

## **I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Halaven® (mesilato de eribulina)

### **APRESENTAÇÕES**

Cartucho contendo 1 frasco de uso único de mesilato de eribulina para injeção, 1 mg/2 ml.

### **USO ADULTO**

### **USO INTRAVENOSO**

### **COMPOSIÇÃO**

Halaven® é uma solução límpida, incolor, estéril para administração intravenosa. Cada frasco contém 1 mg de mesilato de eribulina, equivalente a 0,88 mg de eribulina, como uma solução 0,5 mg/ml em etanol: água (5:95).

## **II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Halaven® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático que progrediu após pelo menos dois regimes quimioterápicos para o tratamento de doença avançada. A terapia prévia deve ter incluído uma antraciclina e um taxano a menos que os pacientes não sejam aptos para estes tratamentos.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia de Halaven® no câncer de mama é suportada pelos dois estudos Fase 2 com um braço e um estudo comparativo randômico de Fase 3.

Os 762 pacientes no estudo pivotal Fase 3 EMBRACE tinham câncer de mama localmente recorrente ou metastático, e tinham recebido previamente pelo menos dois e no máximo cinco regimes quimioterápicos, incluindo uma antraciclina e um taxano (a menos que contraindicado). Os pacientes tinham que ter progredido dentro de 6 meses de seu último regime quimioterápico. Eles foram randomizados 2:1 para receber Halaven® em uma dose de 1,23 mg/m<sup>2</sup> (equivalente a 1,4 mg/m<sup>2</sup> de mesilato de eribulina) nos Dias 1 e 8 em um ciclo de 21 dias administrado intravenosamente durante 2 a 5 minutos, ou tratamento de escolha do médico (TEM), definido como uma quimioterapia de agente único, tratamento hormonal, ou terapia biológica aprovado para o tratamento de câncer; ou tratamento paliativo ou radioterapia, refletindo a prática local. O braço TEM consistiu de 97% quimioterapia (26% vinorelbina, 18% gencitabina, 18% capecitabina, 16% taxano, 9% antraciclina, 10% outra quimioterapia), ou 3% terapia hormonal.

O estudo atingiu seu ponto final primário com um resultado de sobrevida global melhor, de forma estatisticamente significativa, no grupo eribulina comparado com o TEM em 55% dos eventos. A sobrevida mediana do grupo Halaven® (mediana: 399 dias/13,1 meses) comparada com o grupo TEM (mediana: 324 dias/10,6 meses) melhorou em 75 dias/2,5 meses (HR 0,809, IC 95%: 0,660, 0,991, p=0,041).

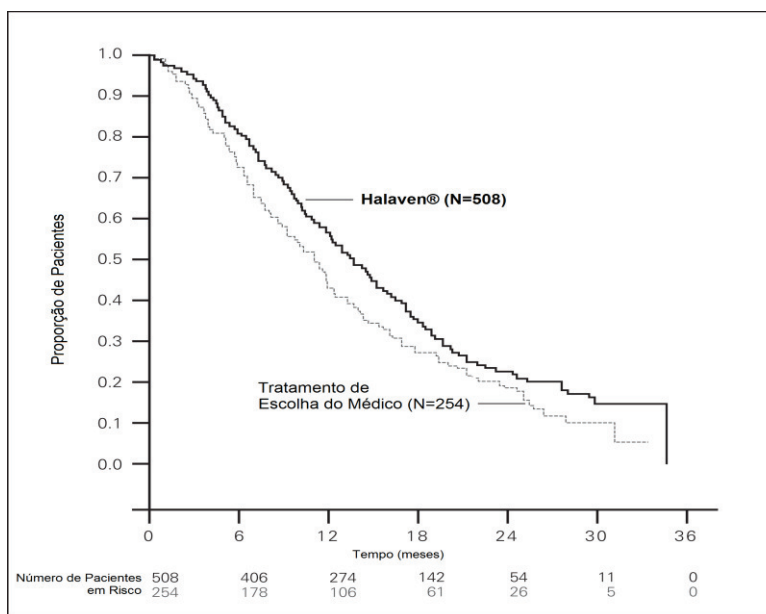
Este resultado foi confirmado com uma análise atualizada de sobrevida global feita em 77% dos eventos com a sobrevida mediana do grupo Halaven® (mediana: 403 dias/13,2 meses) comparada com o grupo TEM (mediana: 321 dias/10,5 meses) melhorou em 82 dias/2,7 meses (HR 0,805, IC 95%: 0,677, 0,958, valor-p nominal =0,014).

