

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mevlyq 0.44 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL fih 0.5 mg eribulin mesilate ekwivalenti għal 0.44 mg ta' eribulin.

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 40 mg ethanol.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni akweja, ċara u bla kulur b'pH ta' 6.0 – 9.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mevlyq huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew metastatiku li jkunu marru għall-aġħar wara mill-inqas kors kimoterapewtiku wieħed għal marda avvanzata (ara sezzjoni 5.1). It-terapija fil-passat kellha tinkludi anthracycline u taxane fi sfond adjuvant jew metastatiku, hlief jekk il-pazjenti ma kinux adattati għal dawn it-trattamenti.

Mevlyq huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'liposarkoma li ma tistax titneħħa b'operazzjoni, li jkunu rċivew terapija li kien fiha anthracycline fil-passat (hlief jekk ma kinitx adattata) għal marda avvanzata jew metastatika (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Mevlyq għandu jiġi preskritt biss minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-użu xieraq ta' terapija kontra l-kanċer. Għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat kif xieraq biss.

Pożoloġija

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

Jekk jogħġbok innota:

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 taht qed jintwerew ukoll bħala d-doża ta' eribulin li għandha tingħata bbażata fuq il-qawwa tas-soluzzjoni lesta biex tintuża.

Fil-provi importanti hafna, il-pubblikazzjonijiet korrispondenti u f'xi reġjuni oħrajn, eż. l-Istati Uniti u l-Isvizzera, id-doża rakkomandata hija bbażata fuq il-forma tal-melh (eribulin mesilate).

Il-pazjenti jista' jkollhom dardir jew rimettar. Għandha tiġi kkunsidrata profilassi b'mediċini kontra d-dardir u r-rimettar li jinkludu kortikosteroidi.

Ittardjar fid-doża matul it-terapija

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

- Għadd assolut ta' newtrofili (ANC, absolute neutrophil count) $< 1 \times 10^9/L$
- Plejtlits $< 75 \times 10^9/L$
- Tossicitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew 4.

Tnaqqis fid-doża matul it-terapija

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

Rakkomandazzjonijiet għat-tnaqqis fid-doża

Reazzjoni avversa wara l-ghoti ta' Mevlyq fil-passat	Doża rakkomandata ta' eribulin
Ematoloġika	
ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ li jdum aktar minn 7 ijiem	0.97 mg/m ²
Newtropenija b'ANC $< 1 \times 10^9/L$ ikkumplikata minn deni jew infezzjoni	
Tromboċitopenija b'għadd ta' plejtlits $< 25 \times 10^9/L$	
Tromboċitopenija b'għadd ta' plejtlits $< 50 \times 10^9/L$ ikkumplikata minn emorraġija jew li tkun teħtieġ trasfużjoni ta' demm jew plejtlits	
Mhux ematoloġika	
Kwalunkwe Grad 3 jew 4 fiċ-ċiklu ta' qabel	
L-okkorrenza mill-ġdid ta' kwalunkwe reazzjonijiet avversa 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) hija ta' 0.97 mg/m² mogħtija fil-vina fuq perjodu ta' 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) hija ta' 0.62 mg/m² mogħtija fil-vina fuq perjodu ta' 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 huwa mistenni li jkun meħtieġ tnaqqis aktar notevoli fid-doża jekk eribulin jintuża f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment fil-funzjoni tal-fwied minhabba ċirrozi

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Xi pazjenti b'indeboliment moderat jew sever fil-funzjoni tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' $< 50 \text{ ml/min}$), jista' jkollhom zieda fl-esponiment għal eribulin u jista' jkollhom bżonn ta' tnaqqis fid-doża. Għall-pazjenti kollha b'indeboliment tal-kliwi, huma rakkomandati kawtela u monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Mevlyq fi tfal u adolexxenti għall-indikazzjoni ta' kanċer tas-sider.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Mevlyq fit-tfal mit-twelid sal-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati f' sarkoma tat-tessut artab. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Mevlyq huwa għal użu fil-vini.

Id-doża tista' tiġi dilwita f'sa 100 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). M'għandhiex tiġi dilwita f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose 5%. Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. Aċċess f'vina periferali tajjeb, jew linja ċentrali miftuħa, għandhom jiġu żgurati qabel l-għoti. M'hemm l-ebda evidenza li eribulin mesilate huwa vesikant jew irritant. F'każ ta' ekstrevażjoni, it-trattament għandu jkun sintomatu. Għal informazzjoni rilevanti fir-rigward tal-immaniġġjar ta' prodotti mediċinali ċitotossici, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Treddiġh

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ematoloġija

Il-majelosoppressjoni tiddependi fuq id-doża u tidher primarjament bħala newtopenija (ara sezzjoni 4.8). Il-monitoraġġ tal-għadd sħiħ tad-demem għandu jitwettaq fuq il-pazjenti kollha qabel kull doża ta' eribulin. It-trattament b'eribulin għandu jinbeda biss f'pazjenti li jkollhom valuri ta' ANC ta' $\geq 1.5 \times 10^9/L$ u plejtlis ta' $> 100 \times 10^9/L$.

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

Pazjenti b'alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) ta' $> 3 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) kellhom inċidenza oġhla ta' newtopenija ta' Grad 4 u newtopenija bid-deni. Għalkemm id-*data* hija limitata, pazjenti b'bilirubina ta' $> 1.5 \times$ ULN ukoll ikollhom inċidenza oġhla ta' newtopenija ta' Grad 4 u newtopenija bid-deni.

Ġew irrappurtati każijiet fatali ta' newtopenija bid-deni, sepsis newtopeniku, sepsis, u xokk settiku.

