

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Eribulina Baxter 0,44 mg/ml solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml contém 0,5 mg de mesilato de eribulina equivalente a 0,44 mg de eribulina.

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 1,0 mg de mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 78,9 mg (0,1 ml) de etanol anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução aquosa incolor e límpida praticamente isenta de partículas visíveis (pH: 6,5–8,5; osmolalidade: 750–950 mOsm/kg).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Eribulina Baxter 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.

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

Eribulina Baxter 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/m<sup>2</sup>, 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:**

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/m<sup>2</sup>. 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 Eribulina Baxter deve ser adiada no Dia 1 ou no Dia 8 devido a qualquer uma das seguintes:

- Número absoluto de neutrófilos (NAN)  $< 1 \times 10^9 / l$
- 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**

| <b>Reação adversa após administração anterior de eribulina</b>                                                             | <b>Dose recomendada de eribulina</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Hematológica:</b>                                                                                                       |                                      |
| NAN $< 0,5 \times 10^9 / l$ , com uma duração superior a 7 dias                                                            | 0,97 mg/m <sup>2</sup>               |
| NAN $< 1 \times 10^9 / l$ , 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 |                                      |
| <b>Não hematológica:</b>                                                                                                   |                                      |
| Qualquer Grau 3 ou 4 no ciclo anterior                                                                                     |                                      |
| <b>Recorrência de quaisquer reações adversas hematológicas ou não hematológicas tal como especificado acima</b>            |                                      |
| Apesar da diminuição para 0,97 mg/m <sup>2</sup>                                                                           | 0,62 mg/m <sup>2</sup>               |
| Apesar da diminuição para 0,62 mg/m <sup>2</sup>                                                                           | Considerar suspensão                 |

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

#### Doentes com compromisso hepático

##### *Função hepática alterada causada por metástases*

A dose recomendada de eribulina em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) é de 0,97 mg/m<sup>2</sup>, 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 compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) é de 0,62 mg/m<sup>2</sup>, administrada por via intravenosa durante 2 a 5 minutos, nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. O compromisso hepático grave (Child-Pugh C) não foi estudado mas é de prever que seja necessária uma diminuição mais acentuada da dose se a eribulina for utilizada nestes doentes.

##### *Função hepática alterada causada por cirrose*

Este grupo de doentes não foi estudado. Podem utilizar-se as doses acima indicadas no compromisso ligeiro e moderado, 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 (clearance da creatinina  $< 50 \text{ ml/min}$ ) 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 eribulina em crianças e adolescentes para a indicação de cancro da mama.

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

#### Modo de administração

Eribulina Baxter 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 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 extravasão, 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 completos em todos os doentes antes de cada dose de eribulina. O tratamento com eribulina só deve ser iniciado em doentes com valores de número absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e das plaquetas  $> 100 \times 10^9/l$ .

Ocorreu neutropenia febril em  $< 5\%$  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, sepsia neutropénica, sepsia 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 ECG 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 dos ECG se a terapêutica for iniciada em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, 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 ou a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes de se iniciar Eribulina Baxter 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 78,9 mg (0,1 ml) de álcool (etanol) em cada frasco para injetáveis. A quantidade em 2 ml deste medicamento é equivalente a 2 ml de cerveja ou a menos de 1 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

## **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 (p. 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

Não existem dados sobre a utilização de eribulina em mulheres grávidas. A eribulina é embriotóxica, fetotóxica e teratogénica em ratos. Eribulina Baxter 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 têm de ser aconselhadas a evitar uma gravidez enquanto estiverem a ser submetidas a tratamento com Eribulina Baxter e têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com Eribulina Baxter e durante 7 meses após o tratamento. Homens com parceiras com potencial para engravidar devem ser aconselhados a não ter filhos enquanto estiverem a ser submetidos a tratamento com Eribulina Baxter e têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Eribulina Baxter e durante 4 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, Eribulina Baxter 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 Eribulina Baxter.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Eribulina Baxter pode causar reações adversas, como fadiga e tonturas, que podem ter efeitos reduzidos ou moderados na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas no caso de se sentirem fatigados ou com tonturas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas comunicadas com maior frequência relacionadas com Eribulina Baxter 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, sepsia 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ) 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.