**Eficácia de Halaven® versus Tratamento de Escolha do Médico – Análise Atualizada de Sobrevida na População Intenção de Tratar (ITT)**

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>Halaven® (n = 508)</b>	<b>TEM (n = 254)</b>
<b>Sobrevida Global</b>		
Número de Eventos	386	203
Mediana	403 dias	321 dias
IC 95%	(367,438)	(281,365)
Taxa de Riscos (IC 95%) <sup>a</sup> (dano proporcional Cox)	0,805 (0,677, 0,958)	
Valor-p Nominal (log-rank) <sup>a</sup>	0,014	

<sup>a</sup> Estratificado por região geográfica, situação HER2/neu, e terapia anterior com capecitabina.

**Análise de Kaplan-Meier dos Dados Atualizados de Sobrevida Global (População Intenção de Tratar)**



No momento do corte original, a análise de sobrevida livre de progressão por revisão independente e do investigador é mostrada na tabela seguinte.

## Eficácia de Halaven® versus Tratamento de Escolha do Médico – Sobrevida Livre de Progressão

	<b>Halaven® n=508</b>	<b>TEM n=254</b>
<b>Independente</b>		
Número de eventos	357	164
Mediana	113 dias	68 dias
(IC 95%)	(101 - 118)	(63 - 103)
Taxa de Risco <sup>a</sup> (IC 95%)	0,865 (0,714 - 1,048)	
Valor-p <sup>b</sup> (Log rank)	0,137	
<b>Investigador</b>		
Número de eventos	429	206
Mediana	110 dias	66 dias
(IC 95%)	(100 - 114)	(60 - 79)
Taxa de Risco <sup>a</sup> (IC 95%)	0,757 (0,638 - 0,900)	
Valor-p <sup>b</sup> (Log rank)	0,002	
<sup>a</sup> Para a taxa de risco, um valor menor que 1,00 favorece a eribulina <sup>b</sup> Estratificado por região geográfica, situação HER2/neu, e uso prévio de capecitabina.		

Em resposta aos pacientes avaliáveis que receberam Halaven®, a taxa de resposta objetiva pelo critério RECIST foi 12,2% (IC 95%: 9,4%, 15,5%) por revisão independente e 13,2% (IC95%: 10,3%, 16,7%) por revisão do investigador. A duração mediana da resposta nesta população pela revisão independente foi 128 dias (IC95%: 116, 152 dias) (4,2 meses).

O efeito positivo na sobrevida global e sobrevida livre de progressão foi visto em ambos os grupos de pacientes taxano-refratários e não-refratários. Na atualização de sobrevida global, a taxa de risco para eribulina versus TEM foi 0,90 (IC95% 0,71, 1,14) em favor da eribulina para pacientes refratários ao taxano e 0,73 (IC95% 0,56, 0,96) para pacientes não refratários ao taxano. Na análise baseada na avaliação do investigador da sobrevida livre de progressão (baseado na data de corte original), a taxa de risco foi 0,77 (IC95% 0,61, 0,97) para pacientes refratários ao taxano e 0,76 (IC95% 0,58, 0,99) para pacientes não refratários ao taxano.

O efeito positivo na sobrevida global foi visto em ambos os grupos de pacientes virgens para capecitabina e pré-tratados com capecitabina. A análise de sobrevida global mostrou um benefício de sobrevida para o grupo eribulina comparado ao TEM em ambos os pacientes pré-tratados com capecitabina com uma taxa de risco de 0,787 (IC95% 0,645, 0,961), e para os pacientes virgens para capecitabina com uma taxa de risco de 0,865 (IC95% 0,606, 1,233). A análise baseada na avaliação do investigador de sobrevida livre de progressão (baseado nos dados de corte originais), também mostrou um efeito positivo no grupo pré-tratado com capecitabina com uma taxa de risco de 0,68 (0,56, 0,83). Para o grupo virgem para capecitabina a taxa de risco correspondente foi 1,03 (0,73, 1,45).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### 3.1 Mecanismo de Ação

A eribulina inibe a fase de crescimento dos microtúbulos sem afetar a fase de encurtamento e sequestra a tubulina em agregados não produtivos. A eribulina exerce seus efeitos via um

mecanismo antimitótico baseado na tubulina levando ao bloqueio do ciclo celular G2/M, ruptura dos fusos mitóticos, e, por fim, morte celular por apoptose após bloqueio mitótico prolongado.

