

**Halaven®**  
mesilato de eribulina

**UNITED MEDICAL LTDA.**

Solução injetável  
0,5mg/mL

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Halaven®

mesilato de eribulina

### APRESENTAÇÕES

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

### USO INTRAVENOSO

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

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

## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### 1.1 Câncer de mama metastático

Halaven® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático que progrediu após pelo menos um regime quimioterápico para o tratamento de doença avançada. A terapia prévia deve ter incluído uma antraciclina e um taxano tanto no quadro adjuvante como no metastático a menos que os pacientes não sejam aptos para estes tratamentos.

#### 1.2 Sarcoma de tecidos moles

Halaven® é indicado para o tratamento de pacientes com sarcoma de tecidos moles (STM) inoperável que tenham recebido quimioterapia prévia para doença localmente avançada ou metastática. A eficácia e segurança foram estabelecidas primariamente com leiomiossarcoma e lipossarcoma.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Câncer de mama

A eficácia do mesilato de eribulina no câncer de mama é apoiada por dois estudos de Fase 2 de braço único em 403 pacientes e dois estudos comparativos de Fase 3 randomizados em 1864 pacientes.

Os 762 pacientes no estudo pivotal Fase 3 EMBRACE (estudo 305) tinham câncer de mama localmente recorrente ou metastático, e tinham recebido previamente pelo menos dois e no máximo cinco regimes quimioterápicos, incluindo uma antraciclina e um taxano (a menos que contraindicado). Os pacientes tinham que ter progredido dentro de 6 meses de seu último regime quimioterápico. O status HER2 dos pacientes foi: 16,1% positivo, 74,2% negativo e 9,7% desconhecido, enquanto 18,9% dos pacientes eram triplo-negativo. Eles foram randomizados 2:1 para receber Halaven®, ou tratamento de escolha do médico (TPC - treatment of physician's choice) que consistiu de 97% quimioterapia (26% vinorelbina, 18% gencitabina, 18% capecitabina, 16% taxano, 9% antraciclina, 10% outra quimioterapia), e 3% terapia hormonal.

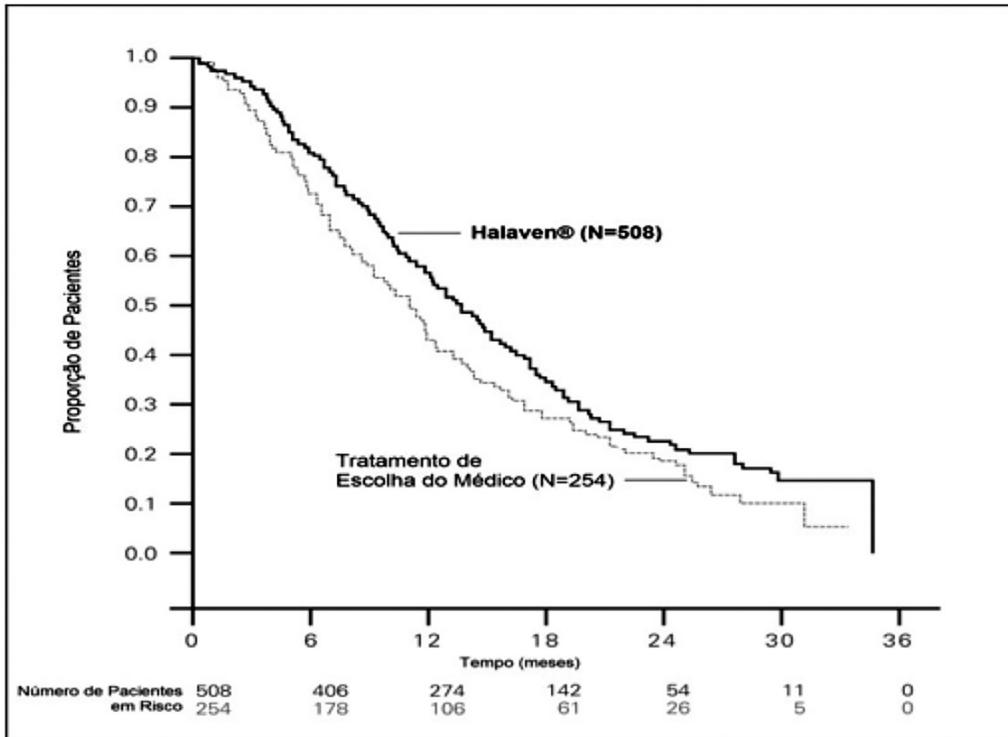
O estudo 305 atingiu seu desfecho primário com um resultado de sobrevida global que foi significativamente melhor estatisticamente no grupo eribulina comparado com o grupo TPC em 55% dos eventos. Este resultado foi consistente com aquele obtido por uma análise atualizada de sobrevida global feita em 77% dos eventos.