| Classe de sistemas de órgãos                            | Reações adversas — todos os graus                                                                    |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                    |                                                    |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                         | Muito frequentes (Frequência %)                                                                      | Frequentes (Frequência %)                                                                                                                                                                                   | Pouco frequentes (Frequência %)                                                                                                                    | Raros ou desconhecida                              |
| <b>Infeções e infestações</b>                           |                                                                                                      | Infecção do trato urinário (8,5%) (G3/4: 0,7%)<br>Pneumonia (1,6%) (G3/4: 1,0%)<br>Candidíase oral<br>Herpes oral<br>Infecção das vias respiratórias superiores<br>Nasofaringite<br>Rinite<br>Herpes zóster | Sepsia (0,5%) (G3/4: 0,5%) <sup>a</sup><br>Sepsia neutropénica (0,2%) (G3/4: 0,2%) <sup>a</sup><br>Choque séptico (0,2%) (G3/4: 0,2%) <sup>a</sup> |                                                    |
| <b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>         | Neutropenia (53,6%) (G3/4: 46,0%)<br>Leucopenia (27,9%) (G3/4: 17,0%)<br>Anemia (21,8%) (G3/4: 3,0%) | Linfopenia (5,7%) (G3/4: 2,1%)<br>Neutropenia febril (4,5%) (G3/4: 4,4%) <sup>a</sup><br>Trombocitopenia (4,2%) (G3/4: 0,7%)                                                                                |                                                                                                                                                    | *Coagulação intravascular disseminada <sup>b</sup> |
| <b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>             | Appetite diminuído (22,5%) (G3/4: 0,7%) <sup>d</sup>                                                 | Hipocaliemia (6,8%) (G3/4: 2,0%)<br>Hipomagnesemia (2,8%) (G3/4: 0,3%)<br>Desidratação (2,8%) (G3/4: 0,5%) <sup>d</sup><br>Hiperglicemia<br>Hipofosfatemia<br>Hipocalcemia                                  |                                                                                                                                                    |                                                    |
| <b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>                |                                                                                                      | Insónia<br>Depressão                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                    |                                                    |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>                       | Neuropatia periférica <sup>c</sup> (35,9%) (G3/4: 7,3%)<br>Cefaleia (17,5%) (G3/4: 0,7%)             | Disgeusia<br>Tonturas (9,0%) (G3/4: 0,4%) <sup>d</sup><br>Hipostesia<br>Letargia<br>Neurotoxicidade                                                                                                         |                                                                                                                                                    |                                                    |
| <b>Afeções oculares</b>                                 |                                                                                                      | Hipersecreção lacrimal (5,8%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup><br>Conjuntivite                                                                                                                                     |                                                                                                                                                    |                                                    |
| <b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>                 |                                                                                                      | Vertigens<br>Acufenos                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                    |                                                    |
| <b>Cardiopatias</b>                                     |                                                                                                      | Taquicardia                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                    |                                                    |
| <b>Vasculopatias</b>                                    |                                                                                                      | Rubor quente<br>Embolia pulmonar (1,3%) (G3/4: 1,1%) <sup>a</sup>                                                                                                                                           | Trombose de veia profunda                                                                                                                          |                                                    |
| <b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> | Dispneia (15,2%) <sup>a</sup> (G3/4: 3,5%) <sup>a</sup><br>Tosse (15,0%) (G3/4: 0,5%) <sup>d</sup>   | Dor orofaríngea<br>Epistaxe<br>Rinorreia                                                                                                                                                                    | Doença pulmonar intersticial (0,2%) (G3/4: 0,1%)                                                                                                   |                                                    |

| Classe de sistemas de órgãos                                      | Reações adversas — todos os graus                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Muito frequentes (Frequência %)                                                                                                                            | Frequentes (Frequência %)                                                                                                                                                                                                                                       | Pouco frequentes (Frequência %)                 | Raros ou desconhecidos                                                        |
| <b>Doenças gastrointestinais</b>                                  | Náuseas (35,7%) (G3/4: 1,1%) <sup>d</sup><br>Obstipação (22,3%) (G3/4: 0,7%) <sup>d</sup><br>Diarreia (18,7%) (G3/4: 0,8%)<br>Vômitos (18,1%) (G3/4: 1,0%) | Dor abdominal<br>Estomatite (11,1%) (G3/4: 1,0%) <sup>d</sup><br>Boca seca<br>Dispepsia (6,5%) (G3/4: 0,3%) <sup>d</sup><br>Afeção de refluxo gastroesofágico<br>Distensão abdominal                                                                            | Ulceração da boca<br>Pancreatite                |                                                                               |
| <b>Afeções hepatobiliares</b>                                     |                                                                                                                                                            | Aspartato aminotransferase aumentada (7,7%) (G3/4: 1,4%) <sup>d</sup><br>Alanina aminotransferase aumentada (7,6%) (G3/4: 1,9%) <sup>d</sup><br>Gama-glutamilttransferase aumentada (1,7%) (G3/4: 0,9%) <sup>d</sup><br>Hiperbilirrubinemia (1,4%) (G3/4: 0,4%) | Hepatotoxicidade (0,8%) (G3/4: 0,6%)            |                                                                               |
| <b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>                 | Alopécia                                                                                                                                                   | Erupção cutânea (4,9%) (G3/4: 0,1%)<br>Prurido (3,9%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup><br>Anomalia das unhas<br>Suores noturnos<br>Xerose cutânea<br>Eritema<br>Hiperidrose<br>Eritrodisestesia palmo-plantar (1,0%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup>                         | Angiedema                                       | <b>**Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólise epidérmica tóxica<sup>b</sup></b> |
| <b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>      | Artralgia e mialgia (20,4%) (G3/4: 1,0%)<br>Dorsalgia (12,8%) (G3/4: 1,5%)<br>Dor nas extremidades (10,0%) (G3/4: 0,7%) <sup>d</sup>                       | Dor óssea (6,7%) (G3/4: 1,2%)<br>Espasmos musculares (5,3%) (G3/4: 0,1%) <sup>d</sup><br>Dor musculoesquelética<br>Dor torácica musculoesquelética<br>Fraqueza muscular                                                                                         |                                                 |                                                                               |
| <b>Doenças renais e urinárias</b>                                 |                                                                                                                                                            | Disúria                                                                                                                                                                                                                                                         | Hematúria<br>Proteinúria<br>Insuficiência renal |                                                                               |
| <b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b> | Fadiga/Astenia (53,2%) (G3/4: 7,7%)<br>Pirexia (21,8%) (G3/4: 0,7%)                                                                                        | Inflamação das mucosas (6,4%) (G3/4: 0,9%) <sup>d</sup><br>Edema periférico<br>Dor<br>Arrepios<br>Dor torácica<br>Estado gripal                                                                                                                                 |                                                 |                                                                               |
| <b>Exames complementares de diagnóstico</b>                       | Diminuição do peso (11,4%) (G3/4: 0,4%) <sup>d</sup>                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                                                               |

