

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HALAVEN 0,44 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL contiene eribulina mesilato equivalente a 0,44 mg di eribulina.

Ogni flaconcino da 2 mL contiene eribulina mesilato equivalente a 0,88 mg di eribulina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione acquosa limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

HALAVEN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata (vedere paragrafo 5.1). La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, in contesto adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti.

HALAVEN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con liposarcoma inoperabile, sottoposti a precedente terapia contenente antracicline (eccetto se non idonei) per malattia avanzata o metastatica (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

HALAVEN deve essere esclusivamente prescritto da un medico qualificato, esperto nel corretto uso di terapie antitumorali. Deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario adeguatamente qualificato.

Posologia

La dose raccomandata di eribulina come soluzione pronta per l'uso è 1,23 mg/m², da somministrare per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti, i giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni.

Nota:

Nell'UE la dose raccomandata si riferisce alla base del principio attivo (eribulina). Il calcolo della dose individuale da somministrare al paziente deve basarsi sul dosaggio della soluzione pronta per l'uso, che contiene 0,44 mg/mL di eribulina, e sulla dose raccomandata di 1,23 mg/m². Anche le raccomandazioni per la riduzione della dose di seguito indicate sono riportate come dose di eribulina da somministrare sulla base del dosaggio della soluzione pronta per l'uso.

Negli studi registrativi, nelle relative pubblicazioni e in alcuni altri paesi, ad es. negli Stati Uniti e in Svizzera, la dose raccomandata si basa sulla forma salificata (eribulina mesilato).

I pazienti possono manifestare nausea o vomito. Deve essere considerata la profilassi antiemetica, comprendente corticosteroidi.

Rinvio della somministrazione della dose durante la terapia

La somministrazione di HALAVEN deve essere rinviata il giorno 1 o il giorno 8 per uno qualsiasi dei motivi seguenti:

- Conta assoluta dei neutrofili (ANC) $< 1 \times 10^9/L$
- Conta piastrinica $< 75 \times 10^9/L$
- Tossicità non ematologiche di grado 3 o 4.

Riduzione della dose durante la terapia

Le raccomandazioni per la riduzione della dose in caso di ripetizione del trattamento sono riportate nella tabella seguente.

Raccomandazioni per la riduzione della dose

Reazione avversa dopo la precedente somministrazione di HALAVEN	Dose raccomandata di eribulina
Ematologica:	
ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ di durata superiore a 7 giorni	
Neutropenia con ANC $< 1 \times 10^9/L$ complicata da febbre o infezione	
Trombocitopenia con conta piastrinica $< 25 \times 10^9/L$	
Trombocitopenia con conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$ complicata da emorragia o richiedente trasfusione ematica o piastrinica	0,97 mg/m ²
Non ematologica:	
Qualsiasi evento di grado 3 o 4 nel ciclo precedente	
Ricomparsa di qualsiasi reazione avversa ematologica o non ematologica come sopra specificato	
Nonostante la riduzione a 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Nonostante la riduzione a 0,62 mg/m ²	Considerare l'interruzione

La dose di eribulina non deve essere nuovamente aumentata una volta effettuata la riduzione.

Pazienti con compromissione epatica

Compromissione della funzione epatica dovuta a metastasi

In pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh A), la dose raccomandata di eribulina è 0,97 mg/m², somministrata per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti i giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni. La dose raccomandata di eribulina in pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh B) è 0,62 mg/m², somministrata per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti i giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni. La compromissione epatica severa (Child-Pugh C) non è stata studiata, ma si prevede la necessità di una più marcata riduzione della dose se l'eribulina deve essere utilizzata in tali pazienti.

Compromissione della funzione epatica dovuta a cirrosi

Questo gruppo di pazienti non è stato studiato. Le dosi sopra citate possono essere utilizzate in caso di lieve e moderata compromissione, ma si consiglia un attento monitoraggio poiché può essere necessario aggiustare nuovamente la dose.

Pazienti con compromissione renale

Alcuni pazienti con moderata o severa compromissione renale (clearance della creatinina $< 50 \text{ mL/min}$) possono avere un'aumentata esposizione a eribulina e necessitare di una riduzione della dose. Per tutti i pazienti con compromissione renale si consiglia prudenza e un attento monitoraggio per la sicurezza (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non sono raccomandati aggiustamenti specifici della dose in base all'età del paziente (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di HALAVEN nei bambini e adolescenti per l'indicazione del cancro della mammella.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di HALAVEN nella popolazione pediatrica per l'indicazione del sarcoma dei tessuti molli (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

HALAVEN è per uso endovenoso. La dose può essere diluita in una quantità massima di 100 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Non deve essere diluita in soluzione per infusione di glucosio al 5%. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Prima della somministrazione deve essere assicurato un buon accesso venoso periferico, o catetere venoso centrale pervio. Non esiste alcuna evidenza di proprietà vescicanti o irritanti da parte di eribulina mesilato. In caso di stravaso, il trattamento deve essere sintomatico. Per informazioni inerenti alla manipolazione di medicinali citotossici, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ematologia

La mielosoppressione è dose-dipendente e si manifesta principalmente sotto forma di neutropenia (vedere paragrafo 4.8). Il monitoraggio dell'emocromo completo deve essere eseguito in tutti i pazienti prima di somministrare ogni dose di eribulina. Il trattamento con eribulina deve essere iniziato solo in pazienti con valori di ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e piastrine $> 100 \times 10^9/L$.

Neutropenia febbre si è verificata in < 5% dei pazienti trattati con eribulina. I pazienti che manifestano neutropenia febbre, neutropenia severa o trombocitopenia devono essere trattati secondo le raccomandazioni indicate al paragrafo 4.2.

I pazienti con alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 3 volte il limite superiore della norma (ULN) hanno evidenziato un'incidenza più elevata di neutropenia di grado 4 e neutropenia febbre. Sebbene i dati siano limitati le pazienti con bilirubina > 1,5 volte l'ULN hanno evidenziato un'incidenza più elevata di neutropenia di grado 4 e neutropenia febbre.

Sono stati segnalati casi fatali di neutropenia febbre, sepsi neutropenica, sepsi e shock settico.

La neutropenia severa può essere trattata con l'uso di fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) o equivalente, a discrezione del medico, in conformità alle linee guida pertinenti (vedere paragrafo 5.1).

Neuropatia periferica

I pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per rilevare segni di neuropatia motoria e sensoriale periferica. Lo sviluppo di neurotoxicità periferica severa richiede il rinvio della somministrazione o la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi clinici, i pazienti con neuropatia preesistente di grado superiore a 2 sono stati esclusi. Tuttavia, i pazienti con neuropatia preesistente di grado 1 o 2 non hanno avuto una probabilità maggiore di sviluppare nuovi sintomi o un aggravamento degli stessi, rispetto ai pazienti entrati nello studio senza tale condizione clinica.

Prolungamento dell'intervallo QT

In uno studio non controllato in aperto sull'ECG condotto su 26 pazienti, il giorno 8 è stato osservato un prolungamento del QT, indipendente dalla concentrazione di eribulina, mentre non è stato osservato un prolungamento del QT il giorno 1. Il monitoraggio ECG è raccomandato se la terapia viene iniziata su pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, con bradiaritmie o in trattamento concomitante con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, compresi gli antiaritmici di classe Ia e III e con anomalie elettrolitiche. L'ipokaliemia, l'ipocalcemia e l'ipomagnesemia devono essere corrette prima di cominciare la terapia con HALAVEN e questi elettroliti devono essere monitorati periodicamente durante la terapia. Eribulina deve essere evitata in pazienti con sindrome congenita del QT lungo.

Eccipienti

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol) inferiori a 100 mg per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'eribulina viene eliminata principalmente (fino al 70%) per escrezione biliare. Non è nota la proteina di trasporto coinvolta in questo processo. Eribulina non è un substrato dei trasportatori della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), di anioni organici (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), delle proteine associate alla resistenza multifarmaco (MRP2, MRP4) e della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP).

