

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

HALAVEN 0,44 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml contém mesilato de eribulina equivalente a 0,44 mg de eribulina.

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução aquosa incolor e límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

HALAVEN é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático que progrediu após pelo menos um regime quimioterapêutico para a doença avançada (ver secção 5.1). A terapêutica anterior deverá ter incluído uma antraciclina e um taxano, em contexto adjuvante ou metastático, a menos que os doentes não fossem adequados para estes tratamentos.

HALAVEN é indicado para o tratamento de doentes adultos com lipossarcoma não resseccionável que receberam terapêutica anterior contendo antraciclinas (a menos que não fosse adequado) para a doença avançada ou metastática (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

HALAVEN só deve ser prescrito por um médico qualificado com experiência na utilização apropriada da terapêutica anticancerígena. Só deve ser administrado por um profissional de saúde devidamente qualificado.

Posologia

A dose recomendada de eribulina, na forma da solução pronta a utilizar, é de 1,23 mg/m², a qual deve ser administrada por via intravenosa durante 2 a 5 minutos nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias.

Atenção:

Na União Europeia (UE), a dose recomendada refere-se à base da substância ativa (eribulina). O cálculo da dose individual a ser administrada a um doente deve basear-se na dosagem da solução pronta a utilizar que contém 0,44 mg/ml de eribulina e na recomendação posológica de 1,23 mg/m². As recomendações para diminuição da dose abaixo indicadas são também apresentadas como a dose de eribulina a ser administrada com base na dosagem da solução pronta a utilizar.

Nos ensaios de referência, nas publicações correspondentes e em algumas outras regiões, p. ex., Estados Unidos e Suíça, a dose recomendada baseia-se na forma do sal (mesilato de eribulina).

Os doentes podem ter náuseas ou vômitos. Deve considerar-se a profilaxia antiemética incluindo corticosteroides.

Adiamento da administração da dose durante a terapêutica

A administração de HALAVEN deve ser adiada no Dia 1 ou no Dia 8 devido a qualquer uma das seguintes:

- Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) < $1 \times 10^9/l$
- Plaquetas < $75 \times 10^9/l$
- Toxicidades não hematológicas de Grau 3 ou 4.

Diminuição da dose durante a terapêutica

As recomendações para diminuição da dose no caso de repetição do tratamento são indicadas na tabela seguinte.

Recomendações para diminuição da dose

Reação adversa após administração anterior de HALAVEN	Dose recomendada de eribulina
Hematológica:	
CAN < $0,5 \times 10^9/l$, com uma duração superior a 7 dias	0,97 mg/m ²
CAN < $1 \times 10^9/l$, neutropenia complicada por febre ou infecção	
Plaquetas < $25 \times 10^9/l$, trombocitopenia	
Plaquetas < $50 \times 10^9/l$, trombocitopenia complicada por hemorragia ou exigindo transfusão de sangue ou plaquetas	
Não hematológica:	
Qualquer Grau 3 ou 4 no ciclo anterior	
Recorrência de quaisquer reações adversas hematológicas ou não hematológicas tal como especificado acima	
Apesar da diminuição para 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Apesar da diminuição para 0,62 mg/m ²	Considerar suspensão

A dose de eribulina não deve voltar a ser aumentada após ter sido diminuída.

Doentes com afeção hepática

Afeção hepática causada por metástases

A dose recomendada de eribulina em doentes com disfunção hepática ligeira (Child-Pugh A) é de 0,97 mg/m², administrada por via intravenosa durante 2 a 5 minutos, nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. A dose recomendada de eribulina em doentes com disfunção hepática moderada (Child-Pugh B) é de 0,62 mg/m², administrada por via intravenosa durante 2 a 5 minutos, nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias.

A disfunção hepática grave (Child-Pugh C) não foi estudada mas é de prever que seja necessária uma diminuição mais acentuada da dose se a eribulina for utilizada nestes doentes.

Afeção hepática causada por cirrose

Este grupo de doentes não foi estudado. Podem utilizar-se as doses acima indicadas na disfunção ligeira e moderada mas aconselha-se uma monitorização frequente dado que as doses podem necessitar de reajuste.

Doentes com compromisso renal

Alguns doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina <50 ml/min) podem apresentar um aumento da exposição à eribulina e podem necessitar de uma diminuição da

dose. Aconselha-se precaução e monitorização frequente da segurança em todos os doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Doentes idosos

Não se recomendam ajustes posológicos específicos com base na idade do doente (ver secção 4.8).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de HALAVEN em crianças e adolescentes para a indicação de cancro da mama.

Não existe utilização relevante de HALAVEN na população pediátrica para a indicação de sarcoma dos tecidos moles (ver secção 5.1).

Modo de administração

HALAVEN é para ser utilizado por via intravenosa. A dose pode ser diluída utilizando até 100 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Não deve ser diluída numa solução para perfusão de glucose a 5%. Para as instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. Deve assegurar-se um bom acesso venoso periférico ou uma linha central patente antes da administração. Não existe qualquer evidência de que o mesilato de eribulina seja um vesicante ou irritante. No caso de extravasamento, o tratamento deve ser sintomático. Para informações relevantes sobre o manuseamento de medicamentos citotóxicos, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Amamentação

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hematologia

A mielossupressão é dependente da dose e manifestou-se principalmente sob a forma de neutropenia (secção 4.8). Deve efetuar-se a monitorização dos hemogramas em todos os doentes antes de cada dose de eribulina. O tratamento com eribulina só deve ser iniciado em doentes com valores da contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e das plaquetas $> 100 \times 10^9/l$.

Ocorreu neutropenia febril em menos de 5% dos doentes tratados com eribulina. Os doentes que apresentem neutropenia febril, neutropenia grave ou trombocitopenia, devem ser tratados de acordo com as recomendações da secção 4.2.

Doentes com alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) mais de 3 vezes superior ao limite superior normal (LSN) tiveram uma incidência mais elevada de neutropenia de Grau 4 e de neutropenia febril. Embora os dados sejam limitados, os doentes com bilirrubina mais de 1,5 vezes superior ao LSN também tiveram uma incidência mais elevada de neutropenia de Grau 4 e de neutropenia febril.

Foram notificados casos fatais de neutropenia febril, sépsis neutropénica, sépsis e choque séptico.

A neutropenia grave pode ser tratada por administração de fator estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF) ou um equivalente, dependendo do critério do médico, de acordo com as normas de orientação relevantes (ver secção 5.1).

Neuropatia periférica

Os doentes devem ser monitorizados regularmente para deteção de sinais de neuropatia motora e sensorial periférica. O desenvolvimento de neurotoxicidade periférica grave exige o adiamento da administração da dose ou a diminuição da mesma (ver secção 4.2).

Em ensaios clínicos, os doentes com neuropatia pré-existente de grau superior a Grau 2, foram excluídos. Contudo, a probabilidade de doentes com neuropatia pré-existente de Grau 1 ou 2 de desenvolverem novos sintomas ou agravamento dos mesmos não foi maior do que a de doentes que entraram no estudo sem esta patologia.

Prolongamento do intervalo QT

Num estudo aberto, não controlado, de ECGs em 26 doentes, observou-se prolongamento do intervalo QT no Dia 8, independentemente da concentração da eribulina, sem se ter observado prolongamento de QT no Dia 1. Recomenda-se a monitorização eletrocardiográfica se a terapêutica for iniciada em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, com bradiarritmias ou tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT, incluindo antiarrítmicos de Classe Ia e III, e com anomalias eletrolíticas. A hipocaliemia, a hipocalcemia e a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes de se iniciar HALAVEN e estes eletrólitos devem ser monitorizados periodicamente durante a terapêutica. A eribulina deve ser evitada em doentes com síndrome congénita de QT longo.

