

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Ogni flaconcino da 3 ml contiene eribulina mesilato equivalente a 1,32 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 somministrato solo sotto la supervisione di un medico qualificato, esperto nel corretto uso di farmaci citotossici.

Posologia

La dose raccomandata di eribulina come soluzione pronta per l'uso è $1,23 \text{ mg/m}^2$, 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 $1,23 \text{ mg/m}^2$. 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 potrebbero 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: | 0,97 mg/m ² |
| 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 | |
| Non ematologica: | 0,62 mg/m ² |
| Qualsiasi evento di grado 3 o 4 nel ciclo precedente | |
| Ricomparsa di qualsiasi reazione avversa ematologica o non ematologica come sopra specificato | Considerare l'interruzione |
| Nonostante la riduzione a 0,97 mg/m ² | |
| Nonostante la riduzione a 0,62 mg/m ² | |

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 potrebbe essere necessario aggiustare nuovamente la dose.

Pazienti con compromissione renale

Alcuni pazienti con moderata o severa compromissione renale (clearance della creatinina < 50 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.

La sicurezza e l'efficacia di HALAVEN nei bambini di età compresa tra la nascita e 18 anni non sono state ancora stabilite nel sarcoma dei tessuti molli. Non ci sono dati disponibili.

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 stravasamento, 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 del quadro emocromocitometrico 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 febbrile si è verificata in < 5% dei pazienti trattati con eribulina. I pazienti che manifestano neutropenia febbrile, 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 febbrile. 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 febbrile.

Sono stati segnalati casi fatali di neutropenia febbrile, 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 neurotossicità 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 e l'ipomagnesiemia 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, sirolimus, 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

Non ci sono dati riguardanti l'uso di eribulina in donne in gravidanza. 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 avvisate di evitare di iniziare una gravidanza mentre seguono il trattamento, o mentre il loro partner segue il trattamento con HALAVEN e devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 3 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 usato 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 gastrointestinali, 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 febbrile (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 Ipoposfatemia | | |
| 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 Tinnito | | |
| 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 orale 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 | |
| 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 Malessere simil-influenzale | | |

| Classificazione per sistemi e organi | Reazioni avverse – tutti i gradi | | | |
|--------------------------------------|--|----------------------|--------------------------|-----------------|
| | Molto comune (Frequenza %) | Comune (Frequenza %) | Non comune (Frequenza %) | Raro o non nota |
| 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 febbrile, 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 febbrile (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 febbrile. 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 febbrile (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2).

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

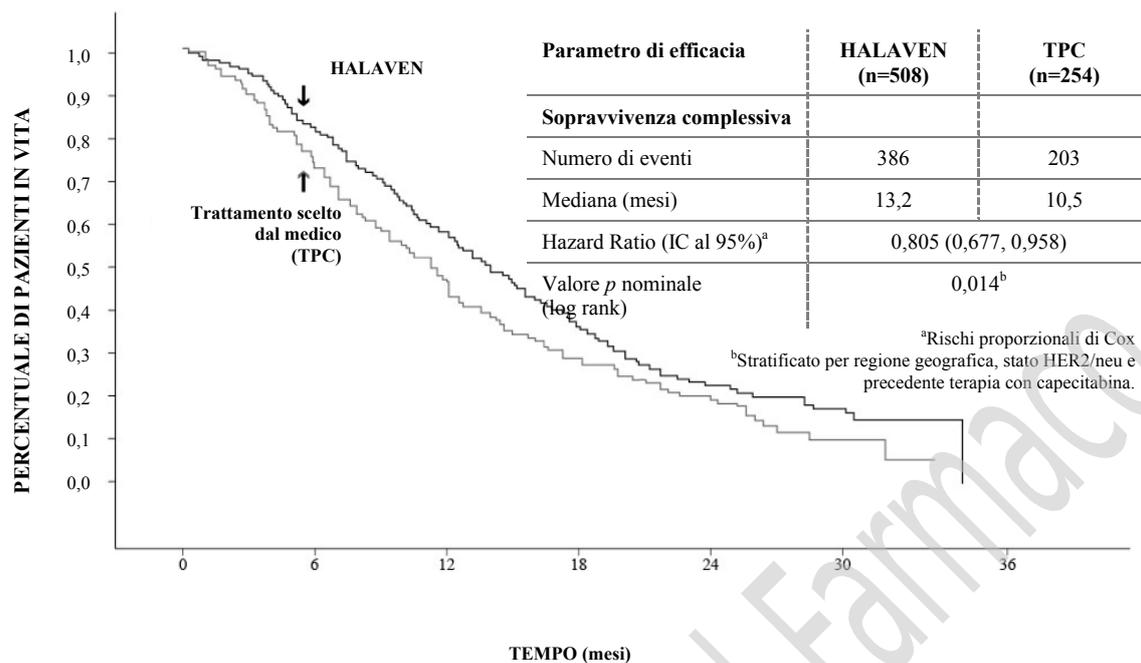
L'efficacia di HALAVEN nel cancro della mammella è supportata principalmente da due studi comparativi di Fase 3 randomizzati.