Non sono attese interazioni farmaco-farmaco con gli inibitori e gli induttori del CYP3A4. L'esposizione all'eribulina (AUC e C_{max}) non è stata influenzata da ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4 e della P-glicoproteina (Pgp), e da rifampicina, un induttore del CYP3A4.

Effetti dell'eribulina sulla farmacocinetica di altri medicinali

I dati *in vitro* indicano che l'eribulina è un lieve inibitore dell'importante enzima di metabolizzazione dei farmaci CYP3A4. Non sono disponibili dati *in vivo*. Si raccomandano cautela e il monitoraggio degli eventi avversi in caso di uso concomitante di sostanze che hanno una finestra terapeutica ristretta e che sono eliminate principalmente attraverso il metabolismo mediato dal CYP3A4 (ad es. alfentanil, ciclosporina, ergotamina, fentanil, pimozide, chinidina, siroliimus, tacrolimus).

L'eribulina non inibisce gli enzimi del CYP CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 alle concentrazioni cliniche pertinenti.

Alle concentrazioni cliniche pertinenti, eribulina non ha inibito l'attività mediata dai trasportatori di BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 e OATP1B3.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di eribulina in donne in gravidanza non esistono. L'eribulina è embriotossica, fetotossica e teratogena nel ratto. HALAVEN non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità e dopo un'attenta considerazione delle esigenze della madre e del rischio per il feto.

Le donne in età fertile devono essere avvise di evitare di iniziare una gravidanza mentre seguono il trattamento con HALAVEN e devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con HALAVEN e per 7 mesi dopo il trattamento.

Gli uomini con partner in età fertile devono essere avvisati di non procreare mentre ricevono HALAVEN e devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con HALAVEN e per 4 mesi dopo il trattamento.

Allattamento

Non è noto se eribulina/metaboliti siano escreti nel latte materno umano o di animali. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso, pertanto HALAVEN non deve essere utilizzato durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Tossicità testicolare è stata osservata nel ratto e nel cane (vedere paragrafo 5.3). I pazienti di sesso maschile devono chiedere consulenza sulla conservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con HALAVEN.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

HALAVEN può causare reazioni avverse, come stanchezza e capogiro, che possono alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari se avvertono stanchezza o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate in riferimento ad Halaven sono mielosoppressione, che si manifesta con neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia con infezioni associate. È stata segnalata anche neuropatia periferica di nuova insorgenza o aggravamento della neuropatia periferica preesistente. Tra gli effetti indesiderati segnalati figurano tossicità gastrointestinale, che si manifestano con anoressia, nausea, vomito, diarrea, costipazione e stomatite. Altri effetti indesiderati comprendono affaticamento, alopecia, aumento degli enzimi epatici, sepsi e fibromialgia.

Tabella delle reazioni avverse

Se non diversamente indicato, la tabella seguente mostra i tassi di incidenza di reazioni avverse osservate in pazienti con cancro della mammella e sarcoma dei tessuti molli che hanno ricevuto la dose raccomandata negli studi di Fase 2 e di Fase 3.

Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) e molto raro ($< 1/10\ 000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di frequenza.

Laddove si sono verificate reazioni di grado 3 o 4, vengono indicate la frequenza effettiva totale e la frequenza delle reazioni di grado 3 o 4.

Classificazione per sistemi e organi		Reazioni avverse – tutti i gradi		
	Molto comune (Frequenza %)	Comune (Frequenza %)	Non comune (Frequenza %)	Raro o non nota
Infezioni ed infestazioni		Infezioni del tratto urinario (8,5%) (G3/4: 0,7%) Polmonite (1,6%) (G3/4: 1,0%) Candidosi orale Herpes orale Infezione delle vie respiratorie superiori Rinofaringite Rinite Herpes zoster	Sepsi (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Sepsi neutropenica (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Shock settico (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (53,6%) (G3/4: 46,0%) Leucopenia (27,9%) (G3/4: 17,0%) Anemia (21,8%) (G3/4: 3,0%)	Linfopenia (5,7%) (G3/4: 2,1%) Neutropenia febbrale (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Trombocitopenia (4,2%) (G3/4: 0,7%)		*Coagulazione intravascolare disseminata ^b
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^d	Ipokaliemia (6,8%) (G3/4: 2,0%) Ipomagnesiemia (2,8%) (G3/4: 0,3%) Disidratazione (2,8%) (G3/4: 0,5%) ^d Iperglicemia Ipofosfatemia Ipocalcemia		
Disturbi psichiatrici		Insonnia Depressione		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica ^c (35,9%) (G3/4: 7,3%) Cefalea (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Disgeusia Capogiro (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^d Ipoestesia Letargia Neurotossicità		
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^d Congiuntivite		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini Tinnitus		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie vascolari		Vampate di calore Embolia polmonare (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Trombosi venosa profonda	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a Tosse (15,0%) (G3/4: 0,5%) ^d	Dolore orofaringeo Epistassi Rinorrea	Malattia polmonare interstiziale (0,2%) (G3/4: 0,1%)	

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse – tutti i gradi			
	Molto comune (Frequenza %)	Comune (Frequenza %)	Non comune (Frequenza %)	Raro o non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^d Stipsi (22,3%) (G3/4: 0,7%) ^d Diarrea (18,7%) (G3/4: 0,8%) Vomito (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Dolore addominale Stomatite (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^d Bocca secca Dispepsia (6,5%) (G3/4: 0,3%) ^d Malattia da reflusso gastroesofageo Distensione addominale	Ulcerazione della bocca Pancreatite	
Patologie epatobiliari		Aumento dell'aspartato aminotransferasi (7,7%) (G3/4: 1,4%) ^d Aumento dell'alanina aminotransferasi (7,6%) (G3/4: 1,9%) ^d Aumento della gamma glutamiltransferasi (1,7%) (G3/4: 0,9%) ^d Iperbilirubinemia (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Epatotossicità (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Rash (4,9%) (G3/4: 0,1%) Prurito (3,9%) (G3/4: 0,1%) ^d Alterazioni delle unghie Iperidrosi notturna Cute secca Eritema Iperidrosi Eritrodisestesia palmo-plantare (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^d	Angioedema	**Sindrome di Stevens-Johnson/ necrolisi epidermica tossica ^b
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia e mialgia (20,4%) (G3/4: 1,0%) Lombalgia (12,8%) (G3/4: 1,5%) Dolore alle estremità (10,0%) (G3/4: 0,7%) ^d	Dolore osseo (6,7%) (G3/4: 1,2%) Spasmi muscolari (5,3%) (G3/4: 0,1%) ^d Dolore muscoloscheletrico Dolore muscoloscheletrico al torace Debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie		Disuria	Ematuria Proteinuria Insufficienza renale	

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse – tutti i gradi			
	Molto comune (Frequenza %)	Comune (Frequenza %)	Non comune (Frequenza %)	Raro o non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento/astenia (53,2%) (G3/4: 7,7%) Febbre (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Infiammazione delle mucose (6,4%) (G3/4: 0,9%) ^d Edema periferico Dolore Brividi Dolore toracico Malattia simil-influenzale		
Esami diagnostici	Calo ponderale (11,4%) (G3/4: 0,4%) ^d			

^a Comprende eventi di grado 5

^b Da segnalazione spontanea

^c Comprende i termini preferiti (*preferred terms*) di neuropatia periferica, neuropatia motoria periferica, polineuropatia, parestesia, neuropatia sensoriale periferica, neuropatia sensomotoria periferica e polineuropatia demielinizzante

^d Nessun evento di grado 4

* Raro

** Frequenza non nota

Nel complesso, il profilo di sicurezza nelle popolazioni di pazienti con cancro della mammella e sarcoma dei tessuti molli è risultato simile.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neutropenia

La neutropenia osservata è stata reversibile e non cumulativa; il tempo medio al nadir è stato di 13 giorni, mentre il tempo medio al recupero da neutropenia severa ($< 0,5 \times 10^9/L$) è stato di 8 giorni. Una conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$ di durata superiore a 7 giorni si è verificata nel 13% dei pazienti con cancro della mammella trattati con eribulina nello studio EMBRACE.