<sup>a</sup> Inclui acontecimentos de Grau 5.

<sup>b</sup> A partir de notificações espontâneas

- <sup>c</sup> Inclui os termos preferidos de neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, polineuropatia, parestesia, neuropatia sensitiva periférica, neuropatia sensomotora periférica e polineuropatia desmielinizante
- <sup>d</sup> Nenhum acontecimento de Grau 4.
- <sup>\*</sup> Raros
- <sup>\*\*</sup> Frequência desconhecida

Em termos globais, os perfis de segurança nas populações de doentes com cancro da mama e 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 números 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 (TEAE, Treatment Emergent Adverse Event) 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, sepsia neutropénica, sepsia 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 sepsia neutropénica (0,1%) e de neutropenia febril (0,1%). Para além disso, ocorreram 3 acontecimentos fatais de sepsia (0,2%) e um de choque séptico (0,1%).

A neutropenia grave pode ser tratada por administração de G-CSF ou equivalente, dependendo do critério do médico, de acordo com as normas de orientação relevantes. 18% 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 sepsia.

##### 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 periférica 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 do tratamento 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 para a maioria dos doentes, foram relatados casos de hepatotoxicidade.

### Populações especiais

#### População idosa

Dos 1559 doentes com cancro da mama tratados com a dose recomendada de eribulina, 283 doentes (18,2%) tinham  $\geq 65$  anos de idade. Na população dos 404 doentes com sarcoma, 90 doentes (22,3%) tratados com eribulina, tinham  $\geq 65$  anos de idade. O perfil de segurança da eribulina em doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) foi semelhante ao dos 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 compromisso hepático

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, 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 (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  $40 \text{ mg/m}^2$  nos Dias 1 a 5 de um ciclo de 21 dias, ou 100 ou  $125 \text{ mg/m}^2$  nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias (Estudo 213).

No Estudo 113 (Fase 1), as reações adversas a fármacos notificadas com mais frequência foram número de leucócitos diminuído, número de linfócitos diminuído, anemia e número de neutrófilos diminuído.

No Estudo 213 (Fase 1/2), as reações adversas a fármacos notificadas com mais frequência foram neutropenia (Fase 1) e diarreia e número de neutrófilos diminuído (Fase 2).

No Estudo 223 (Fase 2), as reações adversas a fármacos notificadas com mais frequência foram número de neutrófilos diminuído, anemia e número de leucócitos diminuído.

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 em

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos,  
Parque da Saúde de Lisboa,  
Av. Brasil 53 1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt).

#### 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. Ambas as reações adversas foram resolvidas com cuidados de suporte.

Não existe nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem com eribulina. No caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado. 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 agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX41

O mesilato de eribulina é um inibidor da dinâmica dos microtúbulos, que pertence aos agentes 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 G<sub>2</sub>/M do ciclo celular, disrupção dos fusos mitóticos e, finalmente, a apoptose celular após bloqueio mitótico prolongado e irreversível.