Excipientes

Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool), menos de 100 mg por dose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A eribulina é excretada principalmente (até 70%) por excreção biliar. Desconhece-se qual a proteína de transporte envolvida neste processo. A eribulina não é um substrato dos transportadores da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), de aniões orgânicos (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), de proteínas associadas à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2, MRP4) e da bomba de exportação de sais biliares (BSEP).

Não são de prever interações medicamentosas com os inibidores e indutores da CYP3A4. A exposição da eribulina (AUC e C_{max}) não foi afetada pelo cetoconazol, um inibidor da CYP3A4 e da glicoproteína P (Pgp) e pela rifampicina, um indutor da CYP3A4.

Efeitos da eribulina na farmacocinética de outros medicamentos

Dados *in vitro* indicam que a eribulina é um inibidor ligeiro da importante enzima metabolizadora de medicamentos CYP3A4. Não estão disponíveis dados *in vivo*. Recomenda-se precaução e a monitorização de acontecimentos adversos com o uso concomitante de substâncias com um índice terapêutico estreito e que são eliminadas predominantemente por metabolismo mediado pela CYP3A4 (por ex. alfentanilo, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimizida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

A eribulina não inibe as enzimas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 do CYP, nas concentrações clinicamente relevantes.

Em concentrações clinicamente relevantes, a eribulina não inibiu a atividade da BCRP nem a atividade mediada pelos transportadores OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 e OATP1B3.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de eribulina em mulheres grávidas é inexistente. A eribulina é embriotóxica, fetotóxica e teratogénica em ratos. HALAVEN não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário e após cuidadosa consideração das necessidades da mãe e do risco para o feto.

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar uma gravidez enquanto elas ou o seu parceiro estiverem a ser submetidos a tratamento com HALAVEN e têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento.

Amamentação

Desconhece-se se a eribulina/metabolitos são excretados no leite humano ou animal. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes e, por conseguinte, HALAVEN não deve ser utilizado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Observou-se toxicidade testicular em ratos e cães (ver secção 5.3). Os doentes do sexo masculino devem aconselhar-se sobre a conservação de esperma antes do tratamento, devido à possibilidade de infertilidade irreversível resultante da terapêutica com HALAVEN.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

HALAVEN pode causar reações adversas, como cansaço e tonturas, que podem ter efeitos reduzidos ou moderados na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas no caso de se sentirem cansados ou tontos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas comunicadas com maior frequência relacionadas com HALAVEN são supressão da medula óssea manifestada na forma de neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia com infeções associadas. Foi também comunicado o aparecimento ou o agravamento de neuropatia periférica pré-existente. As toxicidades gastrointestinais, manifestadas na forma de anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação e estomatite fazem também parte dos efeitos indesejáveis comunicados. Outros efeitos indesejáveis incluem fadiga, alopecia, aumento das enzimas hepáticas, sépsis e síndrome da dor musculoesquelética.

Lista tabelada de reações adversas

Salvo indicação em contrário, a tabela seguinte apresenta as taxas de incidência de reações adversas observadas em doentes com cancro da mama e com sarcoma dos tecidos moles que receberam a dose recomendada em estudos de Fase 2 e de Fase 3.

As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de frequência dentro de cada classe de frequência. Nos casos em que ocorreram reações de Grau 3 ou 4, indica-se a frequência total real e a frequência das reações de Grau 3 ou 4.

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas – todos os graus			
	Muito frequentes (Frequência %)	Frequentes (Frequência %)	Pouco frequentes (Frequência %)	Raros ou desconhecido
Infeções e infestações		Infeção das vias urinárias (8,5%) (G3/4: 0,7%) Pneumonia (1,6%) (G3/4: 1,0%) Candidíase oral Herpes oral Infeção das vias respiratórias superiores Nasofaringite Rinite Herpes zoster	Sépsis (0,5%) (G3/4: 0,5%) ^a Sépsis neutropénica (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a Choque séptico (0,2%) (G3/4: 0,2%) ^a	
Doenças do sangue e do sistema linfático	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 febril (4,5%) (G3/4: 4,4%) ^a Trombocitopenia (4,2%) (G3/4: 0,7%)		* Coagulação intravascular disseminada ^b
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite (22,5%) (G3/4: 0,7%) ^d	Hipocaliemia (6,8%) (G3/4: 2,0%) Hipomagnesemia (2,8%) (G3/4: 0,3%) Desidratação (2,8 %) (G3/4: 0,5%) ^d Hiperglicemia Hipofosfatemia Hipocalcemia		
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia Depressão		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica ^c (35,9%) (G3/4: 7,3%) Cefaleias (17,5%) (G3/4: 0,7%)	Disgeusia Tonturas (9,0%) (G3/4: 0,4%) ^d Hipostesia Letargia Neurotoxicidade		
Afeções oculares		Lacrimação aumentada (5,8%) (G3/4: 0,1%) ^d Conjuntivite		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens Acufeno		
Cardiopatias		Taquicardia		
Vasculopatias		Afrontamentos Embolia pulmonar (1,3%) (G3/4: 1,1%) ^a	Trombose venosa profunda	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (15,2%) ^a (G3/4: 3,5%) ^a Tosse (15,0%) (G3/4: 0,5%) ^d	Dor orofaríngea Epistaxe Rinorreia	Doença pulmonar intersticial (0,2%) (G3/4: 0,1%)	

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas – todos os graus			
	Muito frequentes (Frequência %)	Frequentes (Frequência %)	Pouco frequentes (Frequência %)	Raros ou desconhecido
Doenças gastrointestinais	Náuseas (35,7%) (G3/4: 1,1%) ^d Obstipação (22,3%) (G3/4: 0,7%) ^d Diarreia (18,7%) (G3/4: 0,8%) Vômitos (18,1%) (G3/4: 1,0%)	Dor abdominal Estomatite (11,1%) (G3/4: 1,0%) ^d Secura da boca Dispepsia (6,5%) (G3/4: 0,3%) ^d Doença do refluxo gastroesofágico Distensão abdominal	Ulceração da boca Pancreatite	
Afeções hepatobiliares		Aumento da aspartato aminotransferase (7,7%) (G3/4: 1,4%) ^d Aumento da alanina aminotransferase (7,6%) (G3/4: 1,9%) ^d Aumento da gama-glutamilttransferase (1,7%) (G3/4: 0,9%) ^d Hiperbilirrubinemia (1,4%) (G3/4: 0,4%)	Hepatotoxicidade (0,8%) (G3/4: 0,6%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	Exantema cutâneo (4,9%) (G3/4: 0,1%) Prurido (3,9%) (G3/4: 0,1%) ^d Perturbações ungueais Sudorese noturna Secura da pele Eritema Hiperidrose Eritrodisestesia palmar-plantar (1,0%) (G3/4: 0,1%) ^d	Angioedema	**Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólise epidérmica tóxica ^b
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia e mialgia (20,4%) (G3/4: 1,0%) Lombalgia (12,8%) (G3/4: 1,5%) Dor nas extremidades (10,0%) (G3/4: 0,7%) ^d	Dor óssea (6,7%) (G3/4: 1,2%) Espasmos musculares (5,3%) (G3/4: 0,1%) ^d Dor musculoesquelética Dor torácica musculoesquelética Fraqueza muscular		
Doenças renais e urinárias		Disúria	Hematúria Proteinúria Insuficiência renal	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga/Astenia (53,2%) (G3/4: 7,7%) Pirexia (21,8%) (G3/4: 0,7%)	Inflamação das mucosas (6,4%) (G3/4: 0,9%) ^d Edema periférico Dor Arrepios Dor torácica Doença de tipo gripal		
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição do peso (11,4%) (G3/4: 0,4%) ^d			

^a Inclui acontecimentos de Grau 5

^b A partir de notificações espontâneas

- ^c Inclui os termos preferidos de neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, polineuropatia, parestesia, neuropatia sensorial periférica, neuropatia sensitivo-motora periférica e polineuropatia desmielinizante
- ^d Nenhum acontecimento de Grau 4
- ^{*} Raros
- ^{**} Frequência desconhecida

Em termos globais, os perfis de segurança nas populações de doentes com cancro da mama e com sarcoma dos tecidos moles foram semelhantes.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

A neutropenia observada foi reversível e não cumulativa; o tempo médio até ao valor mínimo foi de 13 dias e o tempo médio até à recuperação de neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/l$) foi de 8 dias.