Newtopenija severa tista' tiġi mmaniġġjata bl-użu ta' fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor) 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 motorja u tas-sensi. L-iżvilupp ta' newrotossicità periferali severa jeħtieġ ittardjar jew tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Fil-provi kliniċi, pazjenti b'newropatija ta' aktar minn Grad 2 li kienet teżisti minn qabel kienu esklużi. Madankollu, pazjenti b'newropatija ta' Grad 1 jew 2 li kienet teżisti minn qabel ma kellhomx ċans li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jmorru għall-aġġar 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-konċentrazzjoni ta' eribulin, mingħajr l-ebda titwil tal-QT osservat f'Jum 1. Monitoraġġ b'ECG huwa rakkomandat jekk it-terapija tinbeda f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiarritmiji, jew trattament 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-ipokalimja, ipokalcimija jew ipomanjesemija għandhom jiġu kkoreġuti qabel ma jinbeda Mevlyq u dawn l-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament matul it-terapija. Eribulin għandu jiġi evitat f'pazjenti li jkollhom sindrome ta' QT twil kongenitali.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 80 mg ta' alkoħol (ethanol) f'kull kunjett ta' 2 mL. L-ammont f'kull doża (5 mL) ta' dan il-prodott mediċinali huwa ekwivalenti għal inqas minn 5 mL birra jew 2 mL inbid.

L-ammont żgħir ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali mhux se jkollu effetti notevoli.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 2 mL, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Eribulin jiġi eliminat primarjament (sa 70%) permezz ta' tneħħija biljari. Il-proteina tat-trasport involuta f'dan il-proċess mhijiex magħrufa. Eribulin mhuwiex substrat tat-trasportaturi li ġejjin; il-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), anjoni organiċi (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), il-proteina assoċjata mar-reżistenza għal ħafna mediċini (MRP2, MRP4) u l-pompa tal-esportazzjoni tal-melħ biljari (BSEP, bile salt export pump).

Mhux mistennija interazzjonijiet bejn mediċina u oħra ma' inibituri u indutturi ta' CYP3A4. L-esponiment għal Eribulin (AUC u C_{max}) ma ġiex affettwat minn ketoconazole, inibitur ta' CYP3A4 u tal-glikoproteina P (Pgp), u rifampicin, induttur ta' CYP3A4.

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

Data in vitro tindika li eribulin huwa inibitur ħafif tal-enzima importanti CYP3A4 li timmetabolizza l-mediċini. M'hemmx *data in vivo* disponibbli. Il-kawtela u l-monitoraġġ għall-avvenimenti avversi huma rakkomandati bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi li għandhom tieqa terapewtika dejqa u li huma eliminati primarjament permezz ta' metabolizmu 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'konċentrazzjonijiet kliniċi rilevanti.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' eribulin f'nisa tqal. Eribulin hu embrijotossiku, fetotossiku, u teratogeniku fil-firien. Mevlyq m'ghandux jintuża waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament, u wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-htigijiet tal-omm u r-riskju għall-fetu.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu Mevlyq, u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'Mevlyq u sa 7 xhur wara t-trattament.

Irgiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jingħataw parir biex ma jnislux tarbija waqt li jkunu qed jirċievu Mevlyq u għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b' Mevlyq u għal 4 xhur wara t-trattament.

Treddigh

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 Mevlyq m'ghandux jintuża waqt it-treddigh (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 minħabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minħabba t-terapija b'Mevlyq.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mevlyq jista' jikkawża reazzjonijiet avversi bħal għeja u sturdament li jistgħu jwasslu għal effett żgħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jużawx magni jekk iħossuhom għajjenin jew storduti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni relatati ma' eribulin, huma soppressjoni tal-mudullun li tidher bħala newtopenija, lewkopenija, anemija, tromboċitopenija b'infekzjonijiet assoċjati. Il-bidu ġdid jew l-aggravar 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 muskoluskelettriku.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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 rċievu 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, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel. Fejn sehhew reazzjonijiet ta' Grad 3 jew 4, qed jingħataw il-frekwenza totali attwali u l-frekwenza tar-reazzjonijiet ta' Grad 3 jew 4.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ	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 newtropeniku (0.2%) (G3/4: 0.2%) ^a Xokk Settiku (0.2%) (G3/4: 0.2%) ^a	
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (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%) Newtropenija bid-deni (4.5%) (G3/4: 4.4%) ^a Tromboċitopenija (4.2%) (G3/4: 0.7%)		*Koagulazzjoni intravaskulari mxerrda ^b
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit (22.5%) (G3/4: 0.7%) ^d	Ipokalmija (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' rqa Depressjoni		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali ^c (35.9%) (G3/4: 7.3%) Ugħiħ ta' ras (17.5%) (G3/4: 0.7%)	Indeboliment fis-sens tat-togħma Sturdament (9.0%) (G3/4: 0.4%) ^d Ipoestesija Letarġija 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 Żanżin fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb		Takikardija		
Disturbi vaskulari		Fwawar Emboliżmu pulmonari (1.3%) (G3/4: 1.1%) ^a	Trombożi fil-vini tal-fond	