#### Eficácia clínica

##### Cancro da mama

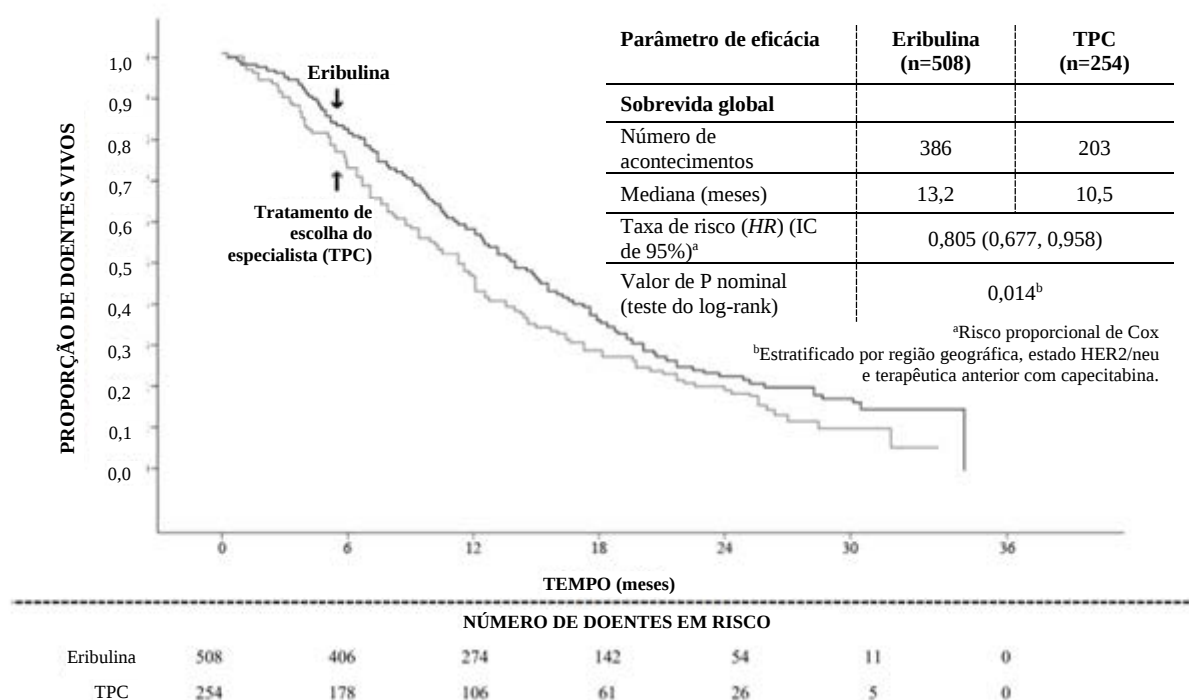
A eficácia de Eribulina Baxter no cancro da mama é fundamentalmente suportada por dois estudos comparativos, aleatorizados, de Fase 3.

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 de quimioterapia, 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 eribulina ou o tratamento de escolha do especialista (TPC, treatment of physician's choice), que consistiu, em 97%, na quimioterapia (26% em vinorelbina, 18% em gencitabina, 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 acontecimentos.

## Estudo 305 — Sobrevida global atualizada (população ITT)



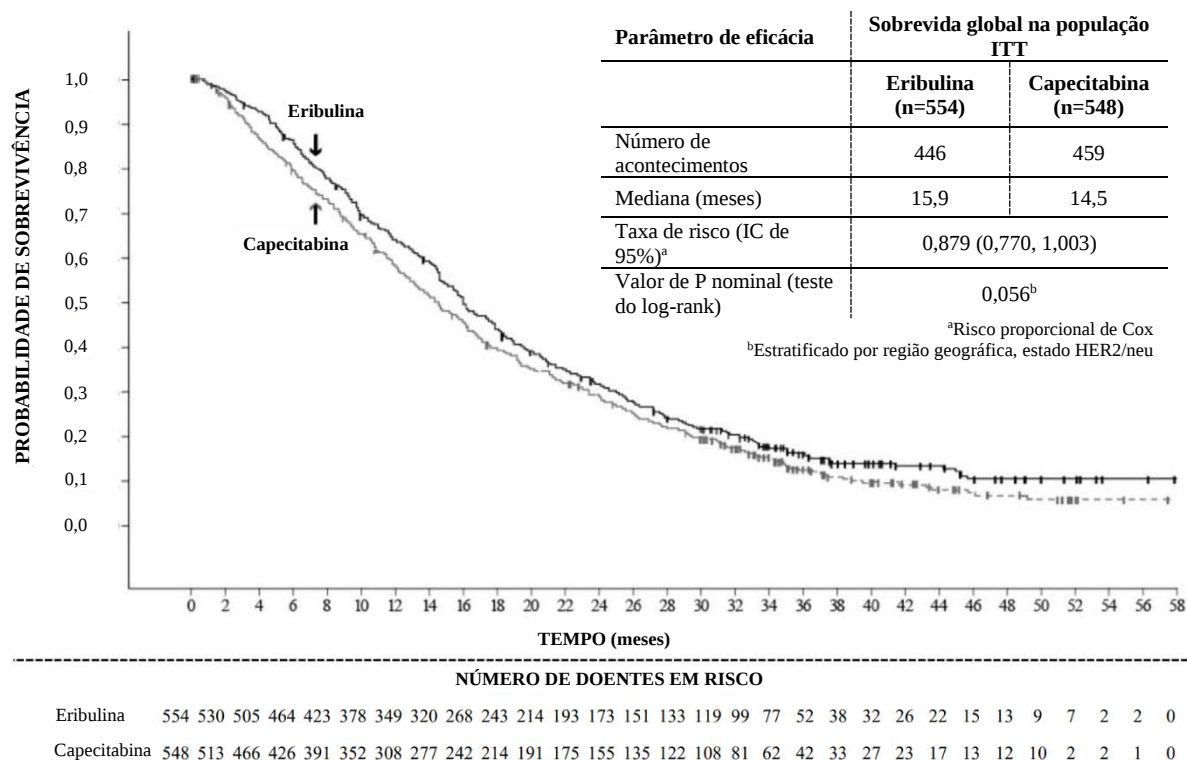
Por revisão independente, a mediana da sobrevida sem progressão foi de 3,7 meses para a eribulina em comparação com 2,2 meses no braço TPC (taxa de risco 0,865, IC de 95%: 0,714, 1,048,  $p=0,137$ ). Em doentes avaliáveis quanto à resposta, também por revisão independente, a taxa de resposta objetiva de acordo com os critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) foi de 12,2% (IC de 95%: 9,4%; 15,5%) no braço da eribulina em comparação com 4,7% (IC de 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 de 95%: 0,71, 1,14) a favor da eribulina nos doentes refratários aos taxanos e de 0,73 (IC de 95%: 0,56, 0,96) nos doentes não refratários aos taxanos.