Ocorreram contagens de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ com uma duração superior a 7 dias em 13% dos doentes com cancro da mama tratados com eribulina no estudo EMBRACE.

A neutropenia foi notificada como um acontecimento adverso emergente do tratamento (*Treatment Emergent Adverse Event* - TEAE) em 151/404 (37,4% para todos os graus) na população com sarcoma, em comparação com 902/1559 (57,9% para todos os graus) na população com cancro da mama. As frequências agrupadas de TEAE e de alterações laboratoriais em termos de neutrófilos, combinadas, foram de 307/404 (76,0%) e 1314/1559 (84,3%), respetivamente. A duração mediana do tratamento foi de 12,0 semanas para os doentes com sarcoma e de 15,9 semanas para os doentes com cancro da mama.

Foram notificados casos fatais de neutropenia febril, sépsis neutropénica, sépsis e choque séptico. Dos 1963 doentes com cancro da mama e com sarcoma dos tecidos moles que receberam eribulina na dose recomendada nos ensaios clínicos, ocorreu um acontecimento fatal de sépsis neutropénica (0,1%) e de neutropenia febril (0,1%) em cada um. Para além disso, ocorreram 3 acontecimentos fatais de sépsis (0,2%) e um de choque séptico (0,1%).

A neutropenia grave pode ser tratada por administração de G-CSF (fator estimulante de colónias de granulócitos) ou equivalente, dependendo do critério do médico, de acordo com as normas de orientação relevantes. Dezoito por cento e 13% dos doentes tratados com eribulina receberam G-CSF nos dois estudos de fase 3 no cancro da mama (Estudos 305 e 301, respetivamente). No estudo de fase 3 no sarcoma (Estudo 309), 26% dos doentes tratados com eribulina receberam G-CSF.

A neutropenia resultou em suspensão do tratamento em $< 1\%$ dos doentes que receberam eribulina.

Coagulação intravascular disseminada

Foram comunicados casos de coagulação intravascular disseminada, tipicamente em associação com neutropenia e/ou sépsis

Neuropatia periférica

Nos 1559 doentes com cancro da mama, a reação adversa mais frequente que resultou na suspensão do tratamento com eribulina foi a neuropatia periférica (3,4%). O tempo mediano até à neuropatia de Grau 2 foi de 12,6 semanas (após 4 ciclos). Dos 404 doentes com sarcoma, 2 doentes descontinuaram o tratamento com eribulina devido a neuropatia periférica. O tempo mediano até à neuropatia periférica de Grau 2 foi de 18,4 semanas.

O desenvolvimento de neuropatia periférica de Grau 3 ou 4 ocorreu em 7,4% dos doentes com cancro da mama e em 3,5% dos doentes com sarcoma. Em ensaios clínicos, os doentes com neuropatia pré-existente tinham tantas probabilidades de desenvolver novos sintomas ou agravamento dos mesmos como aqueles que entraram no estudo sem esta patologia.

Em doentes com cancro da mama com neuropatia periférica pré-existente de Grau 1 ou 2, a frequência de neuropatia periférica de Grau 3 emergente do tratamento foi de 14%.

Hepatotoxicidade

Em alguns doentes com níveis de enzimas hepáticas normais/anormais antes do tratamento com eribulina, foram comunicados níveis aumentados de enzimas hepáticas após o início da terapêutica com eribulina. Estas elevações parecem ter ocorrido nas primeiras fases do tratamento com eribulina,

nos ciclos 1 – 2 para a maioria desses doentes no entanto, apesar de se pensar tratar de um fenómeno de adaptação do fígado à terapêutica com eribulina e não um sinal de toxicidade hepática significativa na maioria dos doentes, foram relatados casos de hepatotoxicidade.

Populações especiais

População idosa

Dos 1 559 doentes com cancro da mama tratados com a dose recomendada de eribulina, 283 doentes (18,2%) tinham ≥ 65 anos de idade. Na população dos 404 doentes com sarcoma, 90 doentes (22,3%) tratados com eribulina tinham ≥ 65 anos de idade. O perfil de segurança da eribulina em doentes idosos (≥ 65 anos de idade) foi semelhante ao de doentes com < 65 anos de idade exceto para a astenia/fadiga que demonstrou uma tendência de aumento com a idade. Não se recomendam quaisquer ajustes posológicos na população idosa.

Doentes com afeção hepática

Doentes com ALT ou AST mais de 3 vezes superior ao LSN apresentaram uma incidência mais elevada de neutropenia de Grau 4 e de neutropenia febril. Embora os dados sejam limitados, doentes com uma bilirrubina mais de 1,5 vezes superior ao LSN também tiveram uma incidência mais elevada de neutropenia de Grau 4 e de neutropenia febril (ver também secções 4.2 e 5.2).

População pediátrica

Foram realizados três estudos abertos, os Estudos 113, 213 e 223, em doentes pediátricos com tumores sólidos e linfomas refratários ou recorrentes, mas excluindo tumores do sistema nervoso central (SNC) (ver secção 5.1).

A segurança da eribulina em monoterapia foi avaliada em 43 doentes pediátricos que receberam até $1,58 \text{ mg/m}^2$ nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias (Estudos 113 e 223). A segurança da eribulina em associação com o irinotecano foi também avaliada em 40 doentes pediátricos que receberam eribulina $1,23 \text{ mg/m}^2$ nos Dias 1 e 8 e irinotecano 20 ou 40 mg/m^2 nos Dias 1 a 5 de um ciclo de 21 dias, ou 100 ou 125 mg/m^2 nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias (Estudo 213).

No Estudo 113 (Fase 1), as reações adversas medicamentosas notificadas com mais frequência foram diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição da contagem de linfócitos, anemia e diminuição da contagem de neutrófilos.

No Estudo 213 (Fase 1/2), as reações adversas medicamentosas notificadas com mais frequência foram neutropenia (Fase 1) e diarreia e diminuição da contagem de neutrófilos (Fase 2).

No Estudo 223 (Fase 2), as reações adversas medicamentosas notificadas com mais frequência foram diminuição da contagem de neutrófilos, anemia e diminuição da contagem de glóbulos brancos.

O perfil de segurança da eribulina em monoterapia ou em associação com o cloridrato de irinotecano nesta população pediátrica foi consistente com o perfil de segurança conhecido de qualquer um dos fármacos do estudo na população adulta.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Num caso de sobredosagem, o doente recebeu acidentalmente 7,6 mg de eribulina (aproximadamente 4 vezes a dose planeada) e desenvolveu, subsequentemente, uma reação de hipersensibilidade (Grau 3) no Dia 3 e neutropenia (Grau 3) no Dia 7. As duas reações adversas resolveram-se com cuidados de suporte.