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ	Reazzjonijiet Avversi – il-Gradi kollha			
	Komuni Hafna (Frekwenza %)	Komuni (Frekwenza %)	Mhux komuni (Frekwenza %)	Rari jew mhux maghrufa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs (15.2%) ^a (G3/4: 3.5%) ^a Soghla (15.0%) (G3/4: 0.5%) ^d	Ugħigh fil-ħalq u fil-faringi Tinfaraġ Hruġ ta' likwidu mill-imnieher	Mard tal-interstizju tal-pulmun (0.2%) (G3/4: 0.1%)	
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 Ħalq xott Dispepsja (6.5%) (G3/4: 0.3%) ^d Marda ta' rifluss gastroesofagali Nefha addominali	Ulċerazzjoni fil-ħalq Pankreatite	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda ta' aspartate aminotransferase (7.7%) (G3/4: 1.4%) ^d Żieda ta' alanine aminotransferase (7.6%) (G3/4: 1.9%) ^d Żieda ta' 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 (3.9%) (G3/4: 0.1%) ^d Disturb fid-dwiefer Għaraq matul il-lejl Ġilda xotta Eritema Iperidrosi Eritrodisestesija tal-idejn u tas-saqajn (1.0%) (G3/4: 0.1%) ^d	Angjoedima	**Sindrome ta' Stevens-Johnson/ Nekrolisi tossika tal-epidermide ^b
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja u mjalġja (20.4%) (G3/4: 1.0%) Ugħigh fid-dahar (12.8%) (G3/4: 1.5%) Ugħigh fl-estremittajiet (10.0%) (G3/4: 0.7%) ^d	Ugħigh fl-ghadam (6.7%) (G3/4: 1.2%) Spazmi fil-muskoli (5.3%) (G3/4: 0.1%) ^d Ugħigh muskoluskelettriku Ugħigh muskoluskelettriku fis-sider Dgħufija fil-muskoli		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria		Ugħigh biex tagħmel l-awrina	Ematurja Proteina fl-awrina Insuffiċjenza tal-kliewi	

Klassi tas-Sistemi u 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 Edima periferali Uġiġh Tertir ta' bard Uġiġh fis-sider Marda tixbah lill-influenza		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż (11.4%) (G3/4: 0.4%) ^d			

^a Jinkludu każijiet ta' Grad 5

^b Minn rappurtar spontanju

^c Tinkludi t-termini ppreferuti ta' newropatija periferali, newropatija periferali tal-moviment, polineuropatija, parestesija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali sensorimotorja u polineuropatija b'telf ta' majlin

^d L-ebda avvenimenti ta' Grad 4

* Rari

** Frekwenza mhux maghrufa

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Newtopenija

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

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

Newtopenija ġiet irrappurtata bħala Avveniment Avvers li Żviluppa mat-Trattament (TEAE, Treatment Emergent Adverse Event) 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-newtrofili miġbura fi gruppi kienu ta' 307/404 (76.0%) u 1314/1559 (84.3%), rispettivament. It-tul medjan tat-trattament kien ta' 12-il ġimgha għal pazjenti b'sarkoma, u 15.9 ġimgha għal pazjenti b'kanċer tas-sider.

Ġew irrappurtati każijiet fatali ta' newtopenija bid-deni, sepsis newtopeniku, sepsis, u xokk settiku.

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

Newtopenija severa tista' tiġi mmanigġjata bl-użu ta' G-CSF jew ekwivalenti fid-diskrezzjoni tat-tabib b'konformità mal-linji gwida rilevanti. 18% u 13% tal-pazjenti ttrattati 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 ttrattati b'eribulin irċiew G-CSF.

In-newtopenija wasslet għal twaqqif tat-trattament f' $< 1\%$ tal-pazjenti li kienu qed jirċievu eribulin.

Koagulazzjoni intravaskulari mxerrda

Każijiet ta' koagulazzjoni intravaskulari mxerrda ġew irrappurtati, tipikament b'rabta ma'

newtropenija u/jew sepsis.

Newropatija periferali

Fl-1559 pazjenti b'kanċer tas-sider, l-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għal twaqqif tat-trattament 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 it-trattament 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% tal-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-aġġar daqs daww 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 t-trattament kienet ta' 14%.

Epatotossicità

F'xi pazjenti b'enzimi normali/anormali tal-fwied qabel it-trattament b'eribulin, ġew irrappurtati livelli oġġla ta' enzimi tal-fwied mal-bidu tat-trattament b'eribulin. Żidiet bħal dawn deher li seħħew kmieni waqt it-trattament b'eribulin fiċ-ċiklu 1 - 2 għall-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti, u filwaqt li dan x'aktarx huwa fenomenu ta' adattament mill-fwied għat-trattament b'eribulin u mhux sinjal ta' tossicità sinifikanti tal-fwied fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-epatotossicità ġiet irrappurtata wkoll.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'ALT jew AST ta' $> 3 \times \text{ULN}$ kellhom inċidenza oġġla ta' newtropenija ta' Grad 4 u newtropenija bid-deni. Għalkemm id-data hija limitata, pazjenti b'bilirubina ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$ ukoll għandhom inċidenza oġġla ta' newtropenija ta' Grad 4 u newtropenija bid-deni (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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 id-doża ppjanata) u sussegwentement żviluppa reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (Grad 3) f' Jum 3 u newtropenija (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. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. L-immaniġġjar ta' doża eċċessiva għandu jinkludi interventi mediċi

ta' appoġġ biex jiġu ttrattati l-manifestazzjonijiet kliniċi li jitfaċċaw.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħrajn, kodiċi ATC: L01XX41

Eribulin mesilate huwa inibitur tad-dinamika tal-mikrotubuli li jappartjeni għall-klassi halichondrin ta' sustanzi antineoplastiċi. Huwa analogu sintetiku strutturalment issimplifikat ta' halichondrin B, prodott naturali iżolat mill-isponża tal-baħar *Halichondria okadai*.