O efeito positivo sobre a sobrevida global foi observado tanto no grupo de doentes sem exposição anterior à capecitabina como naqueles previamente tratados 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 de 95%: 0,645, 0,961), como nos doentes sem exposição anterior à capecitabina com uma taxa de risco correspondente de 0,865 (IC de 95%: 0,606, 1,233).

O segundo estudo de Fase 3, realizado numa fase mais precoce do cancro metastático da mama, Estudo 301, foi um estudo aberto, aleatorizado, em doentes ( $n=1102$ ) com cancro da mama localmente recorrente ou metastático para investigar a eficácia da eribulina em monoterapia em comparação com capecitabina também em monoterapia em termos de Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Progressão como critério de avaliação coprimário. Os doentes tinham recebido anteriormente até três regimes de quimioterapia, 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 metastático da mama 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)



| Parâmetro de eficácia                  | Sobrevida global na população ITT |                      |
|----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
|                                        | Eribulina (n=554)                 | Capecitabina (n=548) |
| Número de acontecimentos               | 446                               | 459                  |
| Mediana (meses)                        | 15,9                              | 14,5                 |
| Taxa de risco (IC de 95%) <sup>a</sup> | 0,879 (0,770, 1,003)              |                      |
| Valor de P nominal (teste do log-rank) | 0,056 <sup>b</sup>                |                      |

<sup>a</sup>Risco proporcional de Cox

<sup>b</sup>Estratificado por região geográfica, estado HER2/neu

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 de 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 de 95%: 8,5, 13,9) no grupo da eribulina e 11,5% (IC de 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        |              |
|                                        | Eribulina (n = 373)                                     | TPC (n = 192) | Eribulina (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 de 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         |                          |
|                                        | Eribulina<br>(n = 375)                    | Capecitabina<br>(n = 380) | Eribulina<br>(n = 86) | Capecitabina<br>(n = 83) |
| Número de acontecimentos               | 296                                       | 316                       | 73                    | 73                       |
| Mediana (meses)                        | 15,9                                      | 13,5                      | 14,3                  | 17,1                     |
| Taxa de risco (IC de 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.

### Lipossarcoma

A eficácia da eribulina no lipossarcoma 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 — leiomiossarcoma ou lipossarcoma. Os doentes tinham recebido pelo menos dois regimes de quimioterapia anteriores, sendo que um destes teria de ter sido uma antraciclina (a menos que contraindicado).

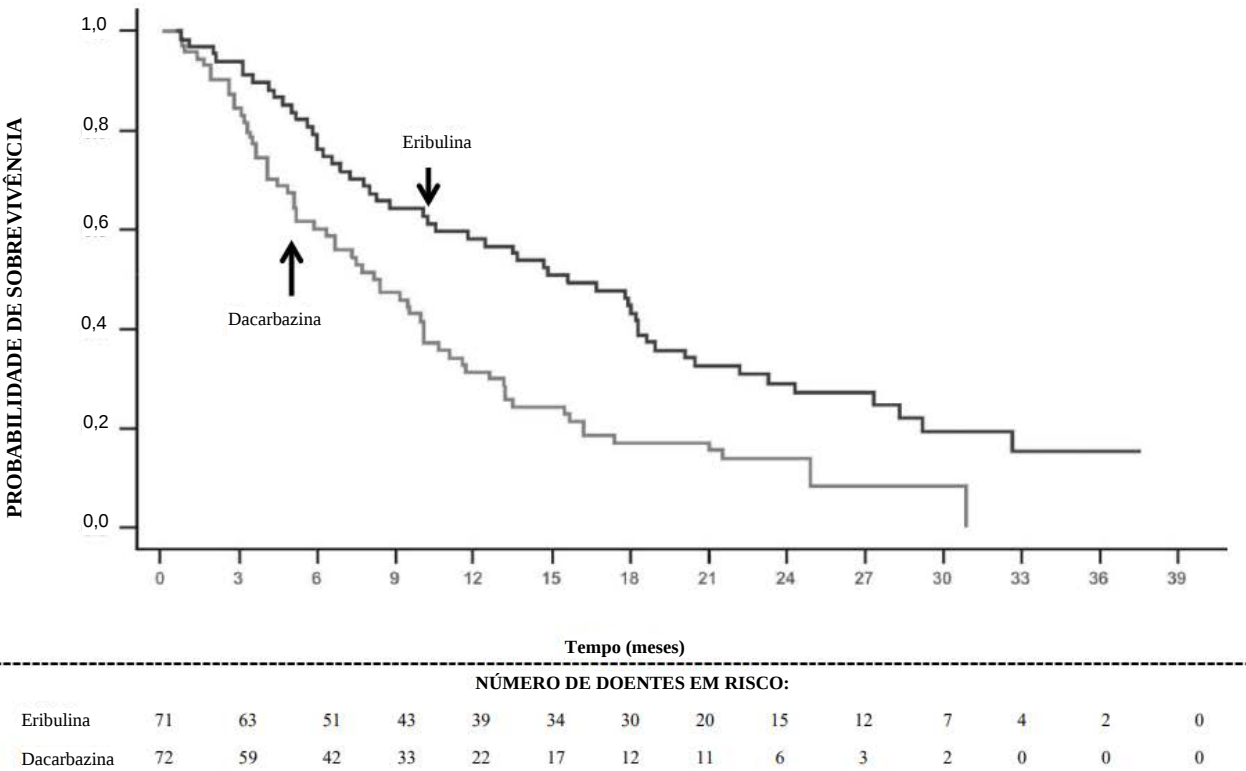
Os doentes tinham de ter progredido no período de 6 meses desde o seu último regime quimioterapêutico. Foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem 1,23 mg/m<sup>2</sup> de eribulina nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias ou 850 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup> ou 1200 mg/m<sup>2</sup> 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.