Neutropenia è stata segnalata come evento avverso insorto durante il trattamento (TEAE) in 151/404 pazienti (37,4% per tutti i gradi) nella popolazione con sarcoma, rispetto a 902/1559 (57,9% per tutti i gradi) nella popolazione con cancro della mammella. Le frequenze di TEAE e anomalie di laboratorio relative ai neutrofili combinati raggruppati sono state rispettivamente 307/404 (76,0%) e 1314/1559 (84,3%). La durata mediana del trattamento è stata di 12,0 settimane per i pazienti con sarcoma e di 15,9 settimane per i pazienti con cancro della mammella.

Sono stati segnalati casi fatali di neutropenia febbrale, sepsi neutropenica, sepsi e shock settico. Su 1963 pazienti con carcinoma mammario e sarcoma dei tessuti molli trattati con eribulina alla dose raccomandata negli studi clinici, vi è stato un evento fatale rispettivamente di sepsi neutropenica (0,1%) e di neutropenia febbrale (0,1%). Inoltre, vi sono stati 3 eventi fatali di sepsi (0,2%) e uno di shock settico (0,1%).

La neutropenia severa può essere trattata con l'uso di G-CSF o equivalente, a discrezione del medico, in conformità alle linee guida pertinenti. Il 18% e il 13% dei pazienti trattati con eribulina hanno ricevuto G-CSF nei due studi di fase 3 nel cancro della mammella (rispettivamente Studi 305 e 301). Nello studio di fase 3 nel sarcoma (Studio 309), il 26% dei pazienti trattati con eribulina ha ricevuto G-CSF.

La neutropenia ha comportato l'interruzione del trattamento in < 1% dei pazienti in terapia con eribulina.

Coagulazione intravascolare disseminata

Sono stati segnalati casi di coagulazione intravascolare disseminata, generalmente in associazione a neutropenia e/o sepsi.

Neuropatia periferica

Nei 1559 pazienti con cancro della mammella, la reazione avversa più comune, che ha comportato l'interruzione del trattamento con eribulina, è stata la neuropatia periferica (3,4%). Il tempo mediano alla neuropatia periferica di grado 2 è stato di 12,6 settimane (dopo 4 cicli). Dei 404 pazienti con sarcoma, 2 hanno interrotto il trattamento con eribulina a causa di neuropatia periferica. Il tempo mediano alla neuropatia periferica di grado 2 è stato di 18,4 settimane.

Lo sviluppo di neuropatia periferica di grado 3 o 4 si è verificato nel 7,4% dei pazienti con cancro della mammella e nel 3,5% dei pazienti con sarcoma. Negli studi clinici, i pazienti con neuropatia preesistente hanno avuto la stessa probabilità di sviluppare nuovi sintomi o un aggravamento degli stessi, rispetto a quelli entrati nello studio senza tale condizione clinica.

Nei pazienti affetti da cancro della mammella con neuropatia periferica preesistente di grado 1 o 2, la frequenza di neuropatia periferica di grado 3 emergente dal trattamento è stata del 14%.

Epatotossicità

In alcuni pazienti con enzimi epatici nella norma/anomali prima del trattamento con eribulina, è stato segnalato un aumento dei livelli di enzimi epatici con l'inizio del trattamento con eribulina. Tali innalzamenti sembrano essersi verificati ai primi stadi del trattamento con eribulina, nel ciclo 1-2, per la maggior parte di questi pazienti e, sebbene ritenuto probabilmente un fenomeno di adattamento del fegato al trattamento con eribulina e non un segno di tossicità epatica significativa nella maggior parte dei pazienti, è stata segnalata anche epatotossicità.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Tra 1559 pazienti con cancro della mammella trattati con la dose raccomandata di eribulina, 283 pazienti (18,2%) avevano ≥ 65 anni di età. Nella popolazione di 404 pazienti con sarcoma, 90 pazienti (22,3%) trattati con eribulina avevano un'età ≥ 65 anni. Il profilo di sicurezza di eribulina in pazienti anziani (≥ 65 anni di età) è risultato simile a quello dei pazienti < 65 anni di età, eccetto per astenia/affaticamento, che ha evidenziato la tendenza ad aumentare con l'età. Non sono raccomandati aggiustamenti della dose per la popolazione anziana.

Pazienti con compromissione epatica

I pazienti con ALT o AST > 3 volte l'ULN hanno evidenziato un'incidenza più elevata di neutropenia di grado 4 e neutropenia febbrale. Sebbene i dati siano limitati, i pazienti con bilirubina $> 1,5$ volte l'ULN hanno anche un'incidenza più elevata di neutropenia di grado 4 e neutropenia febbrale (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti tre studi in aperto, Studi 113, 213 e 223, su pazienti pediatrici con tumori solidi e linfomi, refrattari o ricorrenti, ad esclusione dei tumori del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza di eribulina in monoterapia è stata valutata in 43 pazienti pediatrici che hanno ricevuto fino a 1,58 mg/m² i giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni (Studi 113 e 223). La sicurezza di eribulina in associazione con irinotecan è stata altresì valutata in 40 pazienti pediatrici che hanno ricevuto 1,23 mg/m² di eribulina i giorni 1 e 8, e 20 o 40 mg/m² di irinotecan dal giorno 1 al giorno 5 di un ciclo di 21 giorni oppure 100 o 125 mg/m² i giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni (Studio 213).

Nello Studio 113 (Fase 1), le reazioni avverse da farmaco segnalate più frequentemente sono state: conta dei leucociti diminuita, conta linfocitaria diminuita, anemia e conta dei neutrofili diminuita.

Nello Studio 213 (Fase 1/2), le reazioni avverse da farmaco segnalate più frequentemente sono state neutropenia (Fase 1), diarrea e conta dei neutrofili diminuita (Fase 2).

Nello Studio 223 (Fase 2), le reazioni avverse da farmaco segnalate più frequentemente sono state conta dei neutrofili diminuita, anemia e conta dei leucociti diminuita.

Il profilo di sicurezza di eribulina in monoterapia o in associazione con irinotecan cloridrato in questa popolazione pediatrica era coerente con il profilo di sicurezza noto di entrambi i farmaci studiati nella popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In un caso di sovradosaggio, il paziente aveva inavvertitamente ricevuto 7,6 mg di eribulina (circa 4 volte la dose prevista) e aveva successivamente sviluppato una reazione di ipersensibilità (grado 3) il giorno 3 e neutropenia (grado 3) il giorno 7. Entrambe le reazioni avverse si sono risolte con una terapia di supporto.

Non esiste un antidoto noto per il sovradosaggio con eribulina. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione. Il trattamento del sovradosaggio deve prevedere interventi medici di supporto, per trattare le manifestazioni cliniche che si presentano.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX41

Eribulina mesilato è un inibitore della dinamica dei microtubuli, appartenente alla classe di agenti antineoplastici delle alicondrine. È un analogo sintetico strutturalmente semplificato dell'alicondrina B, un prodotto naturale isolato dalla spugna marina *Halichondria okadai*.

L'eribulina inibisce la fase di accrescimento dei microtubuli, senza influire sulla fase di accorciamento, e sequestra la tubulina in aggregati non produttivi. L'eribulina esplica i suoi effetti tramite un meccanismo antimitotico basato sulla tubulina, che porta al blocco del ciclo cellulare in G₂/M, all'alterazione dei fusi mitotici e, infine, alla morte apoptotica delle cellule dopo blocco mitotico prolungato e irreversibile.