Eribulin jinibixxi l-fażi ta' tkabbir ta' mikrotubuli mingħajr ma jaffettwa l-fażi ta' taqsir u jissekwestra t-tubulin f'aggregati mhux produttivi. Eribulin jeżerċita l-effetti tiegħu permezz ta' mekkaniżmu antimitotiku 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

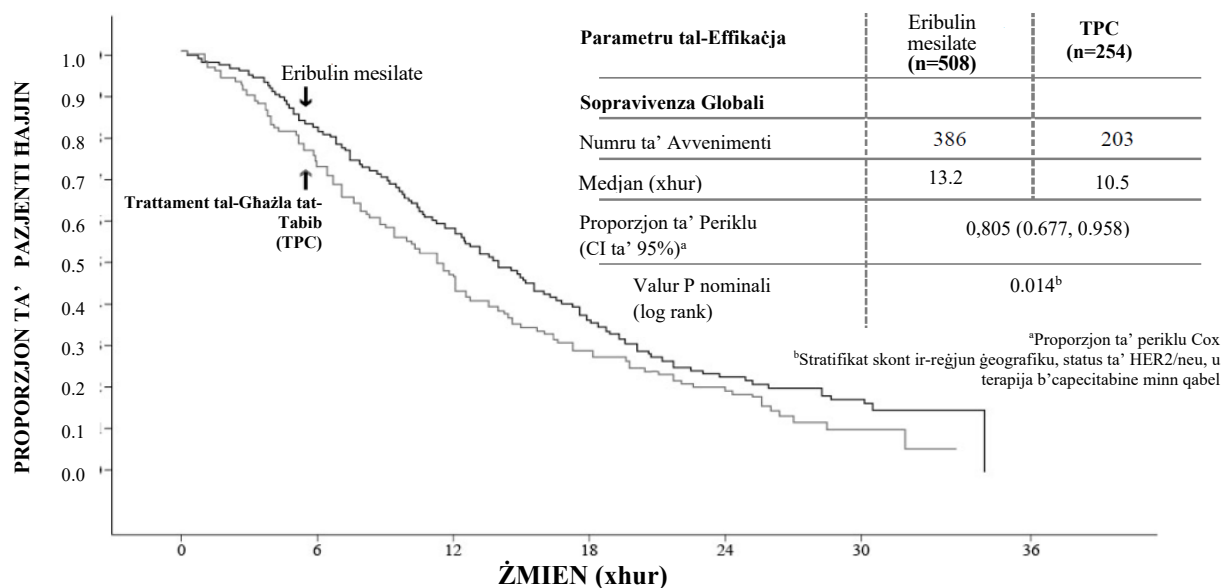
L-effikaċja ta' eribulin mesilate fil-kanċer tas-sider hija appoġġjata primarjament minn żewġ studji komparattivi ta' Fażi 3 li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali.

Is-762 pazjent fl-istudju importanti ħafna ta' Fażi 3, EMBRACE (Studju 305), kellhom kanċer tas-sider rikorrenti lokalment jew metastatiku u fil-passat kienu rċivew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kimoterapija u massimu ta' ħames korsijiet ta' kimoterapija, li jinkludu anthracycline u taxane (hlief jekk kontraindikati). Il-pazjenti riedu jkunu marru għall-aġar 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 eribulin mesilate, jew it-trattament tal-għażla tat-tabib (TPC, treatment of physician's choice), li kien jikkonsisti 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 globali (OS, overall survival) li kien aħjar b'mod statistikament sinifikanti fil-grupp li kien qed jiġi ttrattat b'eribulin meta mqabbel ma' TPC f'55% tal-avvenimenti.

Dan ir-riżultat ġie kkonfermat b'analizi aġġornata tas-sopravivenza globali, li saret fuq 77% tal-avvenimenti.

Studju 305 – Sopravivenza Globali Agġornata (Popolazzjoni ITT)



NUMRU TA' PAZJENTI F'RISKJU							
Eribulin mesilate	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

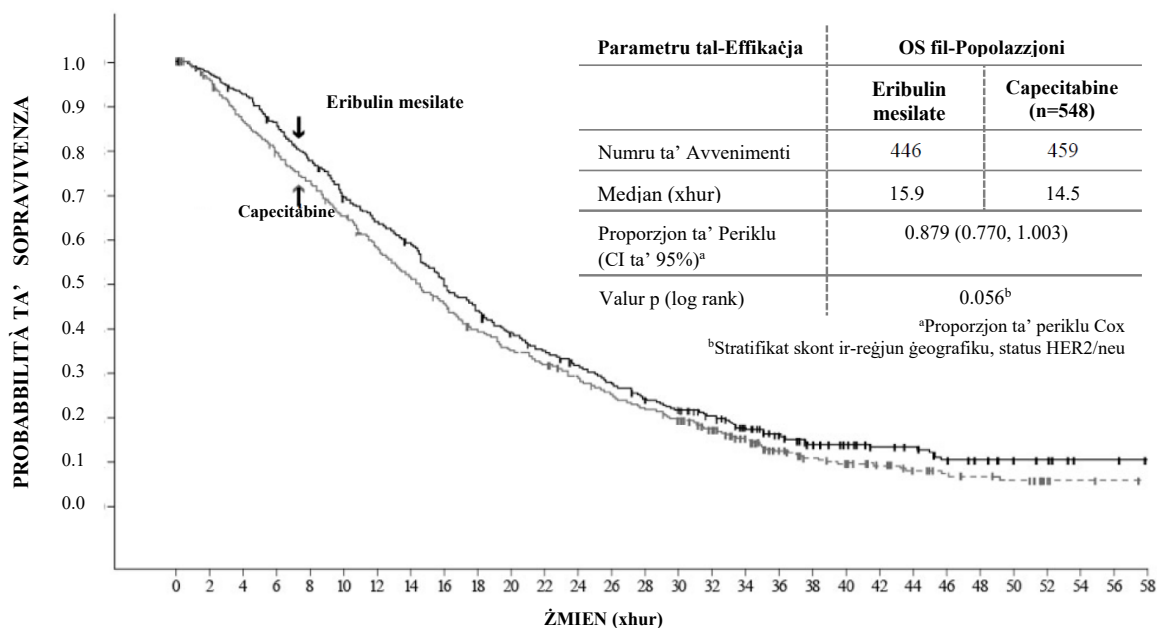
Skont analiżi indipendenti, il-medjan tas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS, progression free survival) kien ta' 3.7 xhur għal eribulin meta mqabbel ma' 2.2 xhur għall-grupp ta' TPC (HR 0.865, CI ta' 95%: 0.714, 1.048, $p=0.137$). F'pazjenti b'rispons li seta' jiġi evalwat, ir-rata ta' rispons ogġettiv skont il-kriterja RECIST kienet ta' 12.2% (CI ta' 95%: 9.4%, 15.5%) permezz ta' analiżi indipendenti għall-grupp ta' eribulin meta mqabbel ma' 4.7% (CI ta' 95%: 2.3%, 8.4%) għall-grupp ta' TPC.