Não existe um antídoto conhecido para a sobredosagem com eribulina. No caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado com frequência. O tratamento da sobredosagem deve incluir intervenções médicas de suporte para tratar as manifestações clínicas que se apresentem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros antineoplásicos, código ATC: L01XX41

O mesilato de eribulina é um inibidor da dinâmica dos microtúbulos, que pertence aos antineoplásicos da classe das halicondrinas. É um análogo sintético, estruturalmente simplificado da halicondrina B, um produto natural isolado da esponja marinha *Halichondria okadai*.

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 os seus efeitos através de um mecanismo antimitótico baseado na tubulina que causa o bloqueio das fases G₂/M do ciclo celular, disrupção dos fusos mitóticos e, finalmente, a apoptose celular após bloqueio mitótico prolongado e irreversível.

Eficácia clínica

Cancro da mama

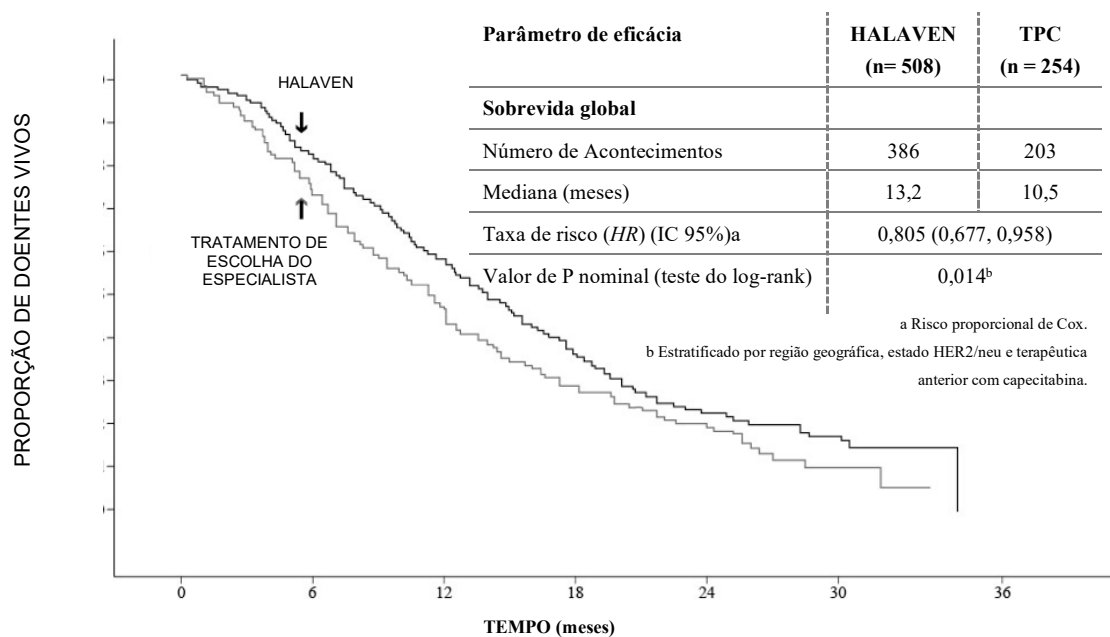
A eficácia de HALAVEN no cancro da mama é fundamentalmente suportada por dois estudos comparativos, aleatorizados, de Fase 3.

Os 762 doentes do estudo de referência EMBRACE de Fase 3 (Estudo 305) tinham cancro da mama localmente recorrente ou metastático e tinham sido submetidos previamente a pelo menos dois e a um máximo de cinco regimes quimioterapêuticos, incluindo uma antraciclina e um taxano (a menos que contraindicado). Os doentes deveriam ter sofrido progressão no período de 6 meses após o último regime quimioterapêutico. Relativamente ao HER2 os doentes eram: 16,1% positivos, 74,2% negativos e 9,7% desconhecido, sendo 18,9% dos doentes triplamente negativos. Foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receber HALAVEN ou o tratamento de escolha do especialista (TPC - *treatment of physician's choice*), que consistiu, em 97%, na quimioterapia (26% em vinorelbina, 18% em gemcitabina, 18% em capecitabina, 16% em taxanos, 9% em antraciclinas, 10% noutra quimioterapia) e, em 3%, na hormonoterapia.

O estudo satisfaz o critério de avaliação primário com um resultado da sobrevida global (OS – *overall survival*) melhor, de forma estatisticamente significativa, no grupo da eribulina em comparação com o grupo de TPC, com um nível de 55% de acontecimentos.

Este resultado foi confirmado através de uma análise atualizada da sobrevida geral realizada para 77% dos eventos.

Estudo 305 - Sobrevida Global Atualizada (população ITT-Intenção de tratar)



	NÚMERO DE DOENTES EM RISCO						
	0	6	12	18	24	30	36
HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0
TPC	254	178	106	61	26	5	0

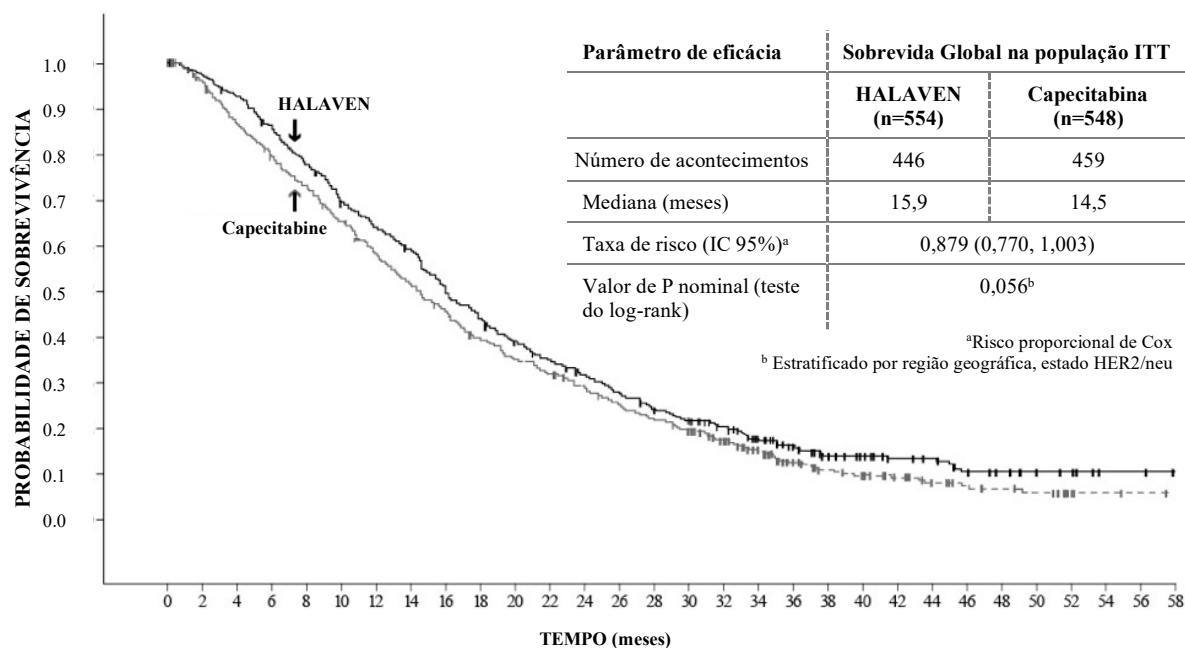
Por revisão independente, a mediana da sobrevida sem progressão foi de 3,7 meses para a eribulina em comparação com 2,2 meses no braço TPC (taxa de risco 0,865, IC 95%: 0,714, 1,048, $p=0,137$). Em doentes avaliáveis quanto à resposta, também por revisão independente, a taxa de resposta objetiva de acordo com os critérios RECIST [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos)] foi de 12,2% (IC 95%: 9,4%; 15,5%) no braço da eribulina em comparação com 4,7% (IC 95%: 2,3%, 8,4%) no braço de TPC.

