliment moderat (30-50 ml/min; n=7) jew sever tal-kliewi (15-<30 ml/min; n=6). It-tneħħija tal-kreatinina giet stmata bil-formula ta' Cockcroft-Gault. Giet osservata AUC_(0-inf) oġhla b'1.5 darbiet aktar (90% CI: 0.9-2.5) mid-doża normalizzata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi. Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet dwar il-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-koncentrazzjonijiet ta' eribulin fil-plażma ngabru minn 83 pazjent pedjatriku (medda tal-età: sentejn sa 17-il sena), b'tumuri solidi u limfomi refrattarji/rikaduti u rikorrenti, li rċiew eribulin fi Studji 113, 213 u 223. Il-PK ta' eribulin fil-pazjenti pedjatriċi kienet kumparabbli ma' dik tal-pazjenti adulti b'STS u pazjenti b'tipi oħra ta' tumor. L-esponiment għal eribulin fil-pazjenti pedjatriċi kien simili għal dak fil-pazjenti adulti. L-għoti ta' irinotecan fl-istess ħin ma kellux effett fuq il-PK ta' eribulin f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi refrattarji/rikaduti u rikorrenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Eribulin ma kienx mutageniku *in vitro* fl-assaġġ tal-mutazzjoni reverse batterjali (test ta' Ames). Eribulin kien pożittiv fl-assaġġ tal-mutaġenesi tal-limfoma tal-ġrieden u kien klastoġeniku fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-firien *in vivo*.

Ma saru l-ebda studji dwar il-karċinogeneċità b'eribulin.

Ma sarx studju dwar il-fertilità b'eribulin, iżda bbażat fuq riżultati mhux kliniċi fi studji dwar doża ripetuta fejn it-tossiċità testikulari kienet osservata kemm fil-firien (ipoċellularità tal-epitelju seminiferuż b'ipospermja/aspermja) kif ukoll fil-klieb, il-fertilità fl-irġiel tista' tiġi kompromessa mill-kura b'eribulin. Studju dwar l-iżvilupp embrijufetali fil-firien ikkonferma t-tossiċità waqt l-iżvilupp u l-potenzjal teratoġeniku ta' eribulin. Firien tqal kienu kkurati b'eribulin mesilate ekwivalenti għal 0.009, 0.027, 0.088 u 0.133 mg/kg ta' eribulin f'jiem 8, 10 u 12 tat-tqala. Kienu osservati żieda fin-numru ta' assorbimenti mill-ġdid relatati mad-doża u tnaqqis fil-piż tal-feti f'doži ta' ≥ 0.088 mg/kg u żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet (assenza tax-xedaq t'isfel, ilsien, stonku u milsa) kienu rreġistrati f'doża ta' 0.133 mg/kg.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ethanol anhydrous
Ilma għall-injezzjonijiet
Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn, ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa

5 snin.

Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu

Mill-aspett mikrobijoloġiku il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C, ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u vverifikati.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' HALAVEN bħala soluzzjoni mhux dilwita f'siringa ntweriet għal mhux aktar minn 4 sigħat f'temperatura ta' 15-25 °C u dawl ambjentali jew għal mhux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' HALAVEN bħala soluzzjoni dilwita (0.018 mg/ml sa 0.18 mg/ml ta' eribulin f'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)) ntweriet għal mhux aktar minn 72 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħżin wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali miftuħ, ara t-taqsim 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjet tal-ħġieġ ta' tip I, ta' 5 ml, b'tapp tal-lastku tal-butyl, miksi bit-teflon, u b'over seal tal-aluminju flip-off, li jkun fih 2 mg ta' soluzzjoni.