**Figura 1. Estudo 305 – Análise Atualizada de Sobrevida Global (População Intenção de Tratar)**

Parâmetro de Eficácia	Halaven®	TPC
Sobrevida Global		
Número de eventos	365	203
Mediana (meses)	13,2	10,5
Taxa de Risco (95%) <sup>a</sup>	0,805 (0,677 – 0,958)	
Valor-p Nominal (log-rank)	0,014 <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> (dano proporcional Cox)

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



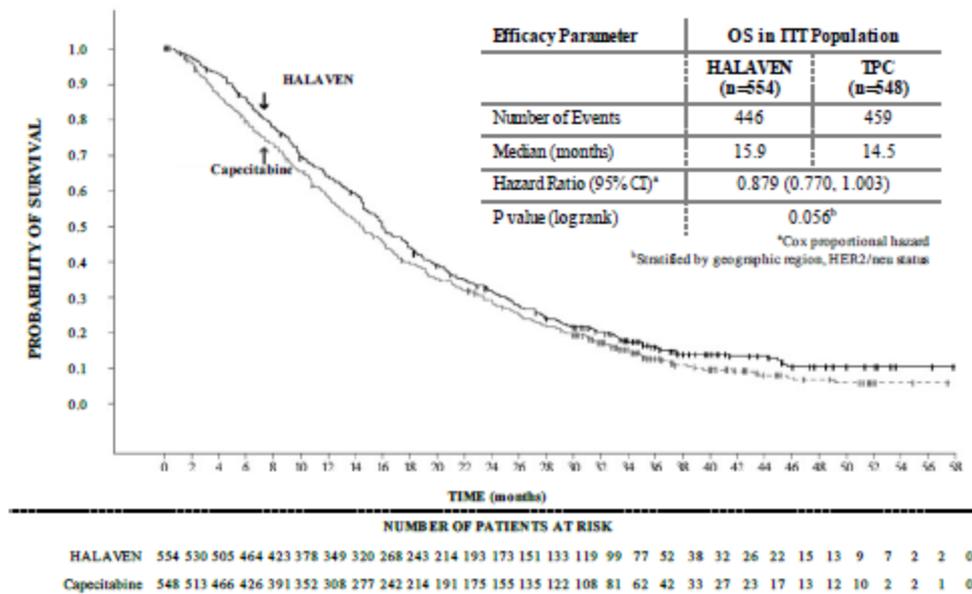
Por revisão independente, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 3,7 meses para o grupo Halaven®, comparado com 2,2 meses para o grupo TPC (HR 0.865, 95% CI: 0.714, 1.048, p=0.137). A taxa de resposta objetiva pelo critério RECIST foi 12,2% (IC 95%: 9,4% - 15,5%) por revisão independente para o grupo Halaven®, comparado com 4,7% (IC 95%: 2,3% - 8,4%) para o grupo TPC. A duração da resposta média por revisão independente foi de 4,2 meses ((95% IC: 3,8, 5,0 meses).

O efeito positivo na sobrevida global foi observado em ambos os grupos de pacientes refratários ao taxano e não-refratários ao taxano. Na atualização de sobrevida global, a taxa de risco para eribulina versus TPC foi 0,90 (IC 95%: 0,71 - 1,14) em favor da eribulina para pacientes refratários ao taxano e 0,73 (IC 95%: 0,56 - 0,96) para pacientes não refratários ao taxano.