Observou-se um efeito positivo sobre a OS em ambos os grupos, refratário e não refratário aos taxanos. Na atualização da sobrevida global, a taxa de risco da eribulina *versus* TPC foi de 0,90 (IC 95%: 0,71; 1,14) a favor da eribulina nas doentes refratárias aos taxanos e de 0,73 (IC 95%: 0,56; 0,96) nas doentes não refratárias aos taxanos.

O efeito positivo sobre a sobrevida global foi observado tanto no grupo de doentes sem exposição anterior à capecitabina como naquelas previamente tratadas com capecitabina. A análise da sobrevida global atualizada revelou um benefício relativo à sobrevida no grupo da eribulina em comparação com o grupo de TPC tanto nos doentes previamente tratados com capecitabina com uma taxa de risco de 0,787 (IC 95%: 0,645; 0,961), como nos doentes sem exposição anterior à capecitabina com uma taxa de risco correspondente de 0,865 (IC 95%: 0,606; 1,233).

O segundo estudo de Fase 3, realizado numa fase mais precoce do cancro da mama metastático, Estudo 301, foi um estudo aberto, aleatorizado, em doentes ($n=1102$) com cancro da mama localmente recorrente ou metastático para investigar a eficácia de HALAVEN em monoterapia em comparação com capecitabina também em monoterapia em termos de Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Progressão como critério de avaliação co-primário. Os doentes tinham recebido anteriormente até três regimes quimioterapêuticos, incluindo uma antraciclina e um taxano ou um máximo de dois nos estados avançados da doença, sendo a percentagem que recebeu 0, 1 ou 2 antes dos tratamentos de quimioterapia para cancro da mama metastático de 20,0%, 52,0% ou 27,2% respetivamente. O estado HER2 dos doentes era: 15,3% positivos, 68,5% negativos e 16,2% desconhecido, sendo 25,8% dos doentes triplamente negativos.

Estudo 301 – Sobrevida Global (população ITT)



NÚMERO DE DOENTES EM RISCO

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

A sobrevida livre de progressão avaliada por revisão independente era semelhante entre a eribulina e a capecitabina com medianas de 4,1 meses vs 4,2 meses (taxa de risco 1,08; [IC 95%: 0,932, 1,250]) respetivamente. A taxa de resposta objetiva avaliada por revisão independente era também semelhante entre a eribulina e a capecitabina; 11,0% (IC 95%: 8,5, 13,9) no grupo de eribulina e 11,5% (IC 95%: 8,9, 14,5) no grupo de capecitabina.

A sobrevida global em doentes HER2 negativos e HER2 positivos nos grupos de eribulina e de controlo no Estudo 305 e no Estudo 301 é apresentada abaixo:

Parâmetro de eficácia	Estudo 305 Sobrevida Global Atualizada na população ITT			
	HER2 Negativo		HER2 Positivo	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Número de acontecimentos	285	151	66	37
Mediana (meses)	13,4	10,5	11,8	8,9
Taxa de risco (IC 95%)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
Valor de P nominal (teste do log-rank)	0,106		0,015	

Parâmetro de eficácia	Estudo 301 Sobrevida Global População ITT			
	HER2 Negativo		HER2 Positivo	
	HALAVEN (n = 375)	Capecitabina (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Capecitabina (n = 83)
Número de acontecimentos	296	316	73	73
Mediana (meses)	15,9	13,5	14,3	17,1
Taxa de risco (IC 95%)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
Valor de P nominal (teste do log-rank)	0,030		0,837	

Nota: A terapêutica concomitante anti-HER2 não foi incluída no Estudo 305 nem no Estudo 301.

Liposarcoma

A eficácia da eribulina no liposarcoma é suportada pelo estudo de referência de fase 3 no sarcoma (Estudo 309). Os doentes neste estudo (n=452) tinham sarcoma dos tecidos moles localmente recorrente, inoperável e/ou metastático de um ou dois subtipos – leiomiomasarcoma ou liposarcoma. Os doentes tinham recebido pelo menos dois regimes quimioterapêuticos anteriores, sendo que um destes teria de ter sido uma antraciclina (a menos que contraindicado).

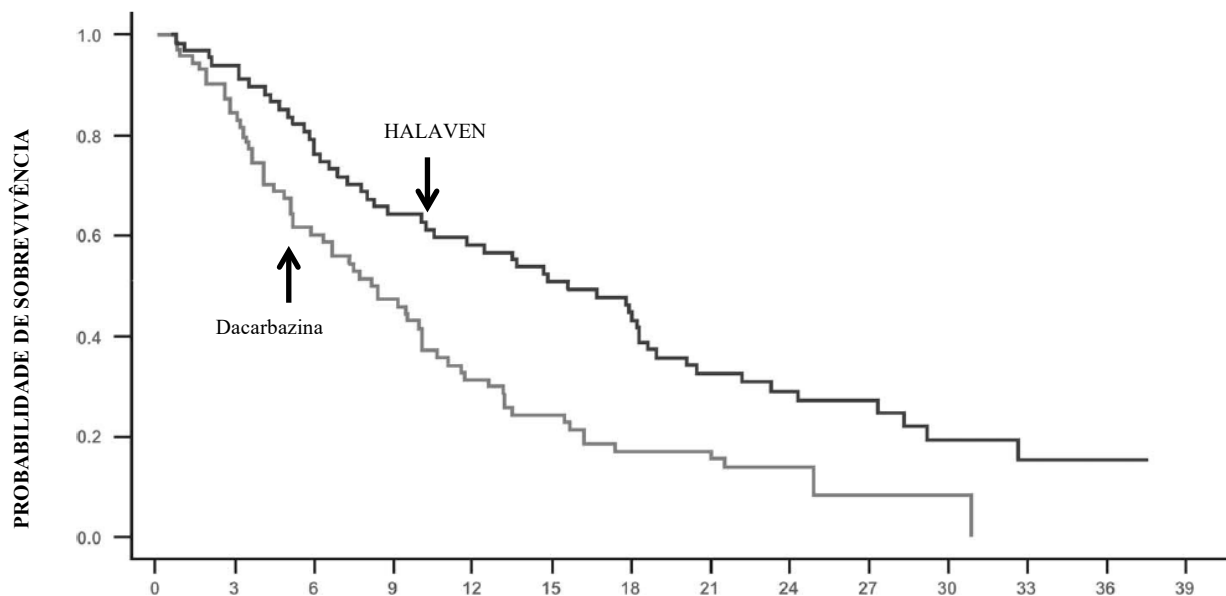
Os doentes tinham de ter progredido no período de 6 meses desde o seu último regime quimioterapêutico. Foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem 1,23 mg/m² de eribulina nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias ou 850 mg/m², 1000 mg/m² ou 1200 mg/m² de dacarbazina (dose determinada pelo investigador antes da aleatorização), de 21 em 21 dias.

No Estudo 309, observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na OS em doentes aleatorizados para o braço da eribulina em comparação com o braço de controlo. Isto traduziu-se numa melhoria de 2 meses da OS mediana (13,5 meses para os doentes tratados com eribulina *versus* 11,5 meses para os doentes tratados com dacarbazina). Não houve uma diferença significativa na sobrevida sem progressão ou na taxa de resposta global entre os braços de tratamento na população global.