Id-daqsijiet tal-pakkett huma kartuni ta' 1 jew 6 kunjetti.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni ohra

HALAVEN hu prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer, u, bħal ma jiġri b'komposti tossiċi oħrajn, għandu jkun hemm kawtela meta jiġi mmanigġjat. L-użu ta' ingwanti, goggles u lbies protettiv hu rakkomandat. Jekk is-soluzzjoni tmiss mal-ġilda, aħsel il-ġilda immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk il-mediċina tmiss mal-membrani mukużi, il-membrani għandhom jitlaħalhu tajjeb bl-ilma. HALAVEN għandu jiġi ppreparat u jinghata minn staff li jkun imħarreg kif suppost fl-immaniġġjar ta' sustanzi ċitotossiċi. Membri tal-istaff li jkunu tqal m'għandhomx imissu HALAVEN.

Bl-użu tat-teknika asettika, HALAVEN jista' jiġi dilwit sa 100 ml b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Wara l-ġhota, hu rakkomandat li l-linja ġol-vini titlaħlaħ b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex jiġi żgurat l-ġhota tad-doża shiħa. M'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn u m'għandux jiġi dilwit fi glucose 5% soluzzjoni għall-infuzjoni.

Jekk tuża *spike*biex tagħti l-prodott, irreferi għall-istruzzjonijiet mogħtija mill-manifattur tal-apparat. Il-kunjetti ta' HALAVEN għandhom tapp ta' 13 mm. L-apparat magħżul għandu jkun kompatibbli mat-tappijiet ta' kunjetti żgħar.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja
e-mail: medinfo_de@eisai.net

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/678/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Marzu, 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Novembru, 2015

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

Kartuna ta' barra Kunjett ta' 2 ml

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

HALAVEN 0.44 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni
Eribulin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 2 ml vial fih eribulin mesilate ekwivalenti għal 0.88 mg ta' eribulin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ethanol anhydrous, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid, sodium hydroxide
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1 kunjett ta' 2 ml
6 kunjetti ta' 2 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/678/001 1 kunjett
EU/1/11/678/002 6 kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Kunjett ta' 2 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

HALAVEN 0.44 mg/ml injezzjoni
Eribulin
i.v.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Fih 0.88 mg ta' eribulin f'2 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

HALAVEN 0.44 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni eribulin

Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu HALAVEN u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża HALAVEN
3. Kif għandek tuża HALAVEN
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen HALAVEN
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu HALAVEN u għalxiex jintuża

HALAVEN fih is-sustanza attiva eribulin u hu medicina kontra l-kanċer li jaħdem billi jwaqqaf it-tkabbir u l-firxa taċ-ċelluli tal-kanċer.

Jintuża fl-adulti għal kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew metastatiku (kanċer tas-sider li jkun infirex lil hemm mit-tumur oriġinali) meta mill-inqas terapija waħda oħra tkun giet ippruvata, iżda tkun tilfet l-effett tagħha.

Jintuża wkoll fl-adulti għal liposarkoma avvanzata jew metastatika (tip ta' kanċer li jiżviluppa mit-tessut tax-xaħam) meta terapija fil-passat tkun giet ippruvata imma tilfet l-effett tagħha.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża HALAVEN

Tużax HALAVEN:

- jekk inti allergiku għal eribulin mesilate jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imnizzla f'taqsima 6)
- jekk qed tredda'

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża HALAVEN

- jekk għandek problemi tal-fwied
- jekk għandek id-deni jew infezzjoni
- jekk ikollok sensazzjonijiet ta' tmewwit, tneimm jew tnggiż, sensitività fis-sens tal-mess, jew dgħufija fil-muskoli
- jekk għandek problemi tal-qalb

Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi jaffettwak, għid lit-tabib tiegħek, u dan għandu mnejn ikun jixtieq li jwaqqaf il-kura jew inaqas id-doża.

Tfal u adolexxenti

Taghtix din il-medicina lil tfal bejn l-età ta' 0 u 18-il sena għax ma taħdimx.

Medicini oħra u HALAVEN

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, dan l-aħħar hađt jew stajt hađt xi medicini oħra.