O efeito positivo na sobrevida global foi observado em ambos os grupos de pacientes: aqueles não submetidos a tratamento prévio com capecitabina e aqueles pré-tratados com capecitabina. A análise atualizada de sobrevida global mostrou um benefício de sobrevida para o grupo eribulina comparado ao grupo TPC em ambos os pacientes pré-tratados com capecitabina com uma taxa de risco de 0,787 (IC 95%: 0,645 - 0,961), e para os pacientes não submetidos a tratamento prévio com capecitabina com uma taxa de risco de 0,865 (IC 95%: 0,606 - 1,233).

O segundo estudo Fase 3 (Estudo 301) em câncer de mama metastático de linha mais precoce, Estudo 301, foi um estudo aberto, randomizado, em pacientes (n=1102) com câncer de mama localmente avançado ou metastático para investigar a eficácia da monoterapia com Halaven® comparado à monoterapia com capecitabina em termos de sobrevida global e doença livre de progressão como pontos finais primários. Os pacientes tinham recebido previamente até três regimes quimioterápicos, incluindo uma antraciclina e um taxano, e um máximo de dois para doença avançada, com a porcentagem que recebeu 0, 1 ou 2 tratamentos quimioterápicos prévios para câncer de mama metastático sendo 20,0%, 52,0% ou 27,2% respectivamente. O status HER2 dos pacientes foi: 15,3% positivo, 68,5% negativo e 16,2% desconhecido, enquanto 25,8% dos pacientes eram triplo negativos.

Figura 2 - Estudo 301 – Sobrevida Global (População Intenção para Tratar)



O resultado da análise de sobrevida livre de progressão, conduzida por revisão independente, entre a eribulina e a capecitabina foi similar, com medianas de 4,1 meses vs. 4,2 meses (taxa de risco 1,08; [IC 95%: 0,932 – 1,250]), respectivamente. A taxa de resposta objetiva conduzida por revisão independente também se mostrou similar entre a eribulina e a capecitabina: 11,0% (IC 95%: 8,5 -13,9) no grupo eribulina, e 11,5% (IC 95%: 8,9 - 14,5) no grupo capecitabina. Terapêutica anti-HER2 concomitante não foi incluída no Estudo 305 e no Estudo 301. A sobrevida global em pacientes HER2 negativo e pacientes HER2 positivo nos grupos eribulina e controle no Estudo 305 e Estudo 301 é mostrada abaixo:

Parâmetro de Eficácia	Estudo 305 Sobrevida Global Atualizada População ITT Population			
	HER2 Negativo		HER2 Positivo	
	Halaven® (n = 373)	TPC (n = 192)	Halaven® (n = 83)	TPC (n = 40)
Número de eventos	285	151	66	37
Meses (mediana)	13,4	10,5	11,8	8,9
Razão de risco (95% CI)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
Valor-p (log rank)	0,106		0,015	

Parâmetro de Eficácia	Estudo 301 Sobrevida Global Atualizada População ITT			
	HER2 Negativo		HER2 Positivo	
	Halaven® (n = 375)	capecitabina (n = 380)	Halaven® (n = 86)	capecitabina (n = 83)
Número de eventos	296	316	73	73
Meses (mediana)	15,9	13,5	14,3	17,1
Razão de risco (95% CI)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
Valor-p (log rank)	0,030		0,837	

Nota: Terapia anti-HER2 concomitante não foi incluída nos Estudos 305 e 301.