L-effett pożittiv fuq OS ġie osservat kemm fil-grupp ta' pazjenti refrattarji kif ukoll f'dawk mhux refrattarji għal taxane. Fl-aġġornament ta' OS, l-HR ta' eribulin kontra TPC kien 0.90 (CI ta' 95%: 0.71, 1.14) favur eribulin għal pazjenti li kienu refrattarji għal taxane u 0.73 (CI ta' 95%: 0.56, 0.96) għal pazjenti mhux refrattarji għal taxane.

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

It-tieni studju ta' Fażi 3 dwar kanċer metastatiku tas-sider li kien fi stadju aktar bikri ta' trattament, Studju 301, kien studju open-label, li fih il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, f'pazjenti (n=1102) b'kanċer tas-sider avanzat lokalment jew metastatiku, biex jinvestiga l-effikaċja ta' eribulin mesilate mogħti wahdu meta mqabbel ma' capecitabine mogħti wahdu f'termini ta' OS u PFS bħala punt aħħari koprimarju. Il-pazjenti fil-passat kienu rċiew sa tliet korsijiet ta' kimoterapija, li kienu jinkludu kemm anthracycline kif ukoll taxane, u massimu ta' tnejn għal marda avanzata, b'perċentwali li kienu rċiew 0, 1 jew 2 trattamenti ta' kimoterapija fil-passat għal kanċer metastatiku tas-sider li jkun ta' 20.0%, 52.0 % jew 27.2% rispettivament. L-istatus HER2 tal-pazjenti kien: 15.3% pożittiv, 68.5% negattiv u 16.2% mhux magħruf, filwaqt li 25.8% tal-pazjenti kienu negattivi tripli.

Studju 301 - Sopravivenza Globali (Popolazzjoni ITT)



NUMRU TA' PAZJENTI F'RISKJU

Eribulin mesilate	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 permezz ta' analiżi indipendenti kienet simili bejn eribulin u capecitabine b' medjani ta' 4.1 xhur vs 4.2 xhur (HR 1.08; [CI ta' 95%: 0.932, 1.250]) rispettivament. Ir-rata ta' rispons oggettiv kif evalwata permezz ta' analiżi indipendenti kienet ukoll simili bejn eribulin u capecitabine; 11.0% (CI ta' 95%: 8.5, 13.9) fil-grupp ta' eribulin u 11.5% (CI ta' 95%: 8.9, 14.5) fil-grupp ta' capecitabine.

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

Parametru tal-Effikaċja	Sopravivenza Globali Agġornata tal-Popolazzjoni ITT fi Studju 305			
	Negattivi għal HER2		Pożittivi għal HER2	
	Eribulin mesilate (n=373)	TPC (n=192)	Eribulin mesilate (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 (CI ta' 95%)	0.849 (0.695, 1.036)		0.594 (0.389, 0.907)	
valur p (log rank)	0.106		0.015	

Parametru tal-Effikaċja	Sopravivenza Globali tal-Popolazzjoni ITT fi Studju 301			
	Negattivi għal HER2		Pożittivi għal HER2	
	Eribulin mesilate (n=375)	Capecitabine (n=380)	Eribulin mesilate (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 (CI ta' 95%)	0.838 (0.715, 0.983)		0.965 (0.688, 1.355)	

valur p (log rank)	0.030	0.837
--------------------	-------	-------

Nota: Terapija kontra HER2 fl-istess ħin ma ġietx inkluża fi Studju 305 u Studju 301.

Liposarkoma

Fil-liposarkoma, l-effikaċja ta' eribulin hija 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, rikorrenti lokalment, li ma setgħetx titneħħa b'operazzjoni u/jew metastatika, ta' wieħed minn żewġ sottotipi – leiomijosarkoma jew liposarkoma. Il-pazjenti kienu rċivew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kimoterapija fil-passat, li wieħed minnhom ried ikun anthracycline (hlief jekk kontraindikat).