Tqala, treddiġh u fertilità

HALAVEN jista' jikkawża difetti serji tat-twelid u m'għandux jintuża jekk inti tqila hlief jekk hu maħsub li hu meħtieġ b'mod ċar u wara li tikkunsidra r-riskji kollha għalik innifsek u għat-tarbija. Jista' wkoll jikkawża problemi permanenti fil-fertilità fil-futur fl-irġiel jekk jeħduh, u dawn għandhom jiddiskutu dan mat-tabib tagħhom qabel jibdeu il-kura. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u sa 3 xhur wara l-kura b'HALAVEN.

HALAVEN ma jridx jintuża waqt it-treddiġh minhabba l-possibbiltà ta' riskju lit-tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

HALAVEN jista' jikkawża effetti sekondarji bħal għeja (komuni ħafna) u sturdament (komuni). M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok għajjen jew stordut.

HALAVEN fih ethanol (alkoħol)

Din il-medicina fiha ammonti żgħar ta' ethanol (alkoħol), anqas minn 100 mg f'kunjett.

3. Kif għandek tuża HALAVEN

HALAVEN ser jingħatalek minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat bħala injezzjoni ġo vina, fuq perijodu ta' 2 sa 5 minuti. Id-doża li ser tirċievi hi bbażata fuq l-erja tas-superfiċje ta' ġismek (espressa f'metri kwadri, jew m²) li tiġi kkalkulata mit-tul u mill-piż tiegħek. Id-doża tas-soltu ta' HALAVEN hi ta' 1.23 mg/m², iżda din tista' tiġi aġġustata mit-tabib tiegħek ibbażat fuq ir-riżultati tat-testijiet tad-demem tiegħek jew fatturi oħrajn. Biex jiġi żgurat li tingħata d-doża sħiħa ta' HALAVEN, hu rakkomandat li soluzzjoni salina tiġi injettata ġol-vina wara li jingħata HALAVEN.

Kemm il-darba ser tingħata HALAVEN?

HALAVEN normalment jingħata f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. It-tabib tiegħek ser jistabbilixxi kemm ċikli ta' kura għandek tirċievi. Skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demem tiegħek, it-tabib jista' jkollu bżonn jittardja l-għoti tal-medicina sakemm it-testijiet tad-demem jerggħu lura għan-normal. It-tabib jista' wkoll jiddeċiedi li jnaqqas id-doża li tingħata.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi serji, tiħux HALAVEN aktar u fittex attenzjoni medika immedjament:

- Deni, b'taħbit mgħaġġel tal-qalb, tehid ta' nifs mgħaġġel u mhux fil-fond, ġilda kiesha, pallida, imdelka jew bid-dbarar u/jew konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni msejja sepsis – reazzjoni severa u serja għal infezzjoni. Is-sepsis mhijiex komuni (tista' taffettwa minn 1 sa 100 persuna) u tista' tkun ta' theddida għall-ħajja u tista' tirriżulta f'mewt.

- Kwalunkwe diffikultà biex tiehu n-nifs, jew nefha fil-wiċċ, ħalq, ilsien jew grizmejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika mhux komuni (tista' taffettwa minn 1 sa 100 persuna).
- Raxxijiet serji tal-ġilda b'infafet fil-ġilda, tal-ħalq, tal-ghajnejn u tal-partijiet ġenitali. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni msejha sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi epidermali tossika. Il-frekwenza ta' din il-kundizzjoni mhijiex magħrufa, iżda tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.