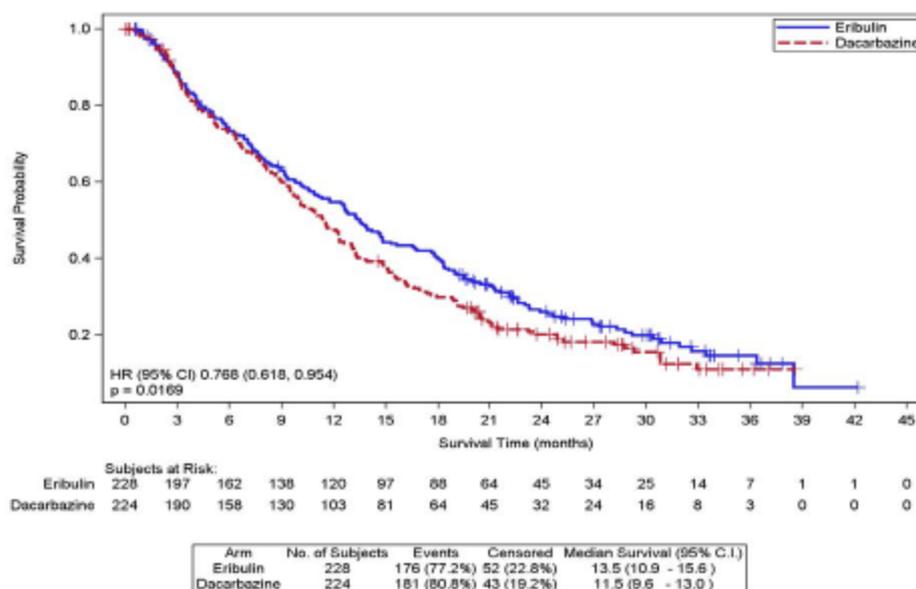
**Sarcoma de tecidos moles**

A eficácia do mesilato de eribulina em sarcoma é suportada por dois estudos de braço único Fase 2 (estudos 207 e 217) e 1 estudo randomizado Fase 3.

Os pacientes (n=452) no estudo pivotal Fase 3 de sarcoma (Estudo 309) tinham sarcoma de tecidos moles localmente recorrente ou metastático de 1 de 2 subtipos – leiomiossarcoma ou lipossarcoma. Os pacientes tinham recebido pelo menos 2 regimes quimioterápicos prévios, 1 dos quais tinha que ter sido uma antraciclina (a menos que contraindicado).

Os pacientes tinham que ter progredido dentro de 6 meses do seu último regime quimioterápico. Eles foram randomizados 1:1 para receber mesilato de eribulina 1,4 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias ou dacarbazina 850 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup> ou 1200 mg/m<sup>2</sup> (dose determinada pelo investigador antes da randomização), a cada 21 dias. No Estudo 309, uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global foi observada nos pacientes randomizados para o braço mesilato de eribulina comparado ao braço dacarbazina. Isto se traduziu em uma melhora de 2 meses na sobrevida global mediana (13,5 meses para pacientes tratados com eribulina vs. 11,5 meses para pacientes tratados com dacarbazina), com um HR de 0,768 (CI 0,618, 0,954) e um valor-p estatisticamente significativo de 0,0169 (ver Figura 3).

**Figura 3 - Estudo 309 – Análise de Sobrevida Global (População Intenção de Tratar)**



Os pontos finais secundários de sobrevida livre de progressão (2,6 meses mediana de cada braço, HR 0,877, p=0,229) e taxa de resposta global (3,9 % para pacientes tratados com eribulina vs. 4,9% para indivíduos tratados com dacarbazina) não mostraram diferenças significantes entre os dois grupos de tratamento.

O Estudo 207 foi um estudo Fase 2, multicêntrico, aberto, não randomizado para avaliar a eficácia e segurança de eribulina em 128 indivíduos com sarcoma de tecidos moles avançado que tinham falhado na quimioterapia padrão. Indivíduos elegíveis foram aqueles com sarcoma de tecidos moles avançado ou metastático histologicamente confirmado e mensurável pelo critério RECIST das seguintes variantes: leiomiomasarcoma (LMS), sarcoma de tecidos moles adipocítico (ADI), sarcoma sinovial (SYN), ou outros tipos de sarcoma (OTH), com mais que um regime combinado prévio ou dois tratamentos com agentes citotóxicos únicos para doença metastática. Sobrevida livre de progressão foi avaliada ao final do estudo. No último acompanhamento, somente 1 indivíduo (no estrato LMS) na população EES foi observado estar livre de progressão. A sobrevida livre de progressão mediana (95% CI) foi similar para cada um dos quatro estratos (82 [44, 175] dias, 88 [69, 114] dias, 81 [43, 101] dias, e 72 [42, 87] dias para os estratos ADI, LMS, SYN, e OTH, respectivamente). Houve pouca diferença entre os estratos para a taxa de resposta global (3%, 5%, 5%, e 4% para os estratos ADI, LMS, SYN, e OTH, respectivamente).