### 3.2 Farmacodinâmica

#### Eletrofisiologia Cardíaca

O efeito do Halaven® no intervalo QTc foi avaliado em um estudo dedicado ao QT, aberto, não controlado, multicêntrico, de braço-único. Um total de 26 pacientes com tumores sólidos receberam 1,4 mg/m<sup>2</sup> de Halaven® nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias. Um prolongamento atrasado do QTc foi observado no Dia 8, sem prolongamento observado no Dia 1. A alteração média máxima da linha de base para QTcF (95% do intervalo de confiança superior) foi 11,4 (19,5) ms.

### 3.3 Farmacocinética

#### Distribuição

A farmacocinética da eribulina é linear com uma meia-vida de eliminação média de aproximadamente 40 horas, um volume de distribuição médio de 43 L/m<sup>2</sup> a 114 L/m<sup>2</sup> e um clearance médio de 1,16 L/hr/m<sup>2</sup> a 2,42 L/hr/m<sup>2</sup> sobre a faixa de dose de 0,25 mg/m<sup>2</sup> a 4,0 mg/m<sup>2</sup>. A ligação da proteína do plasma humano da eribulina em concentrações de 100 ng/ml a 1.000 ng/ml varia de 49% a 65%. A exposição à eribulina após múltiplas doses é comparável àquela após uma dose única. Nenhuma acumulação de eribulina é observada com a administração semanal.

#### Metabolismo

A eribulina inalterada foi a principal espécie circulante no plasma seguindo a administração de <sup>14</sup>C-eribulina a pacientes. As concentrações de metabólito representaram <0,6% do composto parental, confirmando que não há metabólitos importantes da eribulina em humanos.

O citocromo P450 3A4 (CYP3A4) metaboliza negligentemente a eribulina *in vitro*. A eribulina inibe a atividade do CYP3A4 nos microsossomos hepáticos humanos, mas é improvável que a eribulina aumentará substancialmente os níveis plasmáticos dos substratos do CYP3A4. A eribulina não mostra potencial de indução para CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, e CYP3A nos hepatócitos humanos primários. Não foi detectada inibição significativa do CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1 com concentrações de eribulina até 5 µM em microsossomos hepáticos combinados humanos. Estudos de interação medicamentosa *in vitro* indicam que a eribulina não inibe drogas que são substratos destas enzimas e é improvável que a eribulina afetará os níveis plasmáticos das drogas que são substratos das enzimas CYP. A eribulina é um substrato e um inibidor fraco *in vitro* do transportador de efluxo de droga P-gp.

#### Eliminação

A eribulina é eliminada primariamente nas fezes inalterada. Após administração de <sup>14</sup>C-eribulina a pacientes, aproximadamente 82% da dose foi eliminada nas fezes e 9% na urina. A eribulina inalterada contou por aproximadamente 88% e 91% da dose em fezes e urina, respectivamente.

#### Insuficiência Hepática

A farmacocinética da eribulina foi avaliada em um estudo Fase 1 em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) e moderada (Child-Pugh B). Comparada a pacientes com função hepática normal, a exposição à eribulina aumentou 1,75 vezes e 2,79 vezes em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada, respectivamente.

### **Efeitos de Idade, Sexo e Raça**

Baseado na análise de farmacocinética da população com dados coletados de 340 pacientes, sexo, raça, e idade não têm efeito clinicamente significativo na farmacocinética de eribulina.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Nenhuma.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **5.1 Neutropenia**

A mielossupressão é dose-dependente e manifestada primariamente como neutropenia (seção 9). O monitoramento de hemogramas completos deve ser realizado em todos os pacientes antes de cada dose de eribulina. O tratamento com eribulina deve ser iniciado somente em pacientes com valores de ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  e plaquetas  $> 100 \times 10^9/L$ .

Ocorreu neutropenia febril em  $< 5\%$  dos pacientes com câncer de mama tratados com eribulina. Os pacientes experimentando neutropenia febril, neutropenia grave ou trombocitopenia, devem ser tratados de acordo com as recomendações da seção 8.2.

Os pacientes com ALT ou AST  $> 3 \times$  LSN experimentaram uma incidência mais alta de neutropenia de Grau 4 e neutropenia febril. Embora os dados sejam limitados, pacientes com bilirrubina  $> 1,5 \times$  LSN também tiveram uma incidência maior de neutropenia de Grau 4 e neutropenia febril.