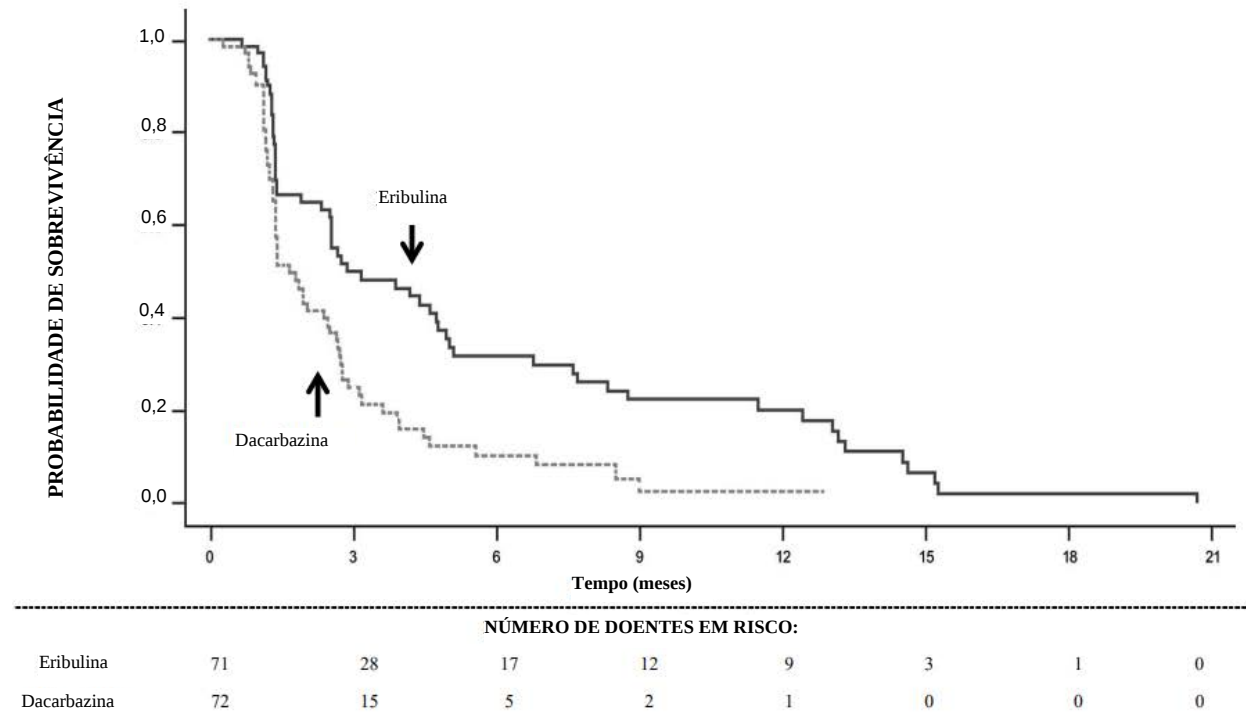
Os efeitos do tratamento da eribulina foram limitados aos doentes com lipossarcoma (45% desdiferenciado, 37% mixoide/células redondas e 18% pleomórfico no Estudo 309) com base numa análise de subgrupo pré-planeada da OS e da PFS. Não houve diferença na eficácia entre a eribulina e a dacarbazina em doentes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

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

**Estudo 309 — Sobrevida global no subgrupo do lipossarcoma**



**Estudo 309 — Sobrevida sem progressão no subgrupo do lipossarcoma**



## 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 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/m<sup>2</sup>). A dose máxima tolerada (MTD)/dose recomendada da Fase 2 (RP2D) da eribulina foi determinada como 1,23 mg/m<sup>2</sup> 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 rabdomiossarcoma (RMS) refratário ou recorrente, sarcoma dos tecidos moles de tipo não rabdomiossarcoma (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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> nos Dias 1 e 8 com cloridrato de irinotecano 40 mg/m<sup>2</sup> 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 semivida terminal média de aproximadamente 40 h. Possui um volume de distribuição grande (intervalo das médias de 43 a 114 l/m<sup>2</sup>).