Efficacia clinica

Cancro della mammella

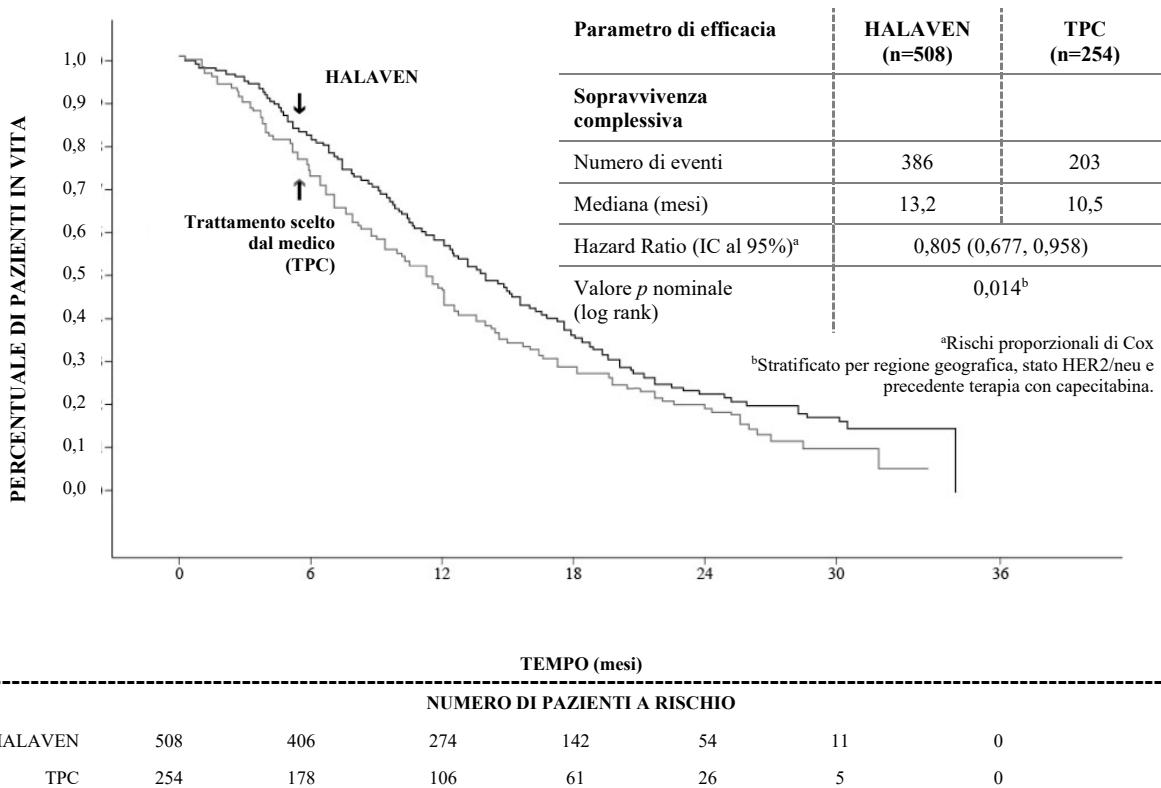
L'efficacia di HALAVEN nel cancro della mammella è supportata principalmente da due studi comparativi di Fase 3 randomizzati.

I 762 pazienti nello studio cardine di fase 3 EMBRACE (Studio 305) presentavano cancro della mammella metastatico o localmente ricorrente ed erano stati sottoposti in precedenza ad almeno due e fino a un massimo di cinque regimi di chemioterapia, comprendenti un'antraciclina e un taxano (se non controindicato). I pazienti dovevano avere registrato una progressione della malattia entro 6 mesi dall'ultimo regime chemioterapico. Lo stato HER2 dei pazienti era: 16,1% positivo, 74,2% negativo e 9,7% non noto, mentre il 18,9% dei pazienti era triplo-negativo. Sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al trattamento con HALAVEN, oppure al trattamento scelto dal medico (TPC), composto per il 97% da chemioterapia (26% vinorelbina, 18% gemcitabina, 18% capecitabina, 16% taxano, 9% antraciclina, 10% altra chemioterapia) o per il 3% da terapia ormonale.

Lo studio ha soddisfatto il suo endpoint primario, con un risultato di sopravvivenza complessiva (OS) migliore in misura statisticamente significativa nel gruppo eribulina rispetto al gruppo TPC, al 55% degli eventi.

Questo risultato è stato confermato con un'analisi aggiornata della sopravvivenza complessiva, eseguita al 77% degli eventi.

Studio 305 - Sopravvivenza complessiva aggiornata (popolazione ITT)



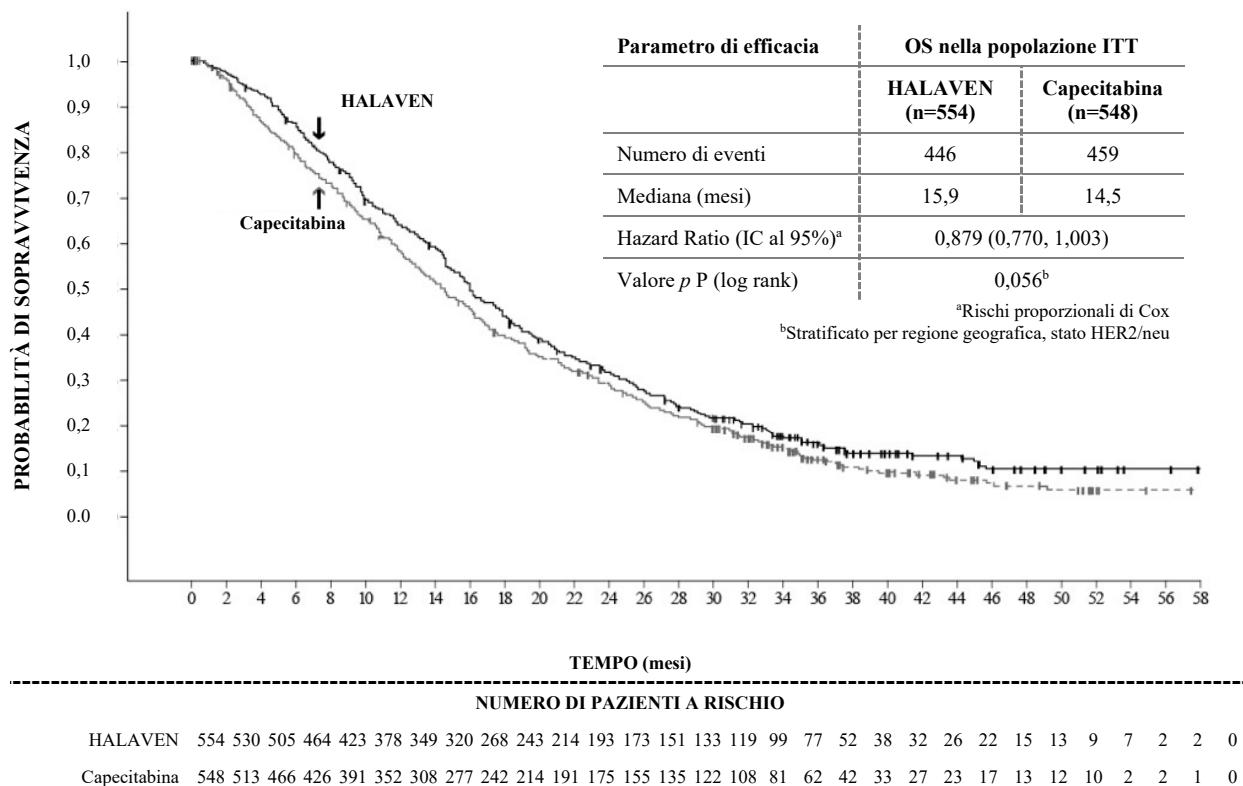
Secondo una revisione indipendente, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 3,7 mesi per eribulina, rispetto a 2,2 mesi per il braccio TPC (HR 0,865, IC al 95%: 0,714, 1,048, $p=0,137$). In pazienti valutabili per la risposta, il tasso di risposta obiettiva secondo i criteri RECIST è stato del 12,2% (IC al 95%: 9,4%, 15,5%) secondo revisione indipendente per il braccio eribulina, rispetto al 4,7% (IC al 95%: 2,3%, 8,4%) per il braccio TPC.