A neutropenia grave deve ser gerenciada pelo uso de G-CSF ou equivalente por discricção do médico de acordo com as guias relevantes.

#### **5.2 Neuropatia Periférica**

Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais de neuropatia motora periférica e neuropatia sensorial. O desenvolvimento de neurotoxicidade periférica grave requer um atraso ou redução da dose (ver seção 8.2)

Em estudos clínicos, os pacientes com neuropatia pré-existente maior que Grau 2 foram excluídos. Entretanto, pacientes com neuropatia pré-existente de Grau 1 ou 2 não foram mais prováveis de desenvolver novos sintomas ou sintomas piorados que aqueles que entraram no estudo sem a condição.

#### **5.3 Prolongamento QT**

Em um estudo de ECG aberto, não-controlado, em 26 pacientes, foi observado prolongamento QT no Dia 8, independente da concentração de eribulina, sem observação de prolongamento QT no Dia 1. O monitoramento de ECG é recomendado se a terapia é iniciada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, medicamentos que conhecidamente prolongam o intervalo QT, incluindo antiarrítmicos de Classe Ia e III, e anormalidades eletrolíticas. Hipocalemia ou hipomagnesemia deve ser corrigida antes de iniciar Halaven® e estes eletrólitos devem ser monitorados periodicamente durante a terapia. A eribulina deve ser evitada em pacientes com síndrome congênita do QT longo.

#### **5.4 Carcinogênese, mutagênese, dano à fertilidade**

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com mesilato de eribulina.

O mesilato de eribulina não foi mutagênico em ensaios de mutação reversa em bactérias *in vitro* (teste de Ames).

O mesilato de eribulina foi positivo em ensaios de mutagênese de linfoma de camundongo, e foi clastogênico em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea de rato.

Os efeitos do Halaven® na fertilidade humana são desconhecidos. Não foram conduzidos estudos de fertilidade com mesilato de eribulina em humanos ou animais. Entretanto, achados não clínicos em estudos de toxicologia de dose repetida em cães e ratos sugerem que a fertilidade em machos pode ser comprometida pelo tratamento com mesilato de eribulina. Ratos exibiram toxicidade testicular (hipocelularidade de epitélio seminífero com hipospermia/aspermia) após dose com mesilato de eribulina em ou acima de 0,43 vezes a dose humana recomendada ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) dada uma vez por semana por 3 semanas, ou em ou acima de 0,21 vezes a dose humana recomendada ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) dada uma vez por semana por 3 de 5 semanas, repetida por 6 ciclos.

Toxicidade testicular foi observada também em cães que receberam 0,64 vezes a dose humana recomendada ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) semanalmente por 3 de 5 semanas, repetida por 6 ciclos.

### **5.5 Gravidez Categoria D**

Não existem estudos adequados e bem controlados com Halaven® em mulheres grávidas.

Halaven® é um inibidor do microtúbulo, portanto, é esperado causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Toxicidade embrio-fetal e teratogenicidade ocorreram em ratos que receberam mesilato de eribulina a aproximadamente metade da dose humana recomendada baseada na área de superfície corporal. Se esta droga for usada durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida enquanto tomar esta droga, a paciente deve ser alertada sobre o dano potencial ao feto.

Em um estudo de desenvolvimento de toxicidade, ratas grávidas receberam infusão intravenosa de mesilato de eribulina durante a organogênese (dias gestacionais 8, 10, e 12) em doses aproximadamente 0,04, 0,13, 0,43 e 0,64 vezes a dose humana recomendada, baseada na área de superfície corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Aumento na taxa de aborto e de malformações graves externas e do tecido mole foram observados na prole em doses 0,64 vezes a dose humana recomendada baseadas na área de superfície corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), incluindo a ausência de um maxilar inferior, língua, estômago e baço. Morte/reabsorção embrio-fetal aumentada, pesos fetais diminuídos, e anomalias esqueléticas menores consistentes com o atraso no desenvolvimento foram relatados em doses de ou acima de 0,43 vezes a dose humana recomendada.

Toxicidade materna do mesilato de eribulina foi relatada em ratos em doses de ou acima de 0,43 vezes a dose humana recomendada ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), e incluiu baço aumentado, ganho de peso materno reduzido e consumo alimentar diminuído.