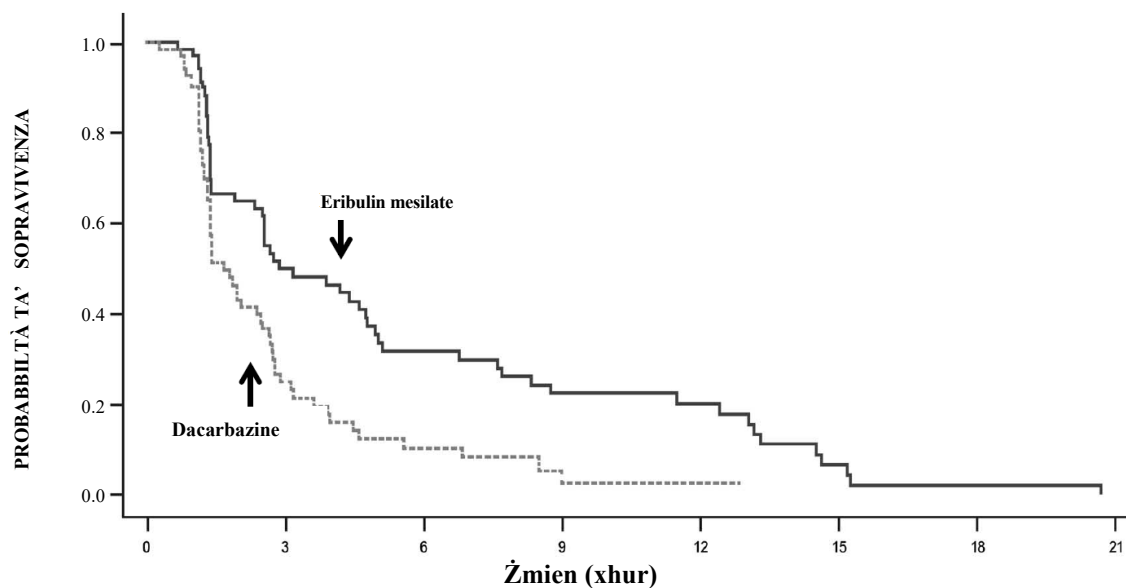
Il-pazjenti riedu jkunu marru għall-aġar fi żmien 6 xhur mill-aħħar kors kimoterapewtiku tagħhom. Dawn intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew eribulin 1.23 mg/m² f'jiem 1 u 8 ta' ċiklu ta' 21 jum, jew dacarbazine 850 mg/m², 1000 mg/m² jew 1200 mg/m² (doża stabbilita mill-investigatur 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-grupp ta' eribulin meta mqabbla mal-grupp tal-kontroll. Dan ġie tradott għal titjib ta' xahrejn fl-OS medjan (13.5 xhur għall-pazjenti trattati b'eribulin kontra 11.5 xhur għall-pazjenti trattati b'dacarbazine). Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni jew fir-rata ta' rispons globali bejn il-gruppi ta' trattament fil-popolazzjoni globali.

L-effetti tat-trattament 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 avvanzata jew metastatika.

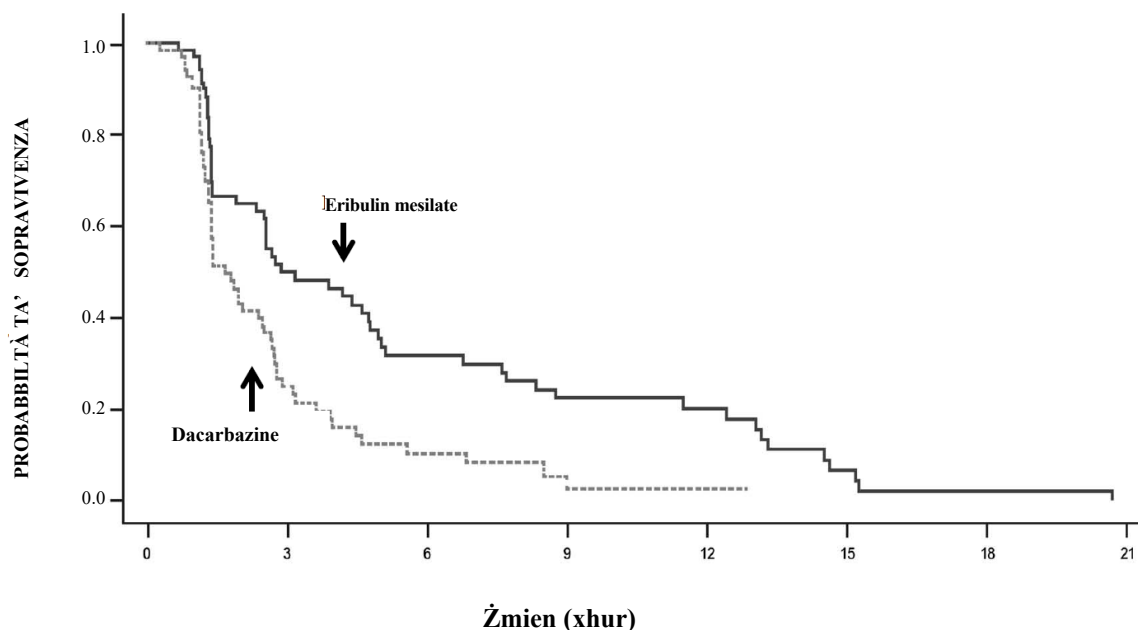
	Studju 309 Sottogrupp tal- Liposarkoma		Studju 309 Sottogrupp ta’ Leiomijsarkoma		Studju 309 Popolazzjoni ITT	
	Eribulin mesilate (n=71)	Dacarbazine (n=72)	Eribulin mesilate (n=157)	Dacarbazine (n=152)	Eribulin mesilate (n=228)	Dacarbazine (n=224)
Sopravivenza Globali						
Numru ta’ Avvenimenti	52	63	124	118	176	181
Medjan (xhur)	15.6	8.4	12.7	13.0	13.5	11.5
Proporzjon ta’ Periklu (CI ta’ 95%)	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 minn 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 (CI ta’ 95%)	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													
Eribulin mesilate	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							
Eribulin mesilate	71	28	17	12	9	3	1	0
Dacarbazine	72	15	5	2	1	0	0	0

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih eribulin f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih eribulin f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' rabdomijosarkoma u sarkoma tat-tessut artab mhux rabdomijosarkoma (ara

sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Distribuzzjoni

Il-farmakokinetika ta' eribulin hija kkaratterizzata minn fażi ta' distribuzzjoni mgħagħla segwita minn fażi ta' eliminazzjoni mtawla, b'half-life terminali medja ta' madwar 40 siegħa. Għandu volum ta' distribuzzjoni kbir (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 magħgħuri li kienet tiċċirkola fil-plażma wara l-ghoti ta' ¹⁴C-eribulin lill-pazjenti. Il-konċentrazzjonijiet tal-metaboliti rrapprezentaw < 0.6% tal-kompost originali, li jikkonferma li ma kien hemm l-ebda metaboliti magħgħuri ta' eribulin fil-bniedem.