L'effetto positivo sulla sopravvivenza complessiva (OS) è stato osservato nei gruppi di pazienti sia refrattari ai taxani che non refrattari. Nell'aggiornamento sulla OS, l'HR per eribulina rispetto a TPC era 0,90 (IC al 95%: 0,71, 1,14) a favore di eribulina per i pazienti refrattari ai taxani e 0,73 (IC al 95%: 0,56, 0,96) per i pazienti non refrattari ai taxani.

L'effetto positivo sulla OS era stato osservato sia nei gruppi di pazienti mai sottoposti a trattamento con capecitabina che in quelli pre-trattati con capecitabina. L'analisi della OS aggiornata ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per il gruppo eribulina rispetto al TPC, sia nei pazienti pre-trattati con capecitabina, con un HR di 0,787 (IC al 95%: 0,645, 0,961), che nei pazienti mai sottoposti a trattamento con capecitabina, con un corrispondente HR di 0,865 (IC al 95%: 0,606, 1,233).

Il secondo studio di Fase 3, condotto nel cancro della mammella metastatico in uno stadio di trattamento precedente, lo Studio 301, era uno studio in aperto, randomizzato, in pazienti (n=1102) con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, per esaminare l'efficacia di HALAVEN in monoterapia, rispetto alla capecitabina in monoterapia, in termini di OS e di PFS come endpoint co-primario. I pazienti erano stati sottoposti in precedenza a un massimo di tre regimi chemioterapici, comprendenti sia un'antraciclina che un taxano, e a un massimo di due per malattia avanzata, con una percentuale di pazienti sottoposti a 0, 1 o 2 precedenti trattamenti chemioterapici per cancro della mammella metastatico pari rispettivamente a 20,0%, 52,0% o 27,2%. Lo stato HER2 dei pazienti era: 15,3% positivo, 68,5% negativo e 16,2% non noto, mentre il 25,8% dei pazienti era triplo-negativo.

Studio 301 - Sopravvivenza complessiva (popolazione ITT)



La sopravvivenza libera da progressione valutata da una revisione indipendente è risultata simile tra eribulina e capecitabina, con mediane rispettivamente di 4,1 mesi vs 4,2 mesi (HR 1,08 [IC al 95%: 0,932, 1,250]). Anche il tasso di risposta obiettiva valutato da una revisione indipendente è risultato simile tra eribulina e capecitabina: 11,0% (IC al 95%: 8,5, 13,9) nel gruppo eribulina e 11,5% (IC al 95%: 8,9, 14,5) nel gruppo capecitabina.

La sopravvivenza complessiva nei pazienti HER2-negativi e HER2-positivi, nel gruppo eribulina e nel gruppo di controllo nello Studio 305 e 301, è riportata di seguito:

Parametro di efficacia	Studio 305 Sopravvivenza complessiva aggiornata popolazione ITT			
	HER2 Negativo		HER2 Positivo	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Numero di eventi	285	151	66	37
Mediana (mesi)	13,4	10,5	11,8	8,9
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
Valore p (log rank)	0,106		0,015	

Parametro di efficacia	Studio 301 Sopravvivenza complessiva popolazione ITT			
	HER2 Negativo		HER2 Positivo	
	HALAVEN (n = 375)	Capecitabina (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Capecitabina (n = 83)
Numero di eventi	296	316	73	73
Mediana (mesi)	15,9	13,5	14,3	17,1
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
Valore p (log rank)	0,030		0,837	

Nota: La terapia anti-HER2 concomitante non è stata inclusa nello Studio 305 e nello Studio 301.

Liposarcoma

Nel liposarcoma l'efficacia di eribulina è supportata dallo studio registrativo di fase 3 nel sarcoma (Studio 309). I pazienti in questo studio (n=452) presentavano sarcoma dei tessuti molli localmente ricorrente, inoperabile e/o metastatico di uno dei due sottotipi seguenti: leiomiosarcoma o liposarcoma. I pazienti erano stati sottoposti in precedenza ad almeno due regimi di chemioterapia, uno dei quali doveva essere un'antraciclina (se non controindicata).

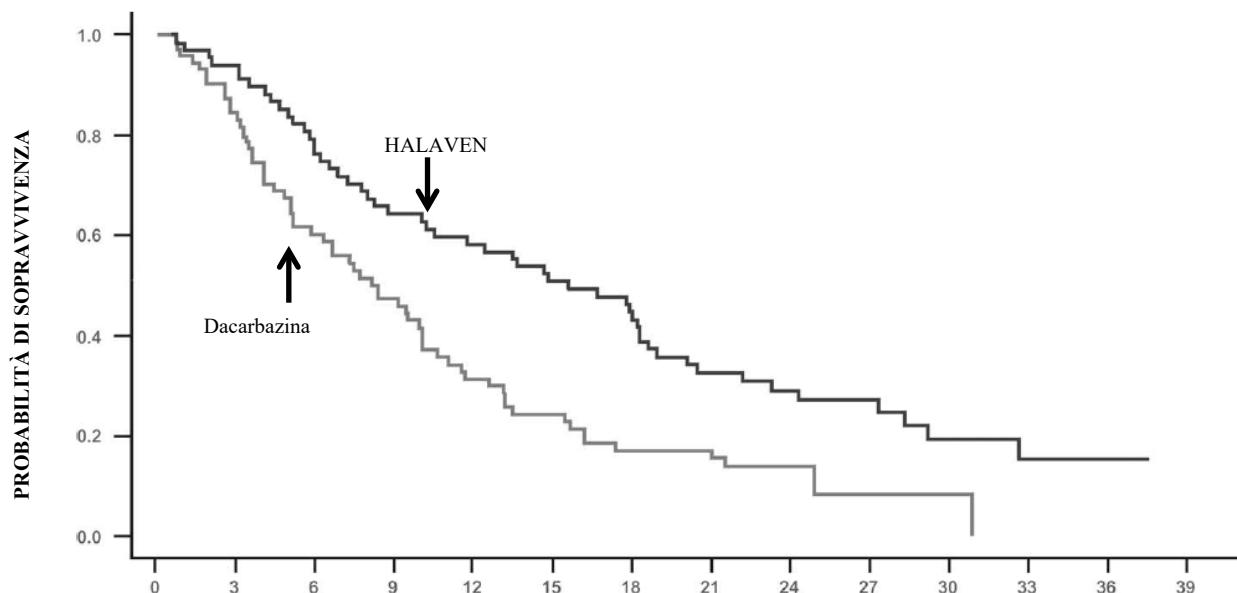
I pazienti dovevano avere avuto una progressione della malattia entro 6 mesi dall'ultimo regime chemioterapico. Sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con eribulina 1,23 mg/m² i giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni, o dacarbazina 850 mg/m², 1000 mg/m² o 1200 mg/m² (dose stabilita dallo sperimentatore prima della randomizzazione), ogni 21 giorni.

Nello Studio 309, un miglioramento statisticamente significativo dell'OS è stato osservato nei pazienti randomizzati al braccio di trattamento con eribulina, rispetto al braccio di controllo. Ciò si è tradotto in un miglioramento di 2 mesi dell'OS media (13,5 mesi per i pazienti trattati con eribulina vs 11,5 mesi per i pazienti trattati con dacarbazina). Non vi è stata una differenza significativa nel tasso di sopravvivenza libera da progressione o di risposta globale fra i bracci di trattamento nella popolazione generale.