Mulheres em idade fértil devem ser alertadas para evitar a gravidez enquanto elas ou seus parceiros estiverem recebendo Halaven® e devem usar método contraceptivo efetivo durante e até 3 meses após o tratamento.

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe ao seu médico imediatamente em caso de suspeita de gravidez.**

### **5.6 Mães Amamentando**

Não se sabe se Halaven® é excretado no leite humano. Nenhum estudo foi conduzido em humanos ou animais para determinar se Halaven® é excretado no leite. Porque muitas drogas são excretadas no leite humano e por causa do potencial para reações adversas graves em bebês alimentados com leite humano contendo Halaven®, uma decisão deve ser tomada se para descontinuar a amamentação ou para descontinuar Halaven® levando em consideração a importância da droga para a mãe.

### **5.7 Uso Pediátrico**

A segurança e eficácia de Halaven® em pacientes pediátricos abaixo da idade de 18 anos não foram estabelecidas.

### **5.8 Uso Geriátrico**

O Estudo 1 não incluiu números suficientes de indivíduos de idade de 65 anos ou mais para determinar se eles responderiam diferentemente dos indivíduos mais jovens. Dos 827 indivíduos que receberam a dose e esquema recomendados de Halaven® nos estudos clínicos, 15% (121/827) tinham 65 ou mais, e 2% (17/827) dos pacientes tinham 75 ou mais. Nenhuma diferença geral na segurança foi observada entre estes indivíduos e indivíduos mais jovens.

### **5.9 Insuficiência Hepática**

Um estudo avaliou a farmacocinética da eribulina em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A; n=7) e moderada (Child-Pugh B; n=5). Comparada a pacientes com função hepática normal (n=6), a exposição à eribulina aumentou 1,8 vezes e 2,5 vezes em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada, respectivamente. Administração de Halaven® a uma dose de 1,1 mg/m<sup>2</sup> a pacientes com insuficiência hepática leve e 0,7 mg/m<sup>2</sup> a pacientes com insuficiência hepática moderada resultou em exposição similar à eribulina como uma dose de 1,4 mg/m<sup>2</sup> a pacientes com função hepática normal. Uma dose menor inicial de 1,1 mg/m<sup>2</sup> é recomendada para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) e de 0,7 mg/m<sup>2</sup> é recomendada para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B). Halaven® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C).

### **5.10 Insuficiência Renal**

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética com Halaven® em pacientes com insuficiência renal. Dados disponíveis sugerem que não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve (CrCl 50-80 ml/min). Entretanto, para pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl 30-50 ml/min), a média geométrica da exposição sistêmica normalizada para dose aumentou 2-vezes comparada a pacientes com função renal normal. Uma dose inicial menor de 1,1 mg/m<sup>2</sup> é recomendada para pacientes com insuficiência renal moderada. A segurança de Halaven® não foi estudada em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl < 30 ml/min).

### **5.11 Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

Halaven® pode causar efeitos colaterais como cansaço e tontura que podem levar a uma influência menor ou moderada na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se eles se sentirem cansados ou tontos.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### 6.1 Interação com outros medicamentos

Não são esperadas interações medicamentosas com inibidores CYP3A4, indutores CYP3A4 ou inibidores P-glicoproteína (P-gp). Não houve efeito sobre a exposição à eribulina (área sob a curva [AUC] e concentração máxima [C<sub>max</sub>]) quando eribulina foi administrada com ou sem cetoconazol, um potente inibidor CYP3A4 ou quando administrada com rifampicina, um potente indutor CYP3A4.

A eribulina não inibe as enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 nem induz as enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

### 6.2 Interação com alimento

Eribulina é uma droga de administração IV, portanto, não existe interação erbulina-alimento.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (15° – 30° C). Não congelar.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Para sua segurança, guarde-o em sua embalagem original.**

Armazenar Halaven® não diluído na seringa por até 4 horas em temperatura ambiente ou por até 24 horas sob refrigeração (2-8°C). Armazenar soluções diluídas de Halaven® por até 4 horas em temperatura ambiente ou até 24 horas sob refrigeração.

Descartar porções não usadas do frasco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Halaven® deve ser administrado sob a supervisão de um médico qualificado e experiente no uso de drogas citotóxicas.

### 8.1 Dose Recomendada

A dose recomendada de Halaven® como solução pronta para uso é 1,4 mg/m<sup>2</sup>, que deve ser administrada intravenosamente durante 2 a 5 minutos nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.