O Estudo 217 foi um estudo Fase 2, aberto, multicêntrico avaliando a eficácia e segurança da eribulina em indivíduos Japoneses com sarcoma de tecidos moles avançado previamente tratados, um de dois grupos (ADI ou LMS), ou OTH (outros além de ADI ou LMS). A sobrevida livre de progressão mediana foi 4,07 meses (95% CI: 2,56, 5,55) na população geral. A taxa de resposta global (por avaliação por Comitê de Revisão Independente) foi 0% (0/51 indivíduos; 95% CI: 0,0, 7,0) no total.

#### População pediátrica

##### Cancer de 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 cancer da mama (ver item 5. Advertências e Precauções 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 pacientes pediátricos (faixa etária: 3 a 17 anos) foram inscritos e tratados. Os pacientes 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 rhabdomyosarcoma refratário ou recorrente (RMS), sarcoma dos tecidos moles de tipo não rhabdomyosarcoma (NRSTS) ou sarcoma de Ewing (EWS). Vinte e um pacientes 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 paciente 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 pacientes pediátricos foram inscritos e tratados neste estudo. Na Fase 1, 13 pacientes 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 item 8. Posologia e Modo de Usar); no entanto, devido à pequena população de pacientes, não é possível tirar conclusões definitivas.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### 3.1 Mecanismo de Ação

O mesilato de eribulina é o primeiro da classe halicondrina B dos inibidores da dinâmica dos microtúbulos pertencente à classe de agentes antineoplásicos halicondrina. É um análogo sintético estruturalmente simplificado da halicondrina B, um produto natural isolado da esponja marinha *Halicondria okadaï*.

A eribulina inibe a fase de crescimento dos microtúbulos sem afetar a fase de encurtamento e sequestra a tubulina em agregados não produtivos. A eribulina exerce seus efeitos via um mecanismo antimitótico baseado na tubulina levando ao bloqueio do ciclo celular G<sub>2</sub>/M, ruptura dos fusos mitóticos, e, por fim, morte celular por apoptose após bloqueio mitótico prolongado e irreversível. O mesilato de eribulina também afeta o microambiente do tumor e o fenótipo do tumor por mecanismos que não estão associados aos seus efeitos antimitóticos. Esses efeitos adicionais da eribulina incluem: (i) remodelação da vasculatura tumoral em que os núcleos tumorais internos se tornam melhor perfundidos e menos hipóxicos, e (ii) promoção de diferenciação de processos celulares resultando em mudanças de fenótipos mais agressivos para menos agressivos, tanto via reversão da transição epitelial-mesenquimal (EMT) em carcinomas ou diferenciação tecido-específicas de sarcomas.

#### 3.2 Farmacocinética

##### Distribuição

A farmacocinética da eribulina é linear com uma meia-vida de eliminação média de aproximadamente 40 horas, um volume de distribuição médio de 43 L/m<sup>2</sup> a 114 L/m<sup>2</sup> e um clearance (depuração) médio de 1,16 L/hr/m<sup>2</sup> a 2,42 L/hr/m<sup>2</sup> sobre a faixa de dose de 0,25 mg/m<sup>2</sup> a 4,0 mg/m<sup>2</sup>. A ligação da eribulina às proteínas plasmáticas humana em concentrações de 100 ng/mL a 1.000 ng/mL varia de 49% a 65%. A exposição à eribulina após múltiplas doses é comparável àquela posterior a uma dose única. Nenhum acúmulo de eribulina foi observado com a administração semanal.