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)



| | | NUMERO DI PAZIENTI A RISCHIO | | | | | | |
|---------|-----|------------------------------|-----|-----|----|----|----|----|
| | | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 |
| HALAVEN | 508 | 406 | 274 | 142 | 54 | 11 | 0 | |
| TPC | 254 | 178 | 106 | 61 | 26 | 5 | 0 | |

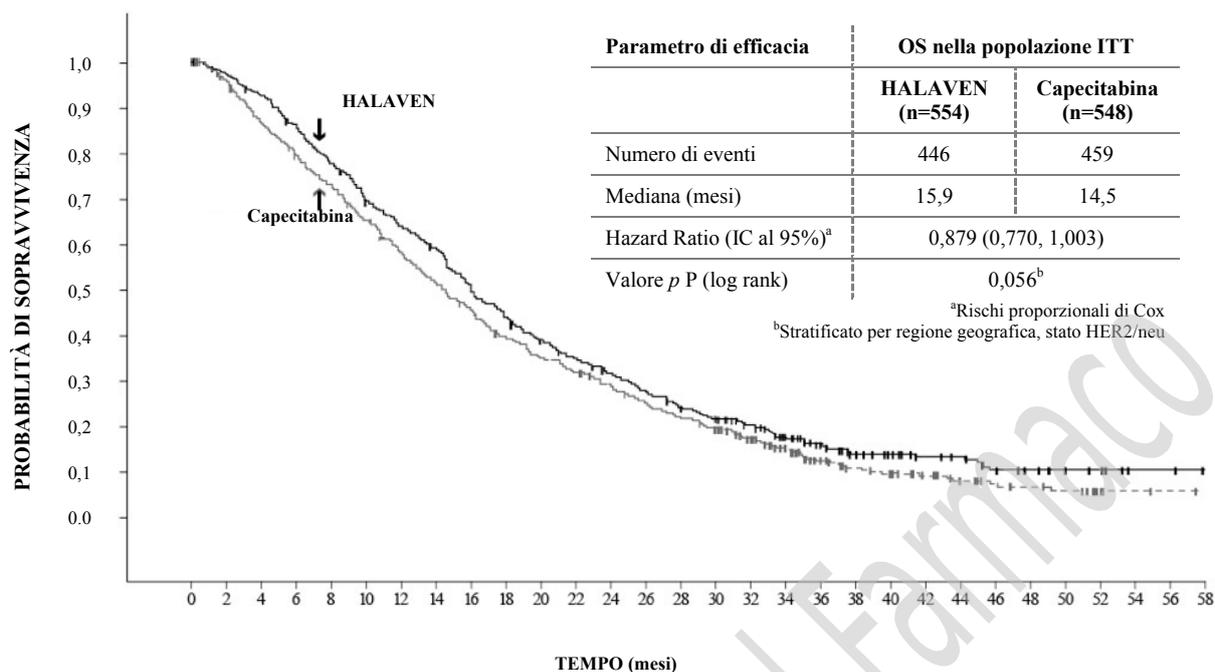
Secondo una revisione indipendente, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 3,7 mesi per eribulina, rispetto a 2,2 mesi per il braccio TCP (HR 0,865, IC al 95%: 0,714, 1,048, $p=0,137$). In pazienti valutabili per la risposta, il tasso di risposta obiettiva secondo i criteri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



| | NUMERO DI PAZIENTI A RISCHIO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|--|--|
| HALAVEN | 554 | 530 | 505 | 464 | 423 | 378 | 349 | 320 | 268 | 243 | 214 | 193 | 173 | 151 | 133 | 119 | 99 | 77 | 52 | 38 | 32 | 26 | 22 | 15 | 13 | 9 | 7 | 2 | 2 | 0 | | |
| Capecitabina | 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 | | |

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: leiomiomasarcoma 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).

