

HALAVEN®

EISAI LABORATÓRIOS LTDA.

SOLUÇÃO INJETÁVEL ESTÉRIL

1MG/ 2ML

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HALAVEN®

mesilato de eribulina

APRESENTAÇÕES

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

USO ADULTO

USO INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de HALAVEN no câncer de mama é sustentada por dois estudos Fase 2 de braço único (403 pacientes), e dois estudos comparativos randomizados de Fase 3 (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. Eles foram randomizados 2:1 para receber HALAVEN ($1,4 \text{ mg/m}^2$ nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias administrado intravenosamente durante 2 a 5 minutos), ou tratamento de escolha do médico (TEM), definido como uma quimioterapia de agente único, tratamento hormonal, ou terapia biológica aprovada para o tratamento de câncer; ou tratamento paliativo ou radioterapia, refletindo a prática local. O braço TEM consistiu de 97% quimioterapia (26% vinorrelbina, 18% gencitabina, 18% capecitabina, 16% taxano, 9% antraciclina, 10% outra

quimioterapia), e 3% terapia hormonal.

No grupo do HALAVEN, 17,7% dos pacientes receberam G-CSF como profilaxia secundária.

O estudo 305 atingiu seu desfecho primário com um resultado de sobrevida global melhor, de forma estatisticamente significativa, no grupo eribulina comparado com o grupo TEM.

Este resultado foi consistente com aquele obtido por uma análise atualizada, não planejada, de sobrevida global feita quando 77% dos eventos foram observados (Figura 1).

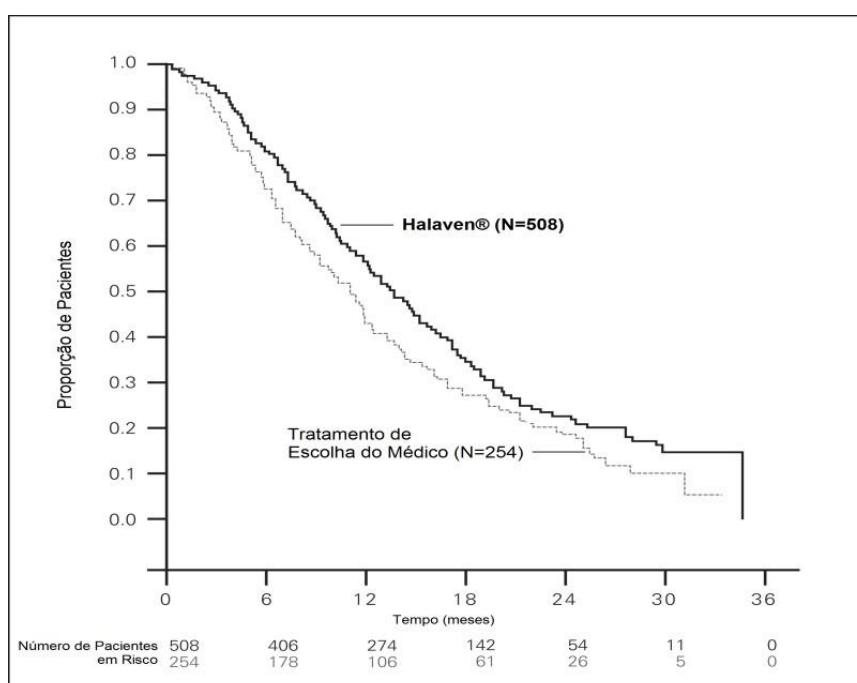
Estudo 305 - Eficácia de HALAVEN versus Tratamento de Escolha do Médico (TEM)– Análise Atualizada de Sobrevida na População Intenção de Tratar (ITT)

Parâmetro de Eficácia	Halaven® (n = 508)	TEM (n = 254)
Sobrevida Global		
Número de eventos	365	203
Mediana (meses)	13,2	10,5
Taxa de Risco (95%) ^a	0,805 (0,677 - 0,958)	
Valor-p Nominal (log-rank)	0,014 ^b	

^a (dano proporcional Cox)

^b Estratificado por região geográfica, situação HER2/neu, e terapia anterior com capecitabina.

Figura 1. Estudo 305 - Análise de Kaplan-Meier dos Dados Atualizados de Sobrevida Global (População Intenção de Tratar)



A análise de sobrevida livre de progressão por revisão independente é mostrada na tabela seguinte.

Eficácia de HALAVEN *versus* Tratamento de Escolha do Médico (TEM) – Sobrevida Livre de Progressão

	HALAVEN n=508	TEM n=2
Independente		
Número de eventos	357	1
Mediana (IC 95%)	113 dias (101 - 118)	68 (63 – 103)
Taxa de Risco ^a (IC 95%)	0,865 (0,714 – 1,048)	
Valor-p ^b (Log rank)	0,137	

^a Para a taxa de risco, um valor menor que 1,00 favorece a eribulina

^b Estratificado por região geográfica, situação HER2/neu, e uso prévio de capecitabina.