A eribulina liga-se fracamente às proteínas plasmáticas. A ligação da eribulina (100–1000 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 <sup>14</sup>C-eribulina a doentes. As concentrações de 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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>.

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<sub>max</sub>). Os estudos in vitro indicaram também que a eribulina não é um substrato do OCT1.

Após administração de <sup>14</sup>C-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.

## Compromisso hepático

Um estudo avaliou a farmacocinética da eribulina em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A; n=7) e moderado (Child-Pugh B; n=4) causado 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 compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente. A administração de Eribulina Baxter numa dose de 0,97 mg/m<sup>2</sup> a doentes com compromisso hepático ligeiro e de 0,62 mg/m<sup>2</sup> a doentes com compromisso hepático moderado resultou numa exposição à eribulina um pouco mais elevada do que após uma dose de 1,23 mg/m<sup>2</sup> administrada a doentes com função hepática normal. Eribulina Baxter não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C). Não existe nenhum estudo em doentes com compromisso hepático causado por cirrose. Ver 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 (clearance da creatinina: ≥ 80 ml/min; n=6), ou com compromisso renal moderado (30–50 ml/min; n=7) ou grave (15–<30 ml/min; n=6). A clearance da creatinina foi estimada utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault. Observou-se uma AUC<sub>(0-inf)</sub>, 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 secção 4.2 para as recomendações terapêuticas.

## 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 mutagénica *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 clastogénica 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 teratogénico da eribulina. Fêmeas de ratos grávidas foram tratadas com mesilato de eribulina equivalente a 0,009, 0,027, 0,088 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, concentrado (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

2 anos.

Prazo de validade em uso

A estabilidade química e física em uso da solução não diluída numa seringa foi demonstrada até 4 horas a 15–25 °C e 24 horas a 2 °C–8 °C.

A estabilidade química e física em uso da solução diluída foi demonstrada até 24 horas a 15–25 °C e 72 horas a 2 °C–8 °C.

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.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

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 dose única 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.

A apresentação é uma embalagem exterior de 1 frasco para injetáveis.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Eribulina Baxter 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. Eribulina Baxter deve ser preparado e administrado apenas por pessoal com a formação apropriada no manuseamento de agentes citotóxicos. As mulheres grávidas não devem manusear Eribulina Baxter.

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

Os frascos para injetáveis com Eribulina Baxter destinam-se a uma única utilização. Elimine as porções não utilizadas de Eribulina Baxter.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE  
Utrecht, Países Baixos

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

EU/1/24/1819/001

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

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://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

Simtra Deutschland GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
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**

Eribulina Baxter 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, concentrado, hidróxido de sódio.  
Ver o folheto informativo para obter mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
1 frasco 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**

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

**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**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE  
Utrecht, Países Baixos

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

EU/1/24/1819/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita

**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**

Eribulina Baxter 0,44 mg/ml solução 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**

Citotóxico

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

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

#### **1. O que é Eribulina Baxter e para que é utilizado**

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

É também utilizado em adultos para o lipossarcoma (um tipo de cancro que surge no tecido adiposo) avançado ou metastático nos casos em que se experimentou um tratamento anterior, mas que perdeu o seu efeito.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Eribulina Baxter**

##### **Não utilize Eribulina Baxter**

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

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Eribulina Baxter:

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

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

## **Crianças e adolescentes**

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

## **Outros medicamentos e Eribulina Baxter**

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

## **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Eribulina Baxter 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 têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com Eribulina Baxter e durante 7 meses após o tratamento.

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

Homens com uma parceira com potencial para engravidar não devem ter filhos enquanto estiverem a ser submetidos a tratamento com Eribulina Baxter. Os homens têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante a utilização de Eribulina Baxter e durante 4 meses após o tratamento.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

## **Eribulina Baxter contém etanol anidro**

Este medicamento contém 78,9 mg (0,1 ml) de etanol anidro em cada frasco para injetáveis. A quantidade em 2 ml deste medicamento é equivalente a 2 ml de cerveja ou a menos de 1 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

## **Eribulina Baxter contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

## **3. Como utilizar Eribulina Baxter**

Eribulina Baxter será-lhe 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  $m^2$ ), que é calculada a partir do seu peso e altura. A dose habitual de Eribulina Baxter é de  $1,23 \text{ mg}/m^2$ , 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 Eribulina Baxter é administrada, recomenda-se a irrigação da veia com uma solução de soro fisiológico após a administração de Eribulina Baxter.

## **Com que frequência lhe será administrado Eribulina Baxter?**

Eribulina Baxter é administrado habitualmente nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. O seu médico determinará o número de ciclos de tratamento que receberá. Dependendo dos resultados das suas análises ao sangue, o médico pode necessitar de adiar a administração do medicamento até à normalização das análises ao sangue. 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.