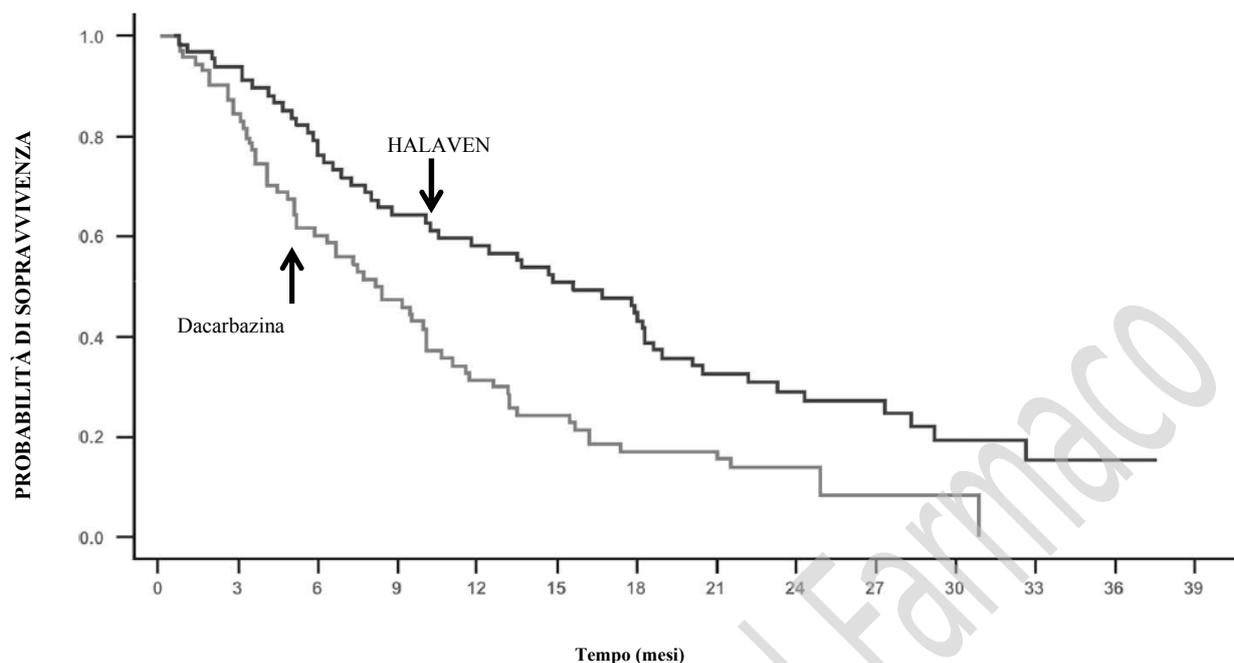
I pazienti dovevano avere avuto una progressione della malattia entro 6 mesi dall'ultimo regime chemioterapico. Sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con eribulina 1,23 mg/m² i giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni, o dacarbazina 850 mg/m², 1000 mg/m² o 1200 mg/m² (dose stabilita dallo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