Após revisão independente, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 3,7 meses (113 dias) para o grupo HALAVEN, comparado com 2,2 meses (68 dias) para o grupo TEM. Para os pacientes passíveis de avaliação que receberam HALAVEN, 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 TEM. A duração mediana da resposta pela revisão independente foi de 4,2 meses (128 dias) (IC 95%: 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* TEM 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 TEM 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 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. Terapia concomitante com anti-HER2 não foi incluída no estudo 305.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Mecanismo de Ação

O mesilato de eribulina é o primeiro da classe dos inibidores da dinâmica dos microtúbulos baseado na halicondrina B. É um análogo sintético estruturalmente simplificado da halichondrina B, um produto natural isolado da esponja marinha *Halicondria 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 seus efeitos via um mecanismo antimitótico baseado na tubulina levando ao bloqueio do ciclo celular G₂/M, ruptura dos fusos mitóticos, e, por fim, morte celular por apoptose após bloqueio mitótico prolongado 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) mudanças de fenótipos mesenquimais mais agressivos para fenótipos epiteliais menos agressivos via reversão da transição epitelial-mesenquimal.

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/m² a 114 L/m² e um clearance (depuração) médio de 1,16 L/hr/m² a 2,42 L/hr/m² sobre a faixa de dose de 0,25 mg/m² a 4,0 mg/m². 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, confirmado que não há metabólitos importantes da eribulina em humanos.

A metabolização da eribulina *in vitro* pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) é insignificante. A eribulina inibe a atividade do CYP3A4 nos microssomos hepáticos humanos, mas é improvável que a eribulina aumentará substancialmente os níveis plasmáticos dos substratos do CYP3A4. A eribulina não mostra potencial de indução para CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, e CYP3A nos hepatócitos humanos primários. Não foi detectada inibição significante do CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1 com concentrações de eribulina até 5 µM em microssomos hepáticos combinados humanos. Estudos de interação medicamentosa *in vitro* indicam que a eribulina não inibe drogas que são substratos destas enzimas e é improvável que a eribulina afetará os níveis plasmáticos das drogas que são substratos das enzimas CYP. A eribulina é um

substrato e um inibidor fraco *in vitro* do transportador P-gp do efluxo da droga.

Eliminação

A eribulina é eliminada inalterada, principalmente nas fezes. Após administração de ^{14}C -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.

Insuficiência Renal

A farmacocinética da eribulina foi avaliada no estudo de Fase 1 em pacientes com a função renal normal ($\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$), com insuficiência renal moderada ($\text{CrCl}: 30 - 50 \text{ ml/min}$) ou grave ($\text{CrCl}: 15 - < 30 \text{ ml/min}$). O aumento da dose normalizada no C_{\max} 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 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 significante na farmacocinética de eribulina.

3.3 Eletrofisiologia Cardíaca

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nenhuma.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Neutropenia

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

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

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

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

5.2 Neuropatia Periférica

Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais de neuropatia motora periférica e neuropatia sensorial. O desenvolvimento de neurotoxicidade periférica grave requer um atraso ou 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.

5.3 Prolongamento QT

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

5.4 Carcinogênese, mutagênese, dano à fertilidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com mesilato de eribulina.

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

O mesilato de eribulina foi positivo em ensaios de mutagênese de linfoma de camundongo, e foi

clastogênico em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea de rato.

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

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

5.5 Gravidez

Categoria D

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

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

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

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

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

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe ao seu médico imediatamente em caso de suspeita de gravidez.

5.6 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.

5.7 Uso Pediátrico

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

5.8 Uso Geriátrico

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

5.9 Insuficiência Hepática

Um estudo avaliou a farmacocinética da eribulina em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A; n=7) e moderada (Child-Pugh B; n=5). Comparada a pacientes com função hepática normal (n=6), a exposição à eribulina aumentou 1,8 vezes e 2,5 vezes em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada, respectivamente. Administração de HALAVEN a uma dose de 1,1 mg/m² a pacientes com insuficiência hepática leve e 0,7 mg/m² a pacientes com insuficiência hepática moderada resultou em exposição similar à eribulina como uma dose de 1,4 mg/m² a pacientes com função hepática normal. Uma dose menor inicial de 1,1 mg/m² é recomendada para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) e de 0,7 mg/m² é recomendada para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B). HALAVEN não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C).

5.10 Insuficiência Renal

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_{max} 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.

5.11 Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

HALAVEN pode causar efeitos colaterais como cansaço e tontura que podem levar a uma influência menor ou moderada na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se eles se sentirem cansados ou 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_{max}]) quando eribulina foi administrada com ou sem cetoconazol, um potente inibidor CYP3A4 ou quando administrada com rifampicina, um potente indutor CYP3A4.

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

6.2 Interação com alimento

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente ($15^{\circ} - 30^{\circ}$ C). Não congelar.