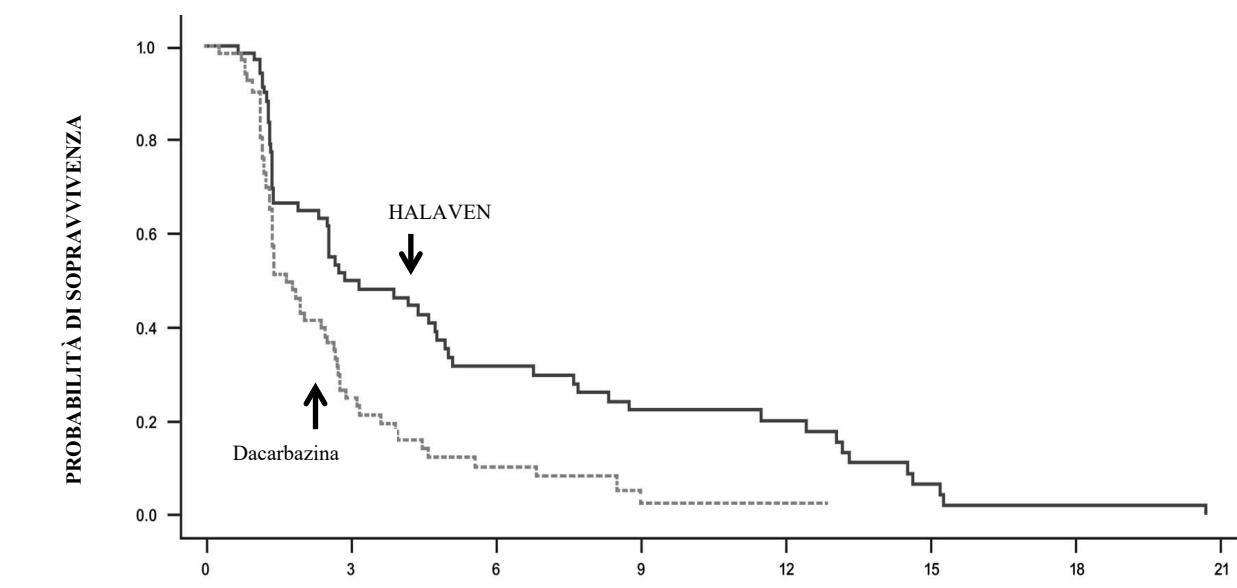
Gli effetti del trattamento di eribulina si sono limitati ai pazienti con liposarcoma (45% dedifferenziato, 37% mixoide/a cellule rotonde e 18% pleomorfo nello Studio 309), sulla base di analisi dei sottogruppi pre-pianificate di OS e PFS. Non vi è stata differenza di efficacia tra eribulina e dacarbazina nei pazienti con leiomiosarcoma avanzato o metastatico.

	Studio 309 Sottogruppo liposarcoma		Studio 309 Sottogruppo leiomiosarcoma		Studio 309 Popolazione ITT	
	HALAVEN (n=71)	Dacarbazina (n=72)	HALAVEN (n=157)	Dacarbazina (n=152)	HALAVEN (n=228)	Dacarbazina (n=224)
Sopravvivenza globale						
Numero di eventi	52	63	124	118	176	181
Mediana (mesi)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Hazard ratio (IC al 95%)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Valore <i>p</i> nominale	0,0006		0,5730		0,0169	
Sopravvivenza libera da progressione						
Numero di eventi	57	59	140	129	197	188
Mediana (mesi)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Hazard ratio (IC al 95%)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Valore <i>p</i> nominale	0,0015		0,5848		0,2287	

Studio 309 - Sopravvivenza globale nel sottogruppo con liposarcoma



Studio 309 - Sopravvivenza libera da progressione nel sottogruppo con liposarcoma



	NUMERO DI PAZIENTI A RISCHIO:							
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0
Dacarbazina	72	15	5	2	1	0	0	0

Popolazione pediatrica

Cancro della mammella

L’Agenzia europea per i medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con eribulina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l’indicazione del cancro della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

Sarcoma dei tessuti molli

L’efficacia di eribulina è stata valutata ma non stabilita in tre studi in aperto:

Lo Studio 113 era uno studio di Fase 1, in aperto, multicentrico, di determinazione della dose che ha valutato eribulina in pazienti pediatrici con tumori solidi o linfomi, refrattari o ricorrenti, ad esclusione dei tumori del SNC. In totale, sono stati arruolati e trattati 22 pazienti pediatrici (fascia di età: da 3 a 17 anni). I pazienti hanno ricevuto eribulina per via endovenosa i giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni a tre livelli di dose (0,97, 1,23 e 1,58 mg/m²). La dose massima tollerata (MTD)/dose raccomandata per la Fase 2 (RP2D) di eribulina è stata stabilita a 1,23 mg/m² i giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni.

Lo Studio 223 era uno studio di Fase 2, in aperto, multicentrico che ha valutato la sicurezza e l’attività preliminare di eribulina in pazienti pediatrici con rabbdomiosarcoma (RMS), sarcoma dei tessuti molli non rabbdomiosarcoma (NRSTS) o sarcoma di Ewing (EWS) refrattari o ricorrenti. Ventuno pazienti (fascia di età: da 2 a 17 anni) sono stati arruolati e trattati con eribulina a una dose di 1,23 mg/m² per via endovenosa i giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni (RP2D derivante dallo Studio 113). Nessun paziente ha raggiunto una risposta parziale (PR) o una risposta completa (CR) confermata.

Lo Studio 213 era uno studio di Fase 1/2, in aperto, multicentrico volto a valutare la sicurezza e l’efficacia di eribulina in associazione con irinotecan cloridrato in pazienti pediatrici con tumori solidi e linfomi, recidivanti/refrattari, ad esclusione dei tumori del SNC (Fase 1), e a valutare l’efficacia del trattamento di associazione in pazienti pediatrici con RMS, NRSTS ed EWS recidivanti/refrattari (Fase 2). In totale, sono stati arruolati e trattati 40 pazienti pediatrici in questo studio. Nella Fase 1, sono stati arruolati e trattati 13 pazienti pediatrici (fascia di età: da 4 a 17 anni); RP2D è stata stabilita a 1,23 mg/m² di eribulina i giorni 1 e 8 con 40 mg/m² di irinotecan cloridrato dal giorno 1 al giorno 5 di un ciclo di 21 giorni.

Nella Fase 2, 27 pazienti pediatrici (fascia di età: da 4 a 17 anni) sono stati arruolati e trattati con RP2D. Tre pazienti hanno raggiunto una PR confermata (1 paziente per ciascuna delle coorti con istologia di RMS, NRSTS ed EWS). Il tasso di risposta oggettiva (ORR) era dell’11,1%.

Non è stato osservato alcun segnale di sicurezza nuovo nei tre studi pediatrici (vedere paragrafo 4.8); tuttavia, a causa delle popolazioni poco numerose di pazienti, non possono essere tratte conclusioni definitive.

L’Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con HALAVEN in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del rabbdomiosarcoma e del sarcoma dei tessuti molli non rabbdomiosarcoma. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La farmacocinetica di eribulina è caratterizzata da una fase di distribuzione rapida, seguita da una fase di eliminazione prolungata, con un’emivita terminale media di circa 40 ore. Ha un elevato volume di distribuzione (intervallo delle medie da 43 a 114 L/m²).

Eribulina si lega debolmente alle proteine plasmatiche. Il legame alle proteine plasmatiche di eribulina (100-1000 ng/mL) è compreso tra il 49% e il 65% nel plasma umano.

Biotrasformazione

Eribulina immodificata è risultata la principale specie circolante nel plasma, dopo la somministrazione di ¹⁴C-eribulina ai pazienti. Le concentrazioni dei metaboliti rappresentavano < 0,6% del composto progenitore, confermando l'assenza di metaboliti umani principali di eribulina.