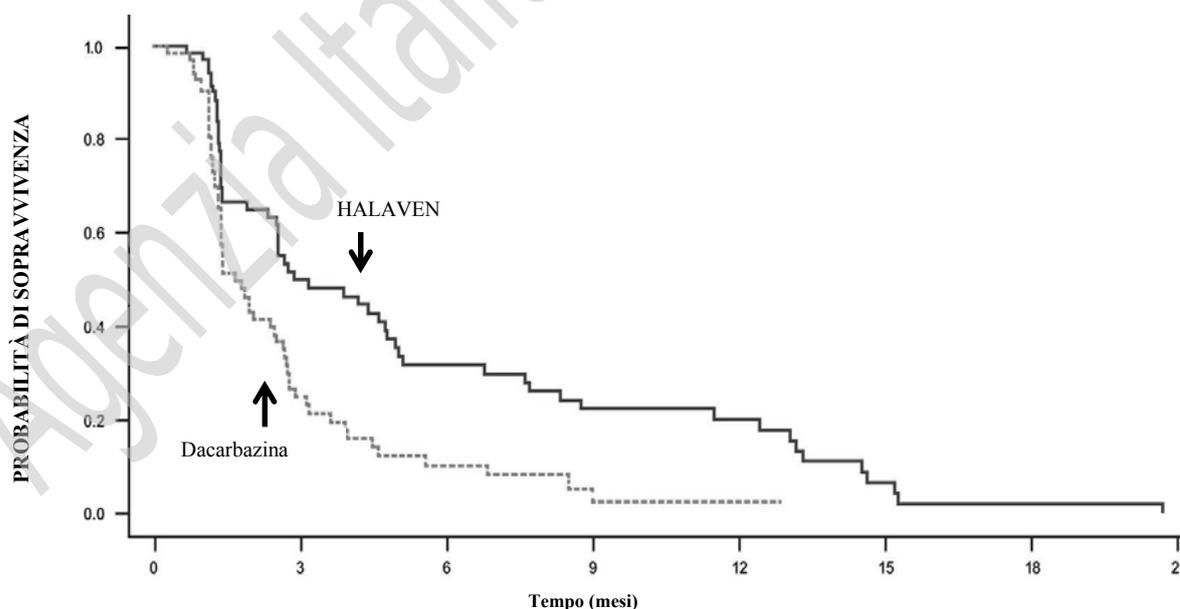
| | Studio 309 Sottogruppo liposarcoma | | Studio 309 Sottogruppo leiomiomasarcoma | | Studio 309 Popolazione ITT | |
|---|---------------------------------------|-----------------------|---|------------------------|-------------------------------|------------------------|
| | HALAVEN (n=71) | Dacarbazina (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 p 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 p nominale | 0,0015 | | 0,5848 | | 0,2287 | |

Studio 309 - Sopravvivenza globale nel sottogruppo con liposarcoma



| | NUMERO DI PAZIENTI A RISCHIO: | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |
| HALAVEN | 71 | 63 | 51 | 43 | 39 | 34 | 30 | 20 | 15 | 12 | 7 | 4 | 2 | 0 |
| Dacarbazina | 72 | 59 | 42 | 33 | 22 | 17 | 12 | 11 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |

Studio 309 - Sopravvivenza libera da progressione nel sottogruppo con liposarcoma



| | NUMERO DI PAZIENTI A RISCHIO: | | | | | | | |
|-------------|-------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 |
| HALAVEN | 71 | 28 | 17 | 12 | 9 | 3 | 1 | 0 |
| Dacarbazina | 72 | 15 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti 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).

L'Agenzia europea per i 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 rhabdomyosarcoma e del sarcoma dei tessuti molli non rhabdomyosarcoma. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La farmacocinetica dell'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 dell'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 all'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

all'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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'eribulina non è risultata mutagena *in vitro* nel test di retromutazione su batteri (test di Ames). L'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 embriofetale 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, a meno che il metodo di apertura non precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Se non utilizzato immediatamente, HALAVEN come soluzione non diluita in una siringa non deve essere di norma conservato per un periodo superiore a 4 ore, a una temperatura di 25 °C e in condizioni di luce ambiente, o per 24 ore a 2°C - 8°C.

Le soluzioni diluite di HALAVEN (da 0,018 mg/ml a 0,18 mg/ml di eribulina in sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)) soluzione iniettabile non devono essere conservate per più di 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.

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.

Flaconcino di vetro di tipo I da 5 ml, con tappo in gomma butilica rivestito in teflon e cappuccio di alluminio a strappo, contenente 3 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%.

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 Europe Ltd

European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Regno Unito

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

EU/1/11/678/001-004

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: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

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 Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Regno Unito

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 definiti 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 europeo dei 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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).