A dose recomendada de Halaven® em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) é 1,1 mg/m<sup>2</sup> administrada intravenosamente durante 2 a 5 minutos nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.



A dose recomendada de Halaven® em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) é 0,7 mg/m<sup>2</sup> administrada intravenosamente durante 2 a 5 minutos nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.

A dose recomendada de Halaven® em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance de creatinina de 30-50 ml/min) é 1,1 mg/m<sup>2</sup> administrada intravenosamente durante 2 a 5 minutos nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.

Não são recomendados ajustes de dose específicos para pacientes acima de 65 anos.

## 8.2 Duração do tratamento

Os pacientes que demonstram benefício clínico podem continuar o tratamento enquanto o benefício clínico for mantido.

## 8.3 Modificação de Dose

Avaliar para neuropatia periférica e obter hemogramas completos antes de cada dose.

### *Atrasos de dose Recomendados*

- Não administrar Halaven® no Dia 1 ou Dia 8 nas seguintes condições:
  - ANC < 1.000/mm<sup>3</sup>
  - Plaquetas < 75.000/mm<sup>3</sup>
  - Toxicidades não-hematológicas Grau 3 ou 4.
- A dose do Dia 8 pode ser atrasada por um máximo de 1 semana.
  - Se as toxicidades não se resolverem ou melhorarem para gravidade de Grau ≤ 2 até o Dia 15, omitir a dose.
  - Se as toxicidades se resolverem ou melhorarem para gravidade de Grau ≤ 2 até o Dia 15, administrar Halaven® em dose reduzida e iniciar o próximo ciclo não mais cedo que duas semanas depois.

### *Reduções de dose Recomendadas*

- Se uma dose foi atrasada por toxicidade e as toxicidades recuperaram-se para gravidade de Grau 2 ou menos, voltar a administração de Halaven® em uma dose reduzida como descrito na Tabela 1.
- Não reescalonar a dose de Halaven® após ter sido reduzida.

**Tabela 1 Reduções de Dose Recomendadas.**

<b>Descrição do Evento</b>	<b>Dose Recomendada de Halaven®</b>
<b>Reduzir permanentemente a dose de 1,4 mg/m<sup>2</sup> de Halaven® para qualquer das seguintes condições:</b> ANC <500/mm <sup>3</sup> por >7 dias ANC <1.000 /mm <sup>3</sup> com febre ou infecção Plaquetas <25.000/mm <sup>3</sup> Plaquetas <50.000/mm <sup>3</sup> requerendo transfusão Toxicidades não-hematológicas Grau 3 ou 4 Omissão ou atraso da dose de Halaven® do Dia 8 dose no ciclo anterior por toxicidade	1,1 mg/m <sup>2</sup>
<b>Ocorrência</b> de qualquer evento requerendo redução de dose permanente enquanto recebendo 1,1 mg/m <sup>2</sup>	0,7 mg/m <sup>2</sup>
<b>Ocorrência</b> de qualquer evento requerendo redução de dose permanente enquanto recebendo 0,7 mg/m <sup>2</sup>	Descontinuar Halaven®

ANC = contagem absoluta de neutrófilos.  
Toxicidades graduadas de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) versão 3.0 do National Cancer Institute (NCI)

#### **8.4 Instruções para Preparação e Administração**

Halaven® é um medicamento citotóxico anticâncer e, como com outros compostos tóxicos, deve-se ter cautela no seu manuseio. É recomendado o uso de luvas, óculos, e roupa protetora. Se a pele entrar em contato com a solução deve-se lavá-la imediatamente e completamente com água e sabão. Se entrar em contato com membranas mucosas, as membranas devem ser lavadas completamente com água. Halaven® deve ser preparado e administrado somente por pessoas treinadas apropriadamente no manuseio de agentes citotóxicos. Funcionárias grávidas não devem manipular Halaven®. Não há evidência que o mesilato de eribulina é um vesicante ou um irritante. No caso de extravasamento, o tratamento deve ser sintomático.

Retirar assepticamente a quantidade requerida de Halaven® do frasco de dose única e administrar não diluído ou diluído em 100 ml de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção, USP.

**Halaven® não deve ser diluído em solução para infusão de glicose 5%.**

Halaven® não deve ser misturado a outros medicamentos, portanto não deve ser administrado na mesma linha intravenosa concorrente com outros medicamentos.