**Pare de tomar Eribulina Baxter e procure imediatamente apoio médico, se tiver qualquer um dos seguintes sintomas graves:**

- Febre, com aceleração dos batimentos cardíacos, respiração rápida e superficial, pele fria, pálida, pegajosa ou com manchas e/ou confusão mental. Estes sintomas podem ser sinais de uma afeção chamada sepsia — uma reação séria e grave a uma infeção. A sepsia é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas), pode causar risco de vida e pode resultar em morte.
- Qualquer dificuldade em respirar ou inchaço da face, boca, língua ou garganta. Estes sintomas podem 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 sintomas 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, vômitos, prisão de ventre, diarreia
- Sensação de dormência, formigamentos ou picadas
- Febre
- Perda de apetite, perda de peso
- Dificuldade em respirar, tosse
- Dor nas articulações, nos músculos e nas costas
- Dores de cabeça
- Perda de cabelo

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 (afrontamento)
- 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 da boca, indigestão, azia, dor ou distensão da barriga (abdominal) ou inchaço
- 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
- Anomalias nos testes de função hepática, alteração dos níveis de açúcar, bilirrubina, fosfatos, potássio, magnésio ou cálcio no sangue
- Incapacidade de dormir, depressão, alteração do paladar
- 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 dos 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 renal, sangue ou proteína na urina
- Inflamação generalizada dos pulmões, que pode levar a cicatrização
- Inflamação do pâncreas
- Úlceras da boca

Os efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 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 ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos,

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53 1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt).

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Eribulina Baxter**

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.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

*Se Eribulina Baxter for diluído para perfusão:*

A estabilidade química e física em uso da solução diluída foi demonstrada até 24 horas a 15–25 °C e 72 horas a 2 °C–8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser imediatamente utilizado. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso antes da utilização 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.

*Se Eribulina Baxter na forma de solução não diluída tiver sido transferido para uma seringa:*

A estabilidade química e física em uso da solução não diluída numa seringa foi demonstrada até 4 horas a 15–25 °C e 24 horas a 2 °C–8 °C.

Os frascos para injetáveis com Eribulina Baxter destinam-se a uma única utilização. Elimine as porções não utilizadas de Eribulina Baxter.

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 Eribulina Baxter**

- 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 anidro e água para preparações injetáveis, com ácido clorídrico concentrado (para ajuste do pH) e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) possivelmente presentes em quantidades muito pequenas.

### **Qual o aspeto de Eribulina Baxter e conteúdo da embalagem**

Eribulina Baxter é uma solução injetável aquosa límpida e incolor, essencialmente sem partículas visíveis, apresentada em frascos para injetáveis de vidro contendo 2 ml de solução. Cada embalagem exterior contém 1 frasco para injetáveis.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49  
3542 CE, Utrecht  
Países Baixos

### **Fabricante**

Simtra Deutschland GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen  
Alemanha

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

#### **Lietuva**

Baxter Holding B.V.  
Tel.: +31 (0)30 2488 911

#### **България**

Baxter Holding B.V.  
Тел.: +31 (0)30 2488 911

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

#### **Česká republika**

BAXTER CZECH spol. s r.o.  
Tel: +420 225 774 111

#### **Magyarország**

Baxter Hungary Kft.  
Tel: +36 1 202 1980

#### **Danmark**

Baxter A/S  
Tlf: +45 4816 6400

#### **Malta**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Deutschland**

Baxter Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 31701-0  
info\_de@baxter.com

**Eesti**

Baxter Holding B.V.  
Tel.: +31 (0)30 2488 911

**Ελλάδα**

Baxter (Hellas) E.P.E.,  
Τηλ: +30 210 28 80 000

**España**

Baxter S.L.  
Tel: +34 91 678 93 00

**France**

Baxter SAS  
Tél: +33 1 34 61 50 50

**Hrvatska**

Baxter Healthcare d.o.o.  
Tel: +385 1 6610314

**Ireland**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Ísland**

Baxter Medical AB  
Sími: +46 8 632 64 00

**Italia**

Baxter S.p.A.  
Tel: +390632491233

**Κύπρος**

Baxter Holding B.V.  
Τηλ: +31 (0)30 2488 911

**Latvija**

Baxter Holding B.V.  
Tel.: +31 (0)30 2488 911

**Nederland**

Baxter B.V.  
Tel: +31 (0)30 2488 911  
utrecht\_reception@baxter.com

**Norge**

Baxter AS  
Tlf: +47 22 58 48 00

**Österreich**

Baxter Healthcare GmbH  
Tel: +43 1 71120 0  
austria\_office\_healthcare@baxter.com

**Polska**

Baxter Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 488 37 77

**Portugal**

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 925 25 00

**România**

BAXTER HEALTHCARE SRL  
Tel: +40 372 302 053

**Slovenija**

Baxter d.o.o.  
Tel: +386 1 320 06 59

**Slovenská republika**

Baxter Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 10 11 50

**Suomi/Finland**

Baxter Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 800 144 233

**Sverige**

Baxter Medical AB  
Tel: +46 (0) 20 78 81 15

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

Baxter é uma marca registada da Baxter International Inc.

**Este folheto foi revisto pela última vez em Novembro de 2025.**

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