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

Armazenar HALAVEN não diluído na seringa por até 4 horas em temperatura ambiente ou por até 24 horas sob refrigeração ($2-8^{\circ}$ C). Armazenar soluções diluídas de HALAVEN por até 4 horas em temperatura ambiente ou até 24 horas sob refrigeração.

Descartar porções não usadas do frasco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

8.1 Dose Recomendada

A dose recomendada de HALAVEN como solução pronta para uso é $1,4 \text{ mg/m}^2$, que deve ser administrada intravenosamente durante 2 a 5 minutos nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.

Pacientes com insuficiência hepática

A dose recomendada de HALAVEN em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) é $1,1 \text{ mg/m}^2$ 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 $0,7 \text{ mg/m}^2$ administrada intravenosamente durante 2 a 5 minutos nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.

Pacientes com insuficiência renal

A dose recomendada de HALAVEN em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance de creatinina de 30-50 ml/min) é $1,1 \text{ mg/m}^2$ administrada intravenosamente durante 2 a 5 minutos nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.

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

8.2 Duração do tratamento

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

8.3 Modificação de Dose 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) $< 1.000/\text{mm}^3$
 - Plaquetas $< 75.000/\text{mm}^3$
 - 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

Descrição do Evento	Dose Recomendada de HALAVEN
Reducir permanentemente a dose de 1,4 mg/m² de HALAVEN para qualquer das seguintes condições:	
ANC <500/mm ³ por >7 dias	1,1 mg/m ²
ANC <1.000 /mm ³ com febre ou infecção	
Plaquetas <25.000/mm ³	
Toxicidades não-hematológicas Grau 3 ou 4	
Omissão ou atraso da dose de HALAVEN do Dia 8 dose no ciclo anterior por toxicidade	
Ocorrência de qualquer evento que necessite de redução de dose permanente enquanto recebe 1,1 mg/m ²	0,7 mg/m ²
Ocorrência de qualquer evento que necessite de redução de dose permanente enquanto recebe 0,7 mg/m ²	Descontinuar HALAVEN

ANC = contagem absoluta de neutrófilos.

Toxicidades graduadas de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) versão 3.0 do National Cancer Institute (NCI)

8.4 Instruções para Preparação e Administração

HALAVEN é um medicamento 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 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 tem a intenção de ser guardado após sua abertura ou após a diluição a menos que isto seja feito sob condições assépticas controladas e validadas. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são responsabilidade do usuário.

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

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

Descartar porções não usadas do frasco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Distúrbios do sangue e sistema linfático: neutropenia; leucopenia; anemia

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia periférica; dor de cabeça

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

Distúrbios gastrointestinais: constipação; diarreia; náusea; 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; dor abdominal; estomatite; boca seca

Distúrbios gerais e condições do local da administração: dor

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

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior; pneumonia

Distúrbios do metabolismo e nutrição: hipocalêmia; hipomagnesemias; desidratação

Distúrbios músculo-esqueléticos e tecido conectivo: espasmo muscular; fraqueza muscular

Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia; tontura

Distúrbios psiquiátricos: insônia; ansiedade; depressão

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: erupção cutânea; prurido

Reações adversas incomuns (ocorrendo entre 0,1% e 1% dos pacientes usando esta droga): As

seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$ do grupo tratado com HALAVEN:

Eventos hepatobiliares: gama glutamil transferase aumentada

Infecções e infestações: sepse

Reações Adversas Pós-comercialização

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

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade à droga

Distúrbios hepatobiliares: hepatite

Distúrbios gastrointestinais: pancreatite

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: doença pulmonar intersticial

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

10. SUPERDOSE

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

Não existe antídoto conhecido para superdose de HALAVEN.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS- 1.7310.0001.001-4

Farmacêutico Responsável: Luiz Rogério M. Silva – CRF –SP 22.132

Importado e Distribuído por: Eisai Laboratórios Ltda.

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1628/ 1644, São Paulo - SP – CEP: 04548-005.

CNPJ: 08.416.362/0001-70

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

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

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/01/2015.



Papel reciclável

HLV03

HISTÓRICO E ALTERAÇÕES DE BULAS

HALAVEN®

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
18/03/2014	0193201/14-2	Notificação de alteração de texto de bula	NA	NA	NA	18/03/2014	6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações Adversas	VPS	Solução Estéril 1mg/2ml
09/10/2014	0905740/14-4	Notificação de alteração de texto de bula	NA	NA	NA	09/10/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução Estéril 1mg/2ml
15/01/2015	0038785/15-1	Notificação de alteração de texto de bula	NA	NA	NA	15/01/2015	3. Propriedades Farmacológicas 9. Reações Adversas	VPS	Solução Estéril 1mg/2ml
13/05/2015		Notificação de alteração de texto de bula	NA	NA	NA	13/05/2015	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução Estéril 1mg/2ml