Os efeitos do tratamento da eribulina foram limitados aos doentes com liposarcoma (45% desdiferenciado, 37% mixóide/células redondas e 18% pleomórfico no Estudo 309) com base numa análise de subgrupo pré-planeada da OS e da PFS. Não houve diferença na eficácia entre a eribulina e a dacarbazina em doentes com leiomiomasarcoma avançado ou metastático.

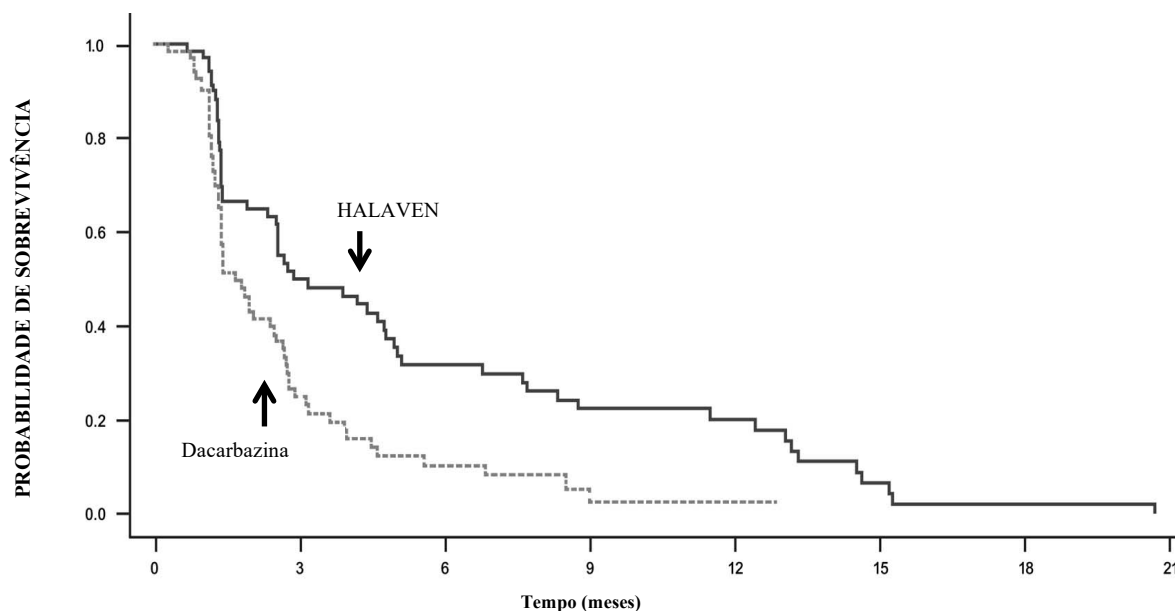
	Estudo 309 Subgrupo do liposarcoma		Estudo 309 Subgrupo do leiomiomasarcoma		Estudo 309 População ITT	
	HALAVEN (n=71)	Dacarbazina (n=72)	HALAVEN (n=157)	Dacarbazina (n=152)	HALAVEN (n=228)	Dacarbazina (n=224)
Sobrevida global						
Número de acontecimentos	52	63	124	118	176	181
Mediana meses	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Razão de risco (IC 95%)	0,511 (0,346; 0,753)		0,927 (0,714; 1,203)		0,768 (0,618; 0,954)	
Valor de p nominal	0,0006		0,5730		0,0169	
Sobrevida sem progressão						
Número de acontecimentos	57	59	140	129	197	188
Mediana meses	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Razão de risco (IC 95%)	0,521 (0,346; 0,784)		1,072 (0,835; 1,375)		0,877 (0,710; 1,085)	
Valor de p nominal	0,0015		0,5848		0,2287	

Estudo 309 – Sobrevida global no subgrupo do liposarcoma



	Tempo (meses)													
	NÚMERO DE DOENTES EM RISCO:													
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

Estudo 309 – Sobrevida sem progressão no subgrupo do liposarcoma



	Tempo (meses)														
	NÚMERO DE DOENTES EM RISCO:														
HALAVEN	71		28		17		12		9		3		1		0
Dacarbazina	72		15		5		2		1		0		0		0

População pediátrica

Cancro da mama

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com eribulina em todos os subgrupos da população pediátrica para a indicação de cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Sarcoma dos tecidos moles

A eficácia da eribulina foi avaliada mas não estabelecida em três estudos abertos:

O Estudo 113 foi um estudo de Fase 1, aberto, multicêntrico e de determinação da dose que avaliou a eribulina em doentes pediátricos com tumores sólidos e linfomas refratários ou recorrentes, mas excluindo os tumores do SNC. Um total de 22 doentes pediátricos (faixa etária: 3 a 17 anos) foram inscritos e tratados. Os doentes receberam eribulina por via intravenosa nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias a três níveis de dose (0,97, 1,23 e 1,58 mg/m²). A dose máxima tolerada (MTD)/dose recomendada da Fase 2 (RP2D) da eribulina foi determinada como 1,23 mg/m² nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.

O Estudo 223 foi um estudo de Fase 2, aberto e multicêntrico que avaliou a segurança e atividade preliminar da eribulina em doentes pediátricos com rhabdomiosarcoma refratário ou recorrente (RMS), sarcoma dos tecidos moles de tipo não rhabdomiosarcoma (NRSTS) ou sarcoma de Ewing (EWS). Vinte e um doentes pediátricos (faixa etária: 2 a 17 anos) foram inscritos e tratados com eribulina na dose de 1,23 mg/m² por via intravenosa nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias (a RP2D do Estudo 113). Nenhum doente obteve uma resposta parcial (PR) ou resposta completa (CR) confirmada.

O Estudo 213 foi um estudo de Fase 1/2, aberto e multicêntrico para avaliar a segurança e eficácia da eribulina em associação com cloridrato de irinotecano em doentes pediátricos com tumores sólidos e linfomas recidivantes/refratários, mas excluindo tumores do SNC (Fase 1), e para avaliar a eficácia do tratamento de associação em doentes pediátricos com RMS, NRSTS e EWS recidivantes/refratários (Fase 2). Um total de 40 doentes pediátricos foram inscritos e tratados neste estudo. Na Fase 1, 13 doentes pediátricos (faixa etária: 4 a 17 anos) foram inscritos e tratados; a RP2D foi determinada como eribulina 1,23 mg/m² nos Dias 1 e 8 com cloridrato de irinotecano 40 mg/m² nos Dias 1 a 5 de um ciclo de 21 dias.

Na Fase 2, 27 doentes pediátricos (faixa etária: 4 a 17 anos) foram inscritos e tratados com a RP2D. Três doentes tiveram uma PR confirmada (1 doente em cada uma das coortes de histologia RMS, NRSTS e EWS). A taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 11,1%.

Não foram observados novos sinais de segurança nos três estudos pediátricos (ver secção 4.8); no entanto, devido à pequena população de doentes, não é possível tirar conclusões definitivas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A farmacocinética da eribulina é caracterizada por uma fase de distribuição rápida seguida de uma fase de eliminação prolongada, com uma semi-vida terminal média de aproximadamente 40 horas. Possui um volume de distribuição grande (intervalo das médias de 43 a 114 l/m²).

A eribulina liga-se fracamente às proteínas plasmáticas. A ligação da eribulina (100-1 000 ng/ml) às proteínas plasmáticas variou entre 49% e 65% no plasma humano.