Eliminazione

Eribulina ha una bassa clearance (intervallo delle medie da 1,16 a 2,42 L/h/m²). Non si osserva un accumulo significativo di eribulina con la somministrazione settimanale. Le proprietà farmacocinetiche non sono dipendenti dalla dose o dal tempo, nell'intervallo di dosi di eribulina compreso tra 0,22 e 3,53 mg/m².

Eribulina viene eliminata principalmente per escrezione biliare. Non è nota al momento la proteina di trasporto coinvolta nell'escrezione. Gli studi preclinici *in vitro* indicano che l'eribulina viene trasportata dalla Pgp. Tuttavia, è stato dimostrato che, a concentrazioni rilevanti dal punto di vista clinico, eribulina non è un inibitore della Pgp *in vitro*. Inoltre, *in vivo*, la somministrazione concomitante di ketoconazolo, un inibitore della Pgp, non ha alcun effetto sull'esposizione a eribulina (AUC e C_{max}). Gli studi *in vitro* hanno anche indicato che l'eribulina non è un substrato per il trasportatore di cationi organici 1 (OCT1).

Dopo la somministrazione di ¹⁴C-eribulina ai pazienti, circa l'82% della dose è stata eliminata nelle feci e il 9% nell'urina, indicando che la clearance renale non è una via di eliminazione significativa per eribulina.

Eribulina immodificata ha rappresentato la maggior parte della radioattività totale nelle feci e nell'urina.

Compromissione epatica

Uno studio ha valutato la farmacocinetica di eribulina in pazienti con lieve (Child-Pugh A; n=7) e moderata (Child-Pugh B; n=4) compromissione epatica, dovuta a metastasi epatiche. Rispetto a pazienti con funzione epatica normale (n=6), l'esposizione a eribulina è aumentata di 1,8 volte e di 3 volte rispettivamente in pazienti con lieve e moderata compromissione epatica. La somministrazione di HALAVEN a una dose di 0,97 mg/m² a pazienti con lieve compromissione epatica, e di 0,62 mg/m² a pazienti con moderata compromissione epatica, ha comportato un leggero aumento dell'esposizione a eribulina rispetto ad una dose di 1,23 mg/m² in pazienti con funzione epatica normale. HALAVEN non è stato studiato in pazienti con severa compromissione epatica (Child-Pugh C). Non esistono studi in pazienti con compromissione epatica dovuta a cirrosi. Per le raccomandazioni posologiche, vedere paragrafo 4.2.

Compromissione renale

Un aumento dell'esposizione a eribulina è stato osservato in alcuni pazienti con moderata o severa compromissione renale, con un'elevata variabilità interindividuale. La farmacocinetica di eribulina è stata valutata in uno studio di fase 1 in pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina: ≥ 80 mL/min; n = 6), compromissione renale moderata (30-50 mL/min; n = 7) o severa (15-<30 mL/min; n = 6). La clearance della creatinina è stata stimata con la formula di Cockcroft-Gault. Un aumento di 1,5 volte (IC al 90%: 0,9-2,5) dell'AUC_(0-inf) normalizzata per la dose è stato osservato in pazienti con compromissione renale moderata e severa. Per le raccomandazioni di trattamento, vedere paragrafo 4.2.

Popolazione pediatrica

Le concentrazioni plasmatiche di eribulina sono state valutate in 83 pazienti pediatrici (fascia di età: da 2 a 17 anni) con tumori solidi e linfomi, refrattari/recidivanti e ricorrenti, che hanno ricevuto eribulina negli Studi 113, 213 e 223. La farmacocinetica di eribulina nei pazienti pediatrici era

paragonabile a quella dei pazienti adulti con STS e a quella di pazienti con altri tipi di tumore. L'esposizione a eribulina nei pazienti pediatrici era simile all'esposizione nei pazienti adulti. Irinotecan concomitante non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di eribulina nei pazienti pediatrici con tumori solidi refrattari/recidivanti e ricorrenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Eribulina non è risultata mutagena *in vitro* nel test di retromutazione su batteri (test di Ames). Eribulina è risultata positiva al test di mutagenesi del linfoma del topo e clastogenica nel test del micronucleo nel ratto *in vivo*.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità con eribulina.

Non è stato condotto uno studio di fertilità con eribulina ma, sulla base dei risultati non clinici in studi con somministrazioni ripetute, dove è stata osservata una tossicità testicolare sia nei ratti (ipocellularità dell'epitelio seminifero con ipospermia/aspermia) che nei cani, la fertilità maschile può essere compromessa dal trattamento con eribulina. Uno studio sullo sviluppo embrionofetale nel ratto ha confermato la tossicità dello sviluppo e il potenziale teratogeno di eribulina. Femmine di ratto gravide sono state trattate con eribulina mesilato equivalente a 0,009, 0,027, 0,088 e 0,133 mg/kg di eribulina nei giorni di gestazione 8, 10 e 12. Sono stati osservati un aumento dose-correlato del numero di riassorbimenti e una riduzione del peso fetale, a dosi di $\geq 0,088$ mg/kg, mentre un aumento dell'incidenza di malformazioni (assenza di mascella, lingua, stomaco e milza) è stato registrato con 0,133 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri

5 anni.

Periodo di validità in uso

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura di 2 °C-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso di HALAVEN come soluzione non diluita in una siringa è stata dimostrata fino a 4 ore a una temperatura di 15-25 °C e in condizioni di luce ambiente o fino a 24 ore a una temperatura 2 °C-8 °C.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso di HALAVEN come soluzione diluita (da 0,018 mg/mL a 0,18 mg/mL di eribulina in sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)) è stata dimostrata fino a 72 ore a una temperatura di 2 °C-8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura o la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I da 5 mL, con tappo in gomma butilica rivestito in teflon e cappuccio di alluminio a strappo, contenente 2 mL di soluzione.

Le confezioni sono astucci di cartone da 1 o 6 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

HALAVEN è un medicinale antitumorale citotossico e, come per altri composti tossici, si deve usare cautela durante la manipolazione. È raccomandato l'uso di guanti, occhiali e indumenti di protezione. Se la cute viene a contatto con la soluzione, la zona interessata deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se il contatto avviene con le mucose, si deve sciacquare accuratamente con acqua. HALAVEN deve essere preparato e somministrato solo da personale adeguatamente istruito nella manipolazione di agenti citotossici. Il personale in gravidanza non deve manipolare HALAVEN.

Mediante una tecnica asettica, HALAVEN può essere diluito in una quantità massima di 100 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Dopo la somministrazione, si raccomanda di effettuare un lavaggio iniettando nella linea di infusione endovenosa una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per garantire che venga somministrata la dose completa. Non deve essere miscelato con altri medicinali né diluito in soluzione per infusione di glucosio al 5%.

Se viene utilizzato un perforatore (spike) per somministrare il medicinale, fare riferimento alle istruzioni fornite dal produttore del dispositivo. I flaconcini di HALAVEN presentano un tappo in gomma da 13 mm. Il dispositivo selezionato deve essere compatibile con i tappi di piccole dimensioni dei flaconcini.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/678/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 marzo 2011

Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**Imballaggio esterno flaconcino da 2 mL****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

HALAVEN 0,44 mg/mL soluzione iniettabile
eribulina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 2 mL contiene eribulina mesilato equivalente a 0,88 mg di eribulina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Etanolo anidro, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino da 2 mL
6 flaconcini da 2 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

CITOTOSSICO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/678/001 1 flaconcino
EU/1/11/678/002 6 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino da 2 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

HALAVEN 0,44 mg/mL soluzione iniettabile
eribulina
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Contiene 0,88 mg di eribulina in 2 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

HALAVEN 0,44 mg/mL soluzione iniettabile eribulina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è HALAVEN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare HALAVEN
3. Come usare HALAVEN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare HALAVEN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è HALAVEN e a cosa serve

HALAVEN contiene il principio attivo eribulina ed è un medicinale antitumorale che agisce arrestando la crescita e la diffusione delle cellule del cancro.