##### Metabolismo

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

A metabolização da eribulina in vitro pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) é insignificante

##### Eliminação

A eribulina é eliminada inalterada, principalmente nas fezes. Após administração de 14C-eribulina a pacientes,

aproximadamente 82% da dose foi eliminada nas fezes e 9% na urina. A eribulina inalterada correspondeu a aproximadamente 88% e 91% da dose nas fezes e urina, respectivamente.

### **Insuficiência Hepática**

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

A farmacocinética da eribulina foi avaliada no estudo de Fase 1 em pacientes com a função renal normal (CrCl: > 80 mL/min), com insuficiência renal moderada (CrCl: 30 - 50 mL/min) ou grave (CrCl: 15 - < 30 mL/min). O aumento da dose normalizada no C<sub>max</sub> foi de 1,31 vezes (IC 90%: 0,84 – 2,05) para insuficiência renal moderada e 2,02 vezes (IC 90%: 1,27 – 3,21) para insuficiência renal grave comparada a função renal normal. A insuficiência renal moderada e grave aumentou a média da dose normalizada pela AUC (0 – inf) 1,49 vezes (IC 90%: 0,9 – 2,45) comparada à função renal normal. A gravidade da insuficiência renal não teve efeito incremental na exposição da eribulina.

### **População pediátrica**

Foram obtidas as concentrações plasmáticas de eribulina em 83 pacientes 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 pacientes pediátricos foi comparável à de pacientes adultos com STS e pacientes com outros tipos de tumor. A exposição à eribulina em pacientes pediátricos foi semelhante à exposição em pacientes adultos. O irinotecano concomitante não teve efeito na farmacocinética da eribulina em pacientes pediátricos com tumores sólidos refratários/recidivantes e recorrentes.

### **Efeitos de Idade, Sexo e Raça**

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

### **3.3 Eletrofisiologia Cardíaca**

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

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Nenhuma.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Hematologia**

A mielossupressão é dose-dependente e manifestada principalmente como neutropenia. Neutropenia febril ocorreu em pacientes tratados com mesilato de eribulina.

O monitoramento de hemogramas completos deve ser realizado em todos os pacientes antes de cada dose de eribulina.

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

Os pacientes com alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) >3 x LSN (limite superior do normal) experimentaram uma incidência mais alta de neutropenia de Grau 4 e neutropenia febril. Embora os dados sejam limitados, pacientes com bilirrubina >1,5 x LSN também tiveram uma incidência maior de neutropenia de Grau 4 e neutropenia febril.

A neutropenia grave deve ser gerenciada pelo uso de fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF) ou equivalente a critério médico de acordo com as guias relevantes.

### **Neuropatia Periférica**

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

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

### **Prolongamento QT**

Em um estudo de ECG aberto, não-controlado, em 26 pacientes, foi observado prolongamento QT no Dia 8,

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

### **Uso em combinação com terapia anti-HER2**

A eficácia e segurança do uso de eribulina em combinação com terapia anti-HER2 não foram estabelecidas.

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

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com mesilato de eribulina.

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

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

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

Toxicidade testicular foi observada também em cães que receberam 0,64 vezes a dose humana recomendada (mg/m<sup>2</sup>) semanalmente por 3 de 5 semanas, repetida por 6 ciclos.

### **Gravidez**

#### **Categoria D**

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

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

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

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

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

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

### **Lactantes**

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

### **Uso Pediátrico**

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

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

segurança da eribulina em monoterapia foi avaliada em 43 pacientes pediátricos que receberam até 1,58 mg/m<sup>2</sup> 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 pacientes pediátricos que receberam eribulina 1,23 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1 e 8 e irinotecano 20 ou 40 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1 a 5 de um ciclo de 21 dias, ou 100 ou 125 mg/m<sup>2</sup> 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.