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 b'ghoti ta' kull ġimgħa. Il-proprietajiet 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'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti eribulin mhuwiex inibitur ta' Pgp *in vitro*. Barra minn hekk, *in vivo*, l-ghoti fl-istess hin ta' ketoconazole, inibitur ta' Pgp, ma għandu l-ebda effett fuq l-esponiment għal eribulin (AUC u C_{max}). Studji *in vitro* indikaw ukoll illi eribulin mhuwiex sottostrat għal OCT1.

Wara l-ghoti 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 tal-eliminazzjoni ta' eribulin.

Eribulin mhux mibdul irrappreżenta l-biċċa 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 fil-fwied. Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (n=6), l-esponiment għal eribulin żdied b'1.8 darbiet u 3 darbiet f'pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-fwied, rispettivament. L-ghoti ta' eribulin 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'esponiment kemmxejn oghla milli wara doża ta' 1.23 mg/m² lil pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. Eribulin 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).

Indeboliment tal-kliewi

Żieda fl-esponiment għal eribulin kienet osservata 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' Fażi 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) oghla b'1.5 darbiet

aktar (CI ta' 90%: 0.9-2.5) b'doża normalizzata f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2)

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

Eribulin ma kienx mutageniku *in vitro* fl-assaġġ tal-mutazzjoni inversa fil-batterja (test ta' Ames). Eribulin kien pożittiv fl-assaġġ tal-mutagenesi tal-limfoma fil-ġrieden u kien klastogeniku fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-firien *in vivo*.

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

Ma sarx studju dwar il-fertilità b'eribulin, iżda bbażat fuq sejbiet mhux kliniċi fi studji b'doża ripetuta fejn it-tossiċità testikulari kienet osservata kemm fil-firien (ipoċellularità tal-epitelju seminiferuż flimkien ma' ipospermja/aspermja) kif ukoll fil-klieb, il-fertilità fl-irġiel tista' tiġi kompromessa minn trattament b'eribulin. Studju dwar l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu fil-firien ikkonferma t-tossiċità waqt l-iżvilupp u l-potenzjal teratoġeniku ta' eribulin. Firien tqal kienu ttrattati 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 b'doża ta' 0.133 mg/kg.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ethanol anhydrous

Ilma għall-injezzjonijiet

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa

Sentejn

Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni mhux dilwita f'siringa ntweriet għal 4 sigħat f'temperatura ta' 25 °C u 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita ntweriet għal 72 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ jew dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunnett tal-ħġieġ bla kulur tat-tip I, ta' 4 ml, b'tapp tal-lastku butyl, miksi bit-teflon, u b'siġill tal-aluminju fuq kollox li jitneħħa b'daqqa ta' saba, li jkun fih 2 mL ta' soluzzjoni.

Id-daqs tal-pakkett huwa ta' kunnett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Mevlyq huwa prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bħal b'komposti tossiċi oħrajn, għandu jkun hemm kawtela meta jiġi mmaniġġjat. L-użu ta' ingwanti, goggles u lbies protettiv huwa rakkomandat. Jekk is-soluzzjoni tmiss mal-ġilda, aħsel il-ġilda immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk il-mediċina tmiss ma' membrani mukużi, il-membrani għandhom jitlaħħlu tajjeb bl-ilma. Mevlyq għandu jiġi ppreparat u jingħata minn haddiema li jkunu mharrġa kif suppost fl-immaniġġar ta' sustanzi ċitotossiċi. Haddiema li jkunu tqal m'għandhomx imissu Mevlyq.

Bl-użu ta' teknika asettika, Mevlyq jista' jiġi dilwit sa 100 ml b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Wara l-ġhoti, huwa rakkomandat li l-pajp ġol-vina jitlaħħla b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) biex jiġi żgurat l-ġhoti tad-doża sħiħa. M'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn u m'għandux jiġi dilwit f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose 5%.

Jekk tuża spike biex tagħti l-prodott, irreferi għall-istruzzjonijiet mogħtija mill-manifattur tal-apparat. Il-kunjetti ta' Mevlyq 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

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Strasse 7
61352 Bad Homburg
Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1789/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Frar, 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-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(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

A & O Pharma GmbH
Am Sattel 17
79588 Efringen-Kirchen
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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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 elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- 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 jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TAL-KARTUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Mevlyq 0.44 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
eribulin

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

Kull kunjett ta' 2 ml 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

Kunjett wiehed ta' 2 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Strasse 7
61352 Bad Homburg
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1789/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSEKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET 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 TAL-HĠIEĠ
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Mevlyq 0.44 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
eribulin
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

0.88 mg ta' eribulin f'2 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Mevlyq 0.44 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni eribulin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Mevlyq u għalxiex jintuża

Mevlyq fih is-sustanza attiva eribulin u huwa medicina kontra l-kanċer li jahdem billi jwaqqaf it-tkabbir u l-firxa taċ-ċelluli tal-kanċer.

Jintuża fl-adulti għal kanċer tas-sider avvanzat lokalment 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 iżda tkun tilfet l-effett tagħha.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Mevlyq

Tużax Mevlyq

- jekk inti allergiku għal eribulin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk qed tredda'

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Mevlyq:

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

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

Tfal u adolexxenti

Mevlyq mhux rakkomandat għal tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena b'sarkomi pedjatriċi peress li għadu mhux magħruf kemm jahdem tajjeb f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Mevlyq

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Tqala, treddigh u fertilità

Mevlyq jista' jikkawża difetti serji tat-twelid u m'għandux jintuża jekk inti tqila ħlief jekk hu maħsub li hu meħtieġ b'mod ċar wara li jiġu kkunsidrati 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 jibdew il-kura. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'Mevlyq u sa 7 xhur wara t-trattament.