Biotransformação

A eribulina inalterada foi a principal forma circulante no plasma após administração de ¹⁴C-eribulina a doentes. As concentrações dos metabolitos representaram <0,6% do composto de origem, confirmando que não existem metabolitos da eribulina de maior importância no ser humano.

Eliminação

A eribulina tem uma depuração baixa (intervalo das médias de 1,16 a 2,42 l/h/m²). Não se observou uma acumulação significativa da eribulina com a administração semanal. As propriedades farmacocinéticas não dependem da dose ou do tempo no intervalo de doses de eribulina de 0,22 a 3,53 mg/m².

A eribulina é eliminada principalmente por excreção biliar. Desconhece-se presentemente qual a proteína de transporte envolvida na excreção. Os estudos pré-clínicos *in vitro* indicam que a eribulina é transportada pela glicoproteína P. Contudo, demonstrou-se que, em concentrações clinicamente relevantes, a eribulina não é um inibidor da Pgp *in vitro*. Adicionalmente, a administração concomitante de cetoconazol, um inibidor da Pgp, *in vivo*, não teve qualquer efeito na exposição da eribulina (AUC e C_{max}). Os estudos *in vitro* indicaram também que a eribulina não é um substrato do OCT1.

Após administração de ¹⁴C-eribulina a doentes, aproximadamente 82% da dose foi eliminada nas fezes e 9% na urina, indicando que a depuração renal não é uma via significativa de eliminação da eribulina.

A eribulina inalterada representou a maior parte da radioatividade total nas fezes e na urina.

Afeção hepática

Um estudo avaliou a farmacocinética da eribulina em doentes com disfunção hepática ligeira (Child-Pugh A; n=7) e moderada (Child-Pugh B; n=4) causada por metástases hepáticas. Em comparação com doentes com função hepática normal (n=6), a exposição à eribulina aumentou 1,8 vezes e 3 vezes em doentes com disfunção hepática ligeira e moderada, respetivamente. A administração de HALAVEN numa dose de 0,97 mg/m² a doentes com disfunção hepática ligeira e de 0,62 mg/m² a doentes com disfunção hepática moderada resultou numa exposição à eribulina um pouco mais elevada do que após uma dose de 1,23 mg/m² administrada a doentes com função hepática normal. HALAVEN não foi estudado em doentes com disfunção hepática grave (Child-Pugh C). Não existe nenhum estudo em doentes com disfunção hepática causada por cirrose. Ver a secção 4.2 para as recomendações posológicas.

Compromisso renal

Observou-se um aumento da exposição à eribulina em alguns doentes com compromisso renal moderado ou grave, com uma elevada variabilidade entre indivíduos. A farmacocinética da eribulina foi avaliada num estudo de fase 1 em doentes com função renal normal (depuração da creatinina: ≥ 80 ml/min; n=6), com compromisso renal moderado (30-50 ml/min; n=7) ou grave (15-< 30 ml/min; n=6). A depuração da creatinina foi estimada utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault. Observou-se uma AUC_(0-inf), normalizada em função da dose, 1,5 vezes superior (IC de 90%: 0,9-2,5) em doentes com compromisso renal moderado e grave. Ver a secção 4.2 para as recomendações posológicas.

População pediátrica

Foram obtidas as concentrações plasmáticas de eribulina em 83 doentes pediátricos (faixa etária: 2 a 17 anos), com tumores sólidos e linfomas refratários/recidivantes e recorrentes, que receberam eribulina nos Estudos 113, 213 e 223. A farmacocinética da eribulina em doentes pediátricos foi comparável à de doentes adultos com STS e doentes com outros tipos de tumor. A exposição à eribulina em doentes pediátricos foi semelhante à exposição em doentes adultos. O irinotecano concomitante não teve efeito na farmacocinética da eribulina em doentes pediátricos com tumores sólidos refratários/recidivantes e recorrentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A eribulina não foi mutagênica *in vitro* no ensaio da mutação inversa bacteriana (ensaio de Ames). A eribulina foi positiva no ensaio de mutagenese do linfoma de ratinho e foi clastogênica no ensaio do micronúcleo de rato *in vivo*.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a eribulina.

Não foi realizado um estudo de fertilidade com a eribulina mas, com base em observações não clínicas em estudos de dose repetida nos quais se observou toxicidade testicular em ratos (hipocelularidade do epitélio seminífero com hipospermia/aspermia) e em cães, a fertilidade masculina pode ser comprometida pelo tratamento com a eribulina. Um estudo de desenvolvimento embriofetal no rato confirmou a toxicidade no desenvolvimento e o potencial teratogênico da eribulina. Ratos gestantes foram tratados com mesilato de eribulina equivalente a 0,009 mg/kg, 0,027 mg/kg, 0,088 mg/kg e 0,133 mg/kg de eribulina nos dias de gestação 8, 10 e 12. Observou-se um aumento do número de reabsorções e diminuição do peso fetal relacionados com a dose em doses $\geq 0,088$ mg/kg e registou-se um aumento da incidência de malformações (ausência da mandíbula inferior, língua, estômago e baço) na dose de 0,133 mg/kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Etanol anidro

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos

5 anos.

Prazo de validade em uso

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador e normalmente não serão superiores a 24 horas a 2 °C - 8 °C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

A estabilidade química e física em uso de HALAVEN na forma de solução não diluída numa seringa foi demonstrada até 4 horas a 15 °C - 25 °C em condições de luz ambiente ou até 24 horas a 2 °C - 8 °C.

A estabilidade química e física em uso de HALAVEN na forma de solução diluída [0,018 mg/ml a 0,18 mg/ml de eribulina em cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)] foi demonstrada até 72 horas a 2 °C - 8 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura ou diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 5 ml, com tampa de borracha de butilo revestida por Teflon e cápsula de destacar de alumínio, contendo 2 ml de solução.

As apresentações são embalagens exteriores de 1 ou de 6 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

HALAVEN é um medicamento anticancerígeno citotóxico e, assim como com outros compostos tóxicos, devem tomar-se precauções durante o seu manuseamento. Recomenda-se o uso de luvas e de óculos e vestuário protetores. Se a pele entrar em contacto com a solução, deve ser lavada imediata e abundantemente com água e sabão. No caso de contacto com as membranas mucosas, estas devem ser muito bem lavadas com água. HALAVEN deve ser preparado e administrado apenas por pessoal com a formação apropriada no manuseamento de agentes citotóxicos. As mulheres grávidas não devem manusear HALAVEN.

HALAVEN pode ser diluído até perfazer 100 ml com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), utilizando uma técnica asséptica. Após a administração, recomenda-se a irrigação da linha intravenosa com uma solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para assegurar a administração da dose completa. Não deve ser misturado com outros medicamentos e não deve ser diluído em solução para perfusão de glucose a 5%.

Caso seja utilizada um *spike* para administrar o medicamento, consulte as instruções fornecidas pelo fabricante do dispositivo. Os frascos para injetáveis com HALAVEN incluem uma tampa de 13 mm. O dispositivo selecionado deve ser compatível com tampas para frascos para injetáveis pequenos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/678/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de março de 2011
Data da última renovação: 19 de novembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior do frasco para injetáveis de 2 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

HALAVEN 0,44 mg/ml solução injetável
Eribulina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Etanol anidro, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio
Ver o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis de 2 ml
6 frascos para injetáveis de 2 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/678/001 1 frasco para injetáveis
EU/1/11/678/002 6 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis de 2 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

HALAVEN 0,44 mg/ml injetável
Eribulina
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Contém 0,88 mg de eribulina em 2 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

HALAVEN 0,44 mg/ml solução injetável eribulina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é HALAVEN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar HALAVEN
3. Como utilizar HALAVEN
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar HALAVEN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é HALAVEN e para que é utilizado

HALAVEN contém a substância ativa eribulina e é um medicamento anticancerígeno que atua parando o crescimento e a propagação das células cancerosas.