Viene impiegato negli adulti per il cancro al seno metastatico o localmente avanzato (il cancro al seno che si è diffuso al di là del tumore originale) quando almeno un'altra terapia è stata tentata, ma non è stata efficace.

Viene impiegato inoltre negli adulti per il liposarcoma avanzato o metastatico (un tipo di tumore che ha origine dal tessuto grasso) quando una precedente terapia è stata tentata, ma non è stata efficace.

2. Cosa deve sapere prima di usare HALAVEN

Non usi HALAVEN

- se è allergico a eribulina mesilato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta allattando con latte materno

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare HALAVEN:

- se ha problemi al fegato
- se ha febbre o un'infezione
- se compaiono indolenzimento, formicolio, sensazioni di pizzicore, sensibilità al tatto o debolezza muscolare
- se ha problemi al cuore

Se rientra in uno di questi casi, informi il medico, che può decidere di interrompere il trattamento o di ridurre la dose.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini di età compresa tra 0 e 18 anni perché non è efficace.

Altri medicinali e HALAVEN

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

HALAVEN può causare gravi malformazioni congenite e non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità e dopo un'attenta considerazione di tutti i rischi per lei e per il bambino. Può causare inoltre futuri problemi permanenti di fertilità negli uomini sottoposti a trattamento; pertanto, è necessario discutere questo aspetto con il medico prima di iniziare il trattamento. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con HALAVEN e per 7 mesi dopo il trattamento.

HALAVEN non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno, a causa dei possibili rischi per il bambino.

Gli uomini con partner in età fertile non devono procreare mentre ricevono il trattamento con HALAVEN. Gli uomini devono usare un metodo contraccettivo efficace mentre assumono HALAVEN e per 4 mesi dopo il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

HALAVEN può causare effetti indesiderati, come stanchezza (molto comune) e capogiro (comune). Non guidi veicoli o non usi macchinari se avverte stanchezza o capogiro.

HALAVEN contiene etanolo (alcol)

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol) inferiori a 100 mg per flaconcino.

3. Come usare HALAVEN

HALAVEN le sarà somministrato da un operatore sanitario qualificato, mediante iniezione, attraverso un deflusso, in una vena nell'arco di 2-5 minuti. La dose si basa sulla superficie corporea (espressa in metri quadrati, o m^2), calcolata sulla base del peso e dell'altezza. La dose abituale di HALAVEN è 1,23 mg/ m^2 , ma questa dose può essere regolata dal medico in base ai risultati delle analisi del sangue o di altri fattori. Per garantire che l'intera dose di HALAVEN venga somministrata, si raccomanda che una soluzione fisiologica venga iniettata attraverso lo stesso deflusso nella vena dopo la somministrazione di HALAVEN.

Con quale frequenza le sarà somministrato HALAVEN?

HALAVEN viene somministrato di solito il giorno 1 e il giorno 8 di ogni ciclo di 21 giorni. Il medico stabilirà il numero di cicli di trattamento. A seconda dei risultati delle analisi del sangue, il medico può decidere di rimandare la somministrazione del medicinale fino a quando i valori non ritornano nella norma. Il medico potrà anche decidere di ridurre la dose da somministrare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si manifesta uno dei seguenti sintomi gravi, smetta di prendere HALAVEN e consulti immediatamente il medico:

- febbre, con battito cardiaco accelerato, respirazione superficiale rapida, pelle fredda, pallida, umida o a chiazze e/o confusione. Questi possono essere segni di una malattia chiamata sepsi: una reazione grave e intensa a un'infezione. La sepsi ha una frequenza non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100) e può essere molto pericolosa e provocare la morte

- difficoltà di respirazione o gonfiore del viso, della bocca, della lingua o della gola. Questi possono essere segni di una reazione allergica non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)
- gravi eruzioni cutanee con formazione di vesciche su pelle, bocca, occhi e genitali, che possono essere segni di una malattia chiamata sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica. Questa malattia ha una frequenza non nota ma può essere pericolosa per la vita.

Altri effetti indesiderati:

Gli effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10) sono:

- diminuzione del numero di globuli bianchi o di globuli rossi
- stanchezza o debolezza
- nausea, vomito, stitichezza, diarrea
- sensazioni di intorpidimento, formicolio o pizzicore
- febbre
- perdita dell'appetito, perdita di peso
- difficoltà di respirazione, tosse
- dolore alle articolazioni, ai muscoli e alla schiena
- mal di testa
- perdita dei capelli

Gli effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10) sono:

- riduzione del numero di piastrine (che può provocare lividi o un aumento del tempo necessario per arrestare le emorragie)
- infezione con febbre, polmonite, brividi
- battito cardiaco accelerato, vampate
- vertigini, capogiro
- aumentata produzione di lacrime, congiuntivite (arrossamento e dolore alla superficie dell'occhio), sanguinamento nasale
- disidratazione, bocca secca, herpes labiale, mughetto, indigestione, bruciore di stomaco, dolore o gonfiore all'addome
- gonfiore dei tessuti molli, dolore (in particolare al torace, alla schiena e alle ossa), spasmo o debolezza muscolare
- infezioni della bocca, del tratto respiratorio e urinario, dolore nell'urinare
- gola irritata, naso irritato o che cola, sintomi simil-influenzali, dolore alla gola
- anomalie nei test della funzione del fegato, alterati livelli di zuccheri, bilirubina, fosfati, potassio, magnesio o calcio nel sangue
- impossibilità di dormire, depressione, cambiato senso del gusto
- rash cutaneo, prurito, problemi alle unghie, pelle secca o rossa
- sudorazione eccessiva (compreso il sudore notturno)
- ronzii alle orecchie
- coaguli di sangue nei polmoni
- herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio)
- gonfiore della pelle e intorpidimento delle mani e dei piedi

Gli effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100) sono:

- coaguli di sangue
- anomalie nei test della funzione del fegato (epatotossicità)
- insufficienza renale, sangue o proteine nelle urine
- infiammazione diffusa dei polmoni, che può portare alla formazione di cicatrici
- infiammazione del pancreas
- ulcere alla bocca

Gli effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1000) sono:

- grave disturbo della coagulazione del sangue, che provoca la formazione diffusa di coaguli di sangue ed emorragie interne.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare HALAVEN

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Se HALAVEN è diluito per l'infusione, la soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, la soluzione diluita deve essere conservata a una temperatura di 2-8 °C per massimo 72 ore.

Se HALAVEN come soluzione non diluita è stato trasferito in una siringa, deve essere conservato a una temperatura di 15-25 °C e in condizioni di luce ambiente per massimo 4 ore o a una temperatura di 2-8 °C per massimo 24 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene HALAVEN

- Il principio attivo è eribulina. Ogni flaconcino da 2 mL contiene eribulina mesilato equivalente a 0,88 mg di eribulina.
- Gli altri componenti sono etanolo e acqua per preparazioni iniettabili; acido cloridrico e sodio idrossido possono essere presenti in piccolissime quantità.

Descrizione dell'aspetto di HALAVEN e contenuto della confezione

HALAVEN è una soluzione iniettabile acquosa limpida e incolore, fornita in flaconcini di vetro contenenti 2 mL di soluzione. Ogni confezione di cartone contiene 1 o 6 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

България
Ewopharma AG
Tel: +359 2 962 12 00

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

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

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

Eesti
Ewopharma AG
Tel: +370 5 248 73 50

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

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

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

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

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

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

Lietuva
Ewopharma AG
Tel: +370 5 248 73 50

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

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

Malta
Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

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

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

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

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

Portugal
Eisai 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

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

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

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

Latvija
Ewopharma AG
Tel: +371 677 04000

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.