Mevlyq ma jridx jintuża waqt it-treddigh minhabba l-possibbiltà ta' riskju għat-tarbija.

Irġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila m'għandhomx inisslu tarbija waqt li jkunu qed jirċievu t-trattament b'Mevlyq. L-irġiel għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li jkunu qed jieħdu Mevlyq u għal 4 xhur wara t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Mevlyq fih alkohol (ethanol) u sodium

Din il-mediċina fiha 80 mg ta' alkohol (ethanol) f'kull kunjett ta' 2 mL. L-ammont f'kull doża (5 mL) ta' dan il-prodott mediċinali huwa ekwivalenti għal inqas minn 5 mL birra jew 2 mL inbid. L-ammont żgħir ta' alkohol f'din il-mediċina mhux se jkollu effetti notevoli.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 2 mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Mevlyq

Mevlyq ser jinghatalek minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat bħala injezzjoni ġo vina, fuq perijodu ta' 2 sa 5 minuti. Id-doża li ser tirċievi hija 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' Mevlyq hija 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 tinghata d-doża shiħa ta' Mevlyq, huwa rakkomandat li soluzzjoni ta' melħ tiġi injettata ġol-vina wara li jinghata Mevlyq.

Kemm il-darba ser tinghata Mevlyq?

Mevlyq normalment jinghata f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. It-tabib tiegħek ser jistabbilixxi kemm il-ċiklu ta' trattament għandek tirċievi. Skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demem tiegħek, it-tabib jista' jkollu bżonn jittardja l-ġhoti tal-mediċina sakemm it-testijiet tad-demem jerġghu lura għan-normal. It-tabib jista' jiddeċiedi wkoll li jnaqqas id-doża li tinghata.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi serji, għandek twaqqaf it-tehid ta' Mevlyq u tfttex attenzjoni medika immedjatament:

- Deni, b'taħbit mgħaġġel tal-qalb, tehid ta' nifs mgħaġġel u mhux fil-fond, ġilda kiesħa, pallida, imdelka jew bid-dbar u/jew konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni msejja

sepsis – reazzjoni severa u serja għal infezzjoni. Sepsis isehh b'mod mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 100) u jista' jkun ta' theddida għall-hajja u jista' jirriżulta f'mewt.

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

Effetti sekondarji ohra:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm jew ta' ċelluli homor tad-demm
- Gheja jew dgħufija
- Nawsja, rimettar, stitikezza, dijareja
- Sensazzjonijiet ta' tmewwit, tnemnim jew tingiż
- Deni
- Telf t'aptit, tnaqqis fil-piż
- Diffikultà biex tiehu n-nifs, sogħla
- Uġiġ fil-ġogi, fil-muskoli u fid-dahar
- Uġiġ ta' ras
- Telf ta' xagħar

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (li jista' jirriżulta fi tbengi jew id-demm idum aktar biex jieqaf hiereg)
- Infezzjoni b'deni, pnemonja, tertir ta' bard
- Rata mghagġla ta' taħbit tal-qalb, fwawar
- Mejt, sturdament
- Żieda fil-produzzjoni ta' dmugħ, konguntivite (hmura u wġiġ fis-superfiċje tal-għajnejn), tinfaraġ
- Deidratazzjoni, halq xott, ponot tad-deni kkawżati minn infezzjoni virali, tbajja' bojod fil-halq, indigestjoni, hruq ta' stonku, uġiġ ta' żaqq jew nefha
- Nefha tat-tessut artab, uġiġ (b'mod partikulari uġiġ fis-sider, fid-dahar u wġiġ fl-għadam), spażmi jew dgħufija fil-muskoli
- Infezzjonijiet fil-halq, respiratorji u fl-apparat urinarju, uġiġ meta tagħmel l-awrina
- Uġiġ fil-griżmejn, imnieher juġġha jew inixxi, sintomi bħal tal-influwenza, uġiġ fil-gerżuma
- Anormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, tibdil fil-livell ta' zokkor, bilirubina, phosphates, potassium, magnesium jew calcium fid-demm
- Ma tkunx tista' torqod, depressjoni, 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-demm fil-pulmun
- Hruq ta' Sant'Antnin
- Nefha tal-ġilda u tmewwit tal-idejn u tas-saqajn

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- Emboli ta' demm
- 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 fil-halq

Effetti sekundarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1 000)

- Disturb serju fit-tagħqid tad-demmi li jirriżulta fil-formazzjoni mifruxa ta' emboli tad-demmi u ħruġ ta' demmi intern

Rappurtar tal-effetti sekundarji

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

5. Kif taħżen Mevlyq

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 u l-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Jekk Mevlyq jiġi dilwit għall-infużjoni, għandu jinħażen f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa.

Jekk Mevlyq bħala soluzzjoni mhux dilwita gie ttrasferit go siringa, għandu jinħażen f'temperatura ta' 25 °C għal mhux aktar minn 4 sigħat, jew f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek 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 Mevlyq

- Is-sustanza attiva hi eribulin. Kull kunjett fih eribulin mesilate ekwivalenti għal 0.88 mg ta' eribulin f'2 mL ta' soluzzjoni.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma ethanol anidru, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH). Ara sezzjoni 2 "Mevlyq fih alkoħol (ethanol) u sodium".

Kif jidher Mevlyq u l-kontenut tal-pakkett

Mevlyq huwa soluzzjoni akweja ċara u bla kulur ipprovduta f'kunjetti tal-ħġieġ li jkun fihom 2 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni. Kull pakkett fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Strasse 7
61352 Bad Homburg
Il-Ġermanja

Manifattur

A & O Pharma GmbH
Am Sattel 17
79588 Efringen-Kirchen
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.