Effetti sekondarji oħrajn:

L-effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni) huma:

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demem jew ta' ċelluli ħomor tad-demem
- Għeja jew dgħufija
- Nawseja, rimettar, stitikezza, dijareja
- Sensazzjonijiet ta' tmewwit, tmemnim jew tingiż
- Deni
- Nuqqas t'aptit, tnaqqis fil-piż
- Diffikultà biex tiehu n-nifs, sogħla
- Uġiġħ fil-ġogi, muskoli u fid-dahar
- Uġiġħ ta' ras
- Telf ta' xagħar

L-effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni) huma:

- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (li jista' jirriżulta fi tbenġil jew id-demem idum aktar biex jieqaf ħiereġ)
- Infezzjoni b'deni, pnemmonja, tertir ta' bard
- Rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, fwawar
- Mejt, sturdament
- Żieda fil-produzzjoni ta' dmugħ, konguntivite (ħmura u dulur tal-wiċċ tal-ghajnejn), tinfaraġ
- Deidratazzjoni, ħalq xott, ponot minħabba infezzjoni virali, tbajja' bojod fil-ħalq, indigestjoni, ħruq ta' stonku, uġiġħ ta' żaqq jew nefha
- Nefha tat-tessut artab, uġiġħ (b'mod partikulari uġiġħ fis-sider, fid-dahar u wġiġħ fl-għadam), spażmi jew dgħufija fil-muskoli
- Infezzjonijiet fil-ħalq, respiratorji u fl-apparat urinarju, uġiġħ meta tagħmel l-awrina
- Uġiġħ fil-grizmejn, imnieħer bl-uġiġħ jew inixxi, sintomi bħal tal-influenza, uġiġħ fil-gerżuma
- Anormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, tibdil fil-livell ta' zokkor, bilirubina, phosphates, potassium, magnesium jew kalċju fid-demem
- Ma tkunx kapaci torqod, dipressjoni, tibdil fis-sens tat-togħma
- Raxx, ħakk, problemi fid-dwiefer, ġilda xotta jew ħamra
- Għaraq eċċessiv (li jinkludi għaraq matul il-lejl)
- Tisfir fil-widnejn
- Emboli tad-demem fil-pulmun
- Ħruq ta' Sant'Antnin
- Nefha tal-ġilda u tmewwit tal-idejn u tas-saqajn

L-effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna) huma:

- Tagħqid ta' demem
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat mhux normali (epatotossicità)
- Insuffiċjenza tal-kliewi, demm jew proteina fl-awrina
- Infjammazzjoni mifruxa tal-pulmun li tista' twassal għal ċikatriċi
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Ulċeri tal-ħalq

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna) huma:

Disturb serju tat-tagħqid tad-demm li jirriżulta fil-formazzjoni mifruxa ta' demm li jagħqad fil-vini u hruġ ta' demm intern

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen HALAVEN

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Jekk HALAVEN jiġi dilwit għall-infużjoni, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, is-soluzzjoni dilwita għandha tinhażen f'temperatura ta' 2-8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa.

Jekk HALAVEN bhala soluzzjoni mhux dilwita gie ttrasferit go siringa, għandu jinhażen f'temperatura ta' 15-25 °C u dawl ambjentali għal mhux aktar minn 4 sigħat, jew f'temperatura ta' 2-8 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih HALAVEN

- Is-sustanza attiva hi eribulin. Kull kunjett ta' 2 ml vial fih eribulin mesilate ekwivalenti għal 0.88 mg ta' eribulin.
- L-ingredjenti l-oħra huma ethanol u ilma għal injezzjonijiet, b'hydrochloric acid u sodium hydroxide li possibbilment ikunu preżenti f'ammonti żgħar hafna.

Id-dehra ta' HALAVEN u l-kontenut tal-pakkett

HALAVEN hu soluzzjoni għall-injezzjoni akweja ċara u bla kulur ipprovduta f'kunjetti tal-ħġieġ li jkun fihom 2 ml ta' soluzzjoni. Kull pakkett fih jew 1 jew 6 kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja
e-mail: medinfo_de@eisai.net

Manifattur

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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)

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 Farmacêutica, 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

Ísland

Eisai AB

Sími: + 46 (0)8 501 01 600

(Svíþjóð)

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

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel.: + 420 242 485 839

(Česká republika)

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)

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>