É utilizado em adultos para o cancro da mama localmente avançado ou metastático (cancro da mama que se espalhou para além do tumor de origem) nos casos em que foi tentado pelo menos um outro tratamento, mas que perdeu o seu efeito.

É também utilizado em adultos para o liposarcoma (um tipo de cancro que surge a partir do tecido gordo) avançado ou metastático quando se experimentou uma terapêutica anterior mas a mesma perdeu o seu efeito.

2. O que precisa de saber antes de utilizar HALAVEN

Não utilize HALAVEN:

- se tem alergia ao mesilato de eribulina ou a qualquer outro componente de deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a amamentar

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar HALAVEN:

- se tem problemas de fígado
- se tem febre ou uma infeção
- se tem uma sensação de dormência, formigueiros ou de picadas, sensibilidade ao toque ou fraqueza muscular
- se tem problemas de coração

Se qualquer um destes o afetar, informe o seu médico que pode querer parar o tratamento ou diminuir a dose.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos de idade porque não tem efeito.

Outros medicamentos e HALAVEN

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

HALAVEN pode causar defeitos congénitos graves e não deve ser utilizado se estiver grávida, a menos que se pense ser claramente necessário após consideração cuidadosa de todos os riscos para si e para o bebé. Também pode causar, no futuro, problemas de fertilidade permanentes em homens se o utilizarem, e estes deverão discutir o assunto com o médico antes de iniciarem o tratamento. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento com HALAVEN.

HALAVEN não pode ser utilizado durante a amamentação devido ao possível risco para a criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

HALAVEN pode causar efeitos indesejáveis como cansaço (muito frequente) e tonturas (frequente). Não conduza ou utilize máquinas se sentir cansaço ou tonturas.

HALAVEN contém etanol (álcool)

Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool), menos de 100 mg num frasco para injetáveis.

3. Como utilizar HALAVEN

HALAVEN ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde qualificado sob a forma de uma injeção numa veia durante um período de 2 a 5 minutos. A dose que lhe será administrada baseia-se na sua área de superfície corporal (expressa em metros quadrados ou m²) que é calculada a partir do seu peso e altura. A dose habitual de HALAVEN é de 1,23 mg/m², mas esta pode ser ajustada pelo seu médico em função dos resultados das análises ao sangue ou de outros fatores. Para assegurar que a dose completa de HALAVEN é administrada, recomenda-se a irrigação da veia com uma solução de soro fisiológico após a administração de HALAVEN.

Com que frequência lhe será administrado HALAVEN?

HALAVEN é administrado habitualmente nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. O seu médico determinará quantos ciclos de tratamento receberá. Dependendo dos resultados das suas análises ao sangue, o médico pode necessitar de adiar a administração do medicamento até as análises sanguíneas normalizarem. O médico também pode depois decidir diminuir a dose que lhe será administrada.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Caso experimente algum dos seguintes sintomas graves, pare de tomar HALAVEN e procure imediatamente apoio médico:

- Febre, com um batimento cardíaco rápido, respiração rápida e superficial, pele fria, pálida, húmida ou com manchas, e/ou confusão. Estes podem ser sinais de uma afeção chamada sépsis - uma reação grave e séria a uma infeção. A sépsis é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) e pode causar risco de vida e pode resultar em morte.
- Qualquer dificuldade em respirar ou inchaço da face, boca, língua ou garganta. Estes poderão ser sinais de uma reação alérgica pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Erupções na pele graves com formação de bolhas na pele, boca, olhos e genitais. Estes podem ser sinais de uma afeção chamada síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. A frequência desta afeção é desconhecida mas pode causar risco de vida.

Outros efeitos indesejáveis:

Os efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são:

- diminuição do número de glóbulos brancos ou de glóbulos vermelhos
- cansaço ou fraqueza
- náuseas, vómitos, prisão de ventre, diarreia
- sensação de dormência, formigueiros ou de picadas
- febre
- perda de apetite, perda de peso
- dificuldade em respirar, tosse
- dor nas articulações, nos músculos e nas costas
- dores de cabeça
- queda de cabelo e pelos

Os efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas) são:

- diminuição do número de plaquetas (que pode causar nódoas negras ou fazer com que demore mais tempo a parar de sangrar)
- infeção com febre, pneumonia, arrepios
- ritmo rápido do coração (Frequência cardíaca rápida), vermelhidão (rubores)
- vertigens, tonturas
- aumento da produção de lágrimas, conjuntivite (vermelhidão e sensação dolorosa na superfície do olho), sangramento (hemorragia) do nariz
- desidratação, boca seca, herpes labial, sapinhos na boca, indigestão, azia, dor ou distensão da barriga (abdominal)
- inchaço dos tecidos moles, dores (em especial no tórax, costas e ossos), contrações nos músculos (espasmos musculares) ou fraqueza nos músculos (muscular)
- infeções da boca, das vias respiratórias e das vias urinárias, dor ao urinar
- dores de garganta, nariz com dor ou corrimento, sintomas do tipo gripal, dores de garganta
- anomalias das provas da função hepática, alteração dos níveis de açúcar, bilirrubina, fosfatos, potássio, magnésio ou cálcio no sangue
- incapacidade de dormir, depressão, sensação do paladar alterada
- erupção na pele, comichão, problemas nas unhas, pele seca ou vermelha
- transpiração excessiva (incluindo suores noturnos)
- zumbido nos ouvidos
- coágulos de sangue nos pulmões
- zona
- inchaço da pele e dormência das mãos e pés

Os efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) são:

- coágulos sanguíneos
- alterações nos testes da função hepática (hepatotoxicidade)
- insuficiência nos rins, sangue ou proteínas na urina
- inflamação generalizada dos pulmões que pode deixar cicatriz
- inflamação do pâncreas
- úlceras na boca

Os efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas) são:

- um distúrbio grave de coagulação do sangue que resulta na formação generalizada de coágulos sanguíneos e hemorragias internas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar HALAVEN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Se HALAVEN estiver diluído para perfusão, a solução diluída deve ser utilizada de imediato. Caso não seja utilizada de imediato, a solução diluída pode ser conservada a 2 °C - 8 °C durante um período máximo de 72 horas.

Se HALAVEN na forma de solução não diluída tiver sido transferido para uma seringa, deverá ser conservado a 15 °C - 25 °C em condições de luz ambiente durante um período máximo de 4 horas, ou a 2 °C - 8 °C durante um período máximo de 24 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de HALAVEN

- A substância ativa é a eribulina. Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina.
- Os outros componentes são etanol e água para preparações injetáveis, com ácido clorídrico e hidróxido de sódio possivelmente presentes em quantidades muito pequenas.

Qual o aspecto de HALAVEN e conteúdo da embalagem

HALAVEN é uma solução injetável aquosa, incolor e límpida, apresentada em frascos para injetáveis de vidro contendo 2 ml de solução. Cada embalagem exterior contém 1 ou 6 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG
Tel.: +370 5 248 73 50

България

Ewopharma AG
Тел: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: +356 21343270

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG
Tel.: +370 5 248 73 50

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG
Tel.: +371 677 04000

Polska

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

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel.: + 351 214 875 540

România

Ewopharma AG
Tel.: +40 21 260 13 44

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel.: +386 590 848 40

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>