### Uso Geriátrico

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

### Insuficiência Hepática

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

### Insuficiência Renal

A farmacocinética da eribulina foi avaliada no estudo de Fase 1 em pacientes com a função renal normal (CrCl: > 80 mL/min), com insuficiência renal moderada (CrCl: 30 – 50 mL/min) ou grave (CrCl: 15 - < 30 mL/min). O aumento da dose normalizada no C<sub>max</sub> foi de 1,31 vezes (IC 90%: 0,84 – 2,05) para insuficiência renal moderada e 2,02 vezes (IC 90%: 1,27 – 3,21) para insuficiência renal grave comparada a função renal normal. A insuficiência renal moderada e grave aumentou a média da dose normalizada pela AUC (0 – inf) 1,49 vezes (IC 90%: 0,9 – 2,45) comparada à função renal normal. A gravidade da insuficiência renal não teve efeito incremental na exposição da eribulina.

### Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### 6.1 Interação com outros medicamentos

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

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

### 6.2 Interação com alimento

A eribulina é uma droga de administração IV, portanto, não existe interação eribulina-alimento.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses

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

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

Descartar porções não usadas do frasco.

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

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

HALAVEN 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..

### **8.1 Dose Recomendada**

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

#### **Insuficiência hepática**

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

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

#### **Insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, a redução da dose inicial deve ser considerada. A dose recomendada de Halaven® em doentes com insuficiência renal moderada ou grave (*clearance* da creatinina (CLcr) 15-49 mL/min) é de 1,1 mg/m<sup>2</sup> administrada por via intravenosa durante 2 a 5 minutos nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.

#### **Pediatria**

A segurança e eficácia do mesilato de eribulina em pacientes pediátricos abaixo de 18 anos de idade não foi estabelecida.

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

Não existe utilização relevante de HALAVEN® na população pediátrica para a indicação de sarcoma dos tecidos moles.

### **8.2 Duração do tratamento**

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

### **8.3 Modificação de Dose Durante o Tratamento**

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

#### *Atrasos de dose Recomendados*

- Não administrar Halaven® no Dia 1 ou Dia 8 nas seguintes condições:
  - Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) < 1.000/mm<sup>3</sup> (1 x 10<sup>9</sup>/L)
  - Plaquetas < 75.000/mm<sup>3</sup> (75 x 10<sup>9</sup>/L)
  - Toxicidades não-hematológicas Grau 3 ou 4.
- A dose do Dia 8 pode ser atrasada por um máximo de 1 semana.
  - Se as toxicidades não se resolverem ou melhorarem para gravidade de Grau ≤ 2 até o Dia 15, omitir a dose.
  - Se as toxicidades se resolverem ou melhorarem para gravidade de Grau ≤ 2 até o Dia 15, administrar Halaven® em dose reduzida e iniciar o próximo ciclo não antes que duas semanas mais tarde.

#### *Reduções de dose Recomendadas*

- Se uma dose foi atrasada por causa da toxicidade e as toxicidades foram recuperadas para gravidade de Grau 2 ou menos, voltar a administração de Halaven® a uma dose reduzida como descrito na Tabela 1.
- Não re-escalonar a dose de Halaven® após ter sido reduzida.

**Tabela 1 Reduções de Dose Recomendadas**

Reação Adversa	Dose Recomendada
<b>Hematológica</b>	
Neutropenia Grau 4 persistindo por mais de 7 dias	1,1 mg/m <sup>2</sup>
Neutropenia de Grau 3 ou 4 complicada por febre ou infecção	
Trombocitopenia Grau 4	
Trombocitopenia Grau 3 complicada por hemorragia ou requerendo transfusão de sangue ou plasma	
Não hematológica	
Qualquer Grau 3 ou 4 no ciclo anterior	
<b>Recorrência da reação adversa</b>	
Qualquer Grau 3 ou 4 a despeito da redução para 1,1 mg/m <sup>2</sup>	0,7 mg/m <sup>2</sup>
Qualquer Grau 3 ou 4 a despeito da redução para 0,7 mg/m <sup>2</sup>	Considerar Descontinuação

#### 8.4 Instruções para Preparação e Administração

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

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

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

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

**Estabilidade em uso:** do ponto de vista microbiológico Halaven® deve ser usado imediatamente. O produto não é destinado à armazenagem após sua abertura ou após a diluição a menos que isto seja feito sob condição asséptica controladas e validadas. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são responsabilidade do usuário.