Do ponto de vista microbiológico Halaven® deve ser usado imediatamente. O produto não tem a intenção de ser guardado após sua abertura ou após a diluição a menos que isto seja feito sob condições assépticas controladas e validadas. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são responsabilidade do usuário.

Dependendo dos controles microbiológicos apropriados, se não usada imediatamente a solução não diluída de Halaven® em uma seringa não deve ser armazenada por mais que 4 horas a 25°C e luz ambiente, ou 24 horas a 2-8°C.

Dependendo dos controles microbiológicos apropriados, soluções diluídas de Halaven® (0,02 mg/ml a 0,2 mg/ml em solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injeção não deve ser armazenada por mais de 4 horas a 25°C e luz ambiente ou 24 horas a 2-8°C.

Descartar porções não usadas do frasco.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas muito comuns (ocorrendo em  $\geq 10\%$  dos pacientes usando este medicamento) observadas nos estudos clínicos com Halaven® para câncer de mama são fornecidas abaixo:

**Transtornos do sangue e sistema linfático:** neutropenia; leucopenia; anemia

**Transtornos do sistema nervoso:** neuropatia periférica; dor de cabeça

**Transtornos gerais e condições do local da administração:** astenia/fatiga; pirexia; inflamação da mucosa; edema periférico

**Transtornos gastrointestinais:** constipação; diarreia; náusea; vômito

**Transtornos músculos-esqueléticos e tecido conectivo:** artralgia/mialgia; dor nas costas; dor óssea; dor na extremidade

**Investigações:** peso diminuído

**Transtornos do metabolismo e nutrição:** apetite diminuído

**Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino:** tosse; dispnéia

**Transtornos da pele e tecido subcutâneo:** alopecia

**Infecções e infestações:** infecção do trato urinário

Reações adversas comuns (ocorrendo entre 1% e 10% dos pacientes usando esta droga): As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em  $\geq 1\%$  a  $< 10\%$  do grupo tratado com Halaven®:

**Transtornos do sangue e sistema linfático:** neutropenia febril; linfopenia; trombocitopenia

**Transtornos do olho:** lacrimação aumentada

**Transtornos gastrointestinais:** dispepsia; dor abdominal; estomatite; boca seca

**Transtornos gerais e condições do local da administração:** dor

**Eventos hepatobiliares:** aspartato aminotransferase aumentada; alanina aminotransferase aumentada; hiperbilirrubinemia

**Infecções e infestações:** infecção do trato respiratório superior; pneumonia

**Transtornos do metabolismo e nutrição:** hipocalemia; hipomagnesemia; desidratação

**Transtornos músculos-esqueléticos e tecido conectivo:** espasmo muscular; fraqueza muscular

**Transtornos do sistema nervoso:** disgeusia; tontura

**Transtornos psiquiátricos:** insônia; ansiedade; depressão

**Transtornos da pele e tecido subcutâneo:** erupção cutânea; prurido

Reações adversas incomuns (ocorrendo entre 0,1% e 1% dos pacientes usando esta droga): As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em  $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$  do grupo tratado com Halaven®:

**Eventos hepatobiliares:** gama glutamil transferase aumentada

**Infecções e infestações:** sepse

### Reações Adversas Pós-comercialização

Devido ao fato de que estas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com confiança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à droga.

**Transtornos do sistema imune:** hipersensibilidade à droga

**Transtornos hepatobiliares:** hepatite

**Transtornos gastrointestinais:** pancreatite

**Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino:** doença pulmonar intersticial

**Atenção:** Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm) ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Superdose de Halaven® foi relatada em aproximadamente 4 vezes a dose recomendada, que resultou em neutropenia de Grau 3 durando sete dias e uma reação de hipersensibilidade de Grau 3 durando apenas um dia.

Não existe antídoto conhecido para superdose de Halaven®.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III- DIZERES LEGAIS

MS- 1.7310.0001.001-4

Farmacêutico Responsável: Maria Sílvia Paulista Guerra Campos – CRF –SP 14461

Importado e Distribuído por: Eisai Laboratórios Ltda., Av. Dr. Cardoso de Melo, 1628/1644, São Paulo - SP

CNPJ: 08.416.362/0001-70

Fabricado por: Eisai Inc., 900 Davis Drive, Research Triangle Park, NC 27709 - EUA

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800-762-5381

**Uso restrito a hospitais**

**Venda sob prescrição médica**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/05/2013**