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

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

Descartar porções não usadas do frasco.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas muito comuns (ocorrendo em ≥ 10% dos pacientes usando este medicamento) observadas nos estudos clínicos com Halaven® são fornecidas abaixo:

- **Distúrbios do sangue e sistema linfático:** neutropenia; anemia;
- **Distúrbios do sistema nervoso:** neuropatia periférica; dor de cabeça, disgeusia, vertigem;
- **Distúrbios gerais:** astenia/fatiga; pirexia; inflamação de mucosa;
- **Distúrbios gastrointestinais:** náusea; constipação; diarreia; vômito;
- **Distúrbios músculos-esqueléticos e tecido conectivo:** artralgia/mialgia; dor nas costas; dor óssea, dor na extremidade;
- **Investigações:** redução de peso;
- **Distúrbios do metabolismo e nutrição:** redução de apetite;
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** tosse; dispneia;

- **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** alopecia;
- **Infecções e infestações:** infecção do trato urinário.

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

- **Distúrbios do sangue e sistema linfático:** neutropenia febril; linfopenia; trombocitopenia;
- **Distúrbios do olho:** lacrimejamento aumentado;
- **Distúrbios gastrointestinais:** dispepsia; boca seca, estomatite, dor abdominal;
- **Distúrbios gerais e condições do local da administração:** dor;
- **Eventos hepatobiliares:** gama glutamiltransferase aumentada; alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada;
- **Infecções e infestações:** infecção do trato respiratório superior; pneumonia;
- **Distúrbios do metabolismo e nutrição:** hipocalcemia; hipomagnesemia; hipocalcemia; desidratação;
- **Distúrbios músculo-esqueléticos e tecido conectivo:** dor óssea; espasmo muscular; fraqueza muscular;
- **Distúrbios do sistema nervoso:** disgeusia; tontura;
- **Distúrbios psiquiátricos:** insônia; ansiedade; depressão;
- **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** erupção cutânea; prurido;
- **Infecções e infestações:** sepse.

#### **Reações Adversas Pós-comercialização**

Os seguintes eventos também são considerados reações adversas a medicamentos para a eribulina. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento

- **Distúrbios do sistema imune:** hipersensibilidade à droga;
- **Distúrbios hepatobiliares:** hepatite;
- **Distúrbios gastrointestinais:** pancreatite;
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** doença pulmonar intersticial;
- **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermal tóxica.

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

#### **10. SUPERDOSE**

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

Não existe antídoto conhecido para superdose de Halaven®.

### **III – DIZERES LEGAIS**

#### **USO RESTRITO A HOSPITAIS**

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS - 1.2576.0026.001-3

**Farmacêutica Responsável:** Gladys Tiemi Morishita Silva - CRF/SP: 48.054

#### **Fabricado por:**

BSP Pharmaceuticals S.p.A. Via Appia. Km 65.561, Latina, Itália

#### **Embalado por:**

Eisai Manufacturing Limited, Hertfordshire, Reino Unido

#### **Importado e Distribuído por:**

United Medical Ltda.

Av. dos Imarés, 401

São Paulo, SP, CEP 04085-000

CNPJ: 68.949.239/0001-46

**Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800-770-5180**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/08/2023**

SmPC (V.06.22)

### Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/10/2018	0972736181	Notificação de texto de bula – RDC 60/12	01/10/2018	1254613165	Novo- Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	24/092018	Dizeres Legais (transferência de titularidade) e Indicações	VPS	0,5 mg/mL solução injetável
21/03/2019	0257035191	Notificação de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2. Resultados de Eficácia; 3. Características Farmacológicas; 9. Reações Adversas	VPS	0,5 mg/mL solução injetável
29/03/2021	1199966217	Notificação de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Reações adversas	VPS	0,5 mg/mL solução injetável
04/11/2022	4905293/22-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais Item 7 (Validade)	VPS	0,5 mg/mL solução injetável
01/08/2023	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar	VPS	0,5 mg/mL solução injetável