

29 de fevereiro de 2012

Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde sobre o risco de erro de determinação da dose com Halaven® (eribulina)

Caro Profissional de Saúde:

Esta carta tem como objetivo informá-lo de que existe um risco de erro de determinação da dose com Halaven (eribulina) porque a dose é expressa de maneira diferente na UE em comparação com outras regiões e algumas publicações.

Resumo

- Os prescritores e farmacêuticos devem assegurar-se que prescrevem e dispensam Halaven de acordo com a informação do medicamento da UE apresentada para o medicamento comercializado na UE
- A dose recomendada de Halaven no Resumo das Características do Medicamento (RCM) da UE é de $1,23 \text{ mg/m}^2$ e refere-se à base da substância ativa eribulina
- No ensaio de referência EMBRACE e em algumas regiões (p. ex., Estados Unidos e Suíça), a dose recomendada baseia-se no sal mesilato de eribulina, o que pode dar origem a confusão

Outras informações

Halaven (eribulina) em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático que progrediu após pelo menos dois regimes quimioterapêuticos para a doença avançada.

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

No RCM da UE, a dose completa de $1,23 \text{ mg/m}^2$ e as doses reduzidas de $0,97 \text{ mg/m}^2$ e $0,62 \text{ mg/m}^2$ referem-se à eribulina, a parte ativa da substância, e não ao mesilato de eribulina que é o sal.



human health care

No ensaio de referência EMBRACE de fase III e na publicação correspondente, as doses mencionadas são as do sal mesilato de eribulina.² A Informação de Prescrição noutras regiões, p. ex., Estados Unidos e Suíça, também se refere a doses de eribulina sob a forma do sal mesilato.

Ver o RCM em anexo.

Contacto para notificação

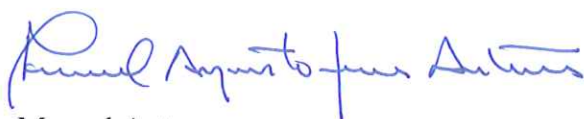
Os profissionais de saúde devem notificar qualquer reação adversa que se suspeite estar associada com a utilização de Halaven à Autoridade Regulamentar, neste caso o INFARMED, I.P. através da ficha de notificação de reações adversas, ou utilizando um dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Telefone 21 798 71 40/41
Fax 21 798 73 97
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Informação para comunicação

Se tiver quaisquer dúvidas ou necessitar de mais informações respeitantes a Halaven, queira contactar o departamento de Informação Médica pelo +44 (0) 208 600 1400/+44 (0) 845 676 1400 ou EUMedinfo@eisai.net.

Atenciosamente,



Manuel Antunes
Director Médico

Anexo: Resumo das Caraterísticas do Medicamento HALAVEN

¹ Resumo das Caraterísticas do Medicamento (R.C.M.) de Halaven.
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf

² Cortes J *et al.* Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-23.



human health care

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

HALAVEN 0,44 mg/ml solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml contém 0,44 mg de eribulina (sob a forma de mesilato).

Cada frasco para injectáveis de 2 ml contém 0,88 mg de eribulina (sob a forma de mesilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

Solução aquosa incolor e límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

HALAVEN deve ser administrado em unidades especializadas na administração de quimioterapia citotóxica e apenas sob a supervisão de um médico qualificado com experiência na utilização apropriada de medicamentos citotóxicos.

Posologia

A dose recomendada de eribulina, na forma da solução pronta a utilizar, é de 1,23 mg/m² (equivalente a 1,4 mg/m² de mesilato de eribulina), a qual deve ser administrada por via intravenosa durante 2 a 5 minutos nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias.

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

Adiamento da administração da dose durante a terapêutica

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

- Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) < 1 x 10⁹/l
- Plaquetas < 75 x 10⁹/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

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

Não tornar a aumentar a dose de eribulina após ter sido diminuída.

Doentes com afecção hepática

Afecção hepática causada por metástases:

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

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

Afecção hepática causada por cirrose:

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

Doentes com compromisso renal

Os doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <40 ml/min) podem necessitar de uma diminuição da dose (ver secção 5.2). A dose ótima para este grupo de doentes ainda não foi estabelecida. Aconselha-se precaução e monitorização frequente da segurança. Não são necessários ajustes posológicos específicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Doentes idosos

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

Doentes pediátricos

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

Modo de administração

A dose pode ser diluída utilizando até 100 ml de solução injectável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Não deve ser diluída numa solução para perfusão de glucose a 5%. Para as instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. Deve assegurar-se um bom acesso

venoso periférico ou uma linha central patente antes da administração. Não existe qualquer evidência de que o mesilato de eribulina seja um vesicante ou irritante. No caso de extravasamento, o tratamento deve ser sintomático. Para informações relevantes sobre o manuseamento de medicamentos citotóxicos, ver secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

- - Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes
- - 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 efectuar-se a monitorização dos hemogramas em todos os doentes antes de cada dose de eribulina. O tratamento com eribulina só deve ser iniciado em doentes com valores da contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e das plaquetas $> 100 \times 10^9/l$.

Ocorreu neutropenia febril em menos de 5% dos doentes com cancro da mama 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 uma ALT ou AST mais de 3 vezes superior ao LSN (limite superior normal) 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.

A neutropenia grave pode ser tratada por administração de G-CSF (factor estimulante de colónias de granulócitos) 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 detecção de sinais de neuropatia motora e sensorial periférica. O desenvolvimento de neurotoxicidade periférica grave exige o adiamento da administração da dose ou a diminuição da mesma (ver secção 4.2).

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

Prolongamento do intervalo QT

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

Utilização em associação com terapêutica anti-HER-2

Não existe experiência com a utilização de eribulina em associação com terapêutica anti-HER-2 em ensaios clínicos.

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A eribulina é excretada principalmente (até 70%) por excreção biliar. Desconhece-se qual a proteína de transporte envolvida neste processo. A inibição completa do transporte poderá, em teoria, dar origem a um aumento três vezes superior das concentrações plasmáticas. Não se recomenda a utilização de substâncias inibidoras das proteínas de transporte hepático como, por exemplo, proteínas transportadoras de aniões orgânicos (OATPs - *organic anion-transporting proteins*), glicoproteína P (Pgp), proteínas resistentes a múltiplos medicamentos (MRPs - *multidrug resistant proteins*), etc., em concomitância com a eribulina. Os inibidores destes transportadores incluem, mas não se limitam a: ciclosporina, ritonavir, saquinavir, lopinavir e certos outros inibidores das proteases, efavirenz, emtricitabina, verapamil, claritromicina, quinina, quinidina, disopiramida, etc.

O tratamento concomitante com substâncias indutoras enzimáticas como a rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hipericão (*Hypericum perforatum*) não é recomendado dado que estes medicamentos podem causar a diminuição acentuada das concentrações plasmáticas de eribulina.

Não são de prever interações medicamentosas com os inibidores da CYP3A4 a menos que sejam inibidores potentes da glicoproteína P. A exposição da eribulina (AUC e C_{max}) não foi afectada pelo cetoconazol, um inibidor da CYP3A4.

Efeitos da eribulina na farmacocinética de outros medicamentos

A eribulina pode inibir a importante enzima metabolizadora de medicamentos CYP3A4. Este efeito é indicado por dados *in vitro*, mas não estão disponíveis dados *in vivo*. A utilização concomitante com substâncias que são metabolizadas principalmente pela CYP3A4 deve ser efectuada com precaução e recomenda-se que o doente seja monitorizado com frequência para detecção de efeitos adversos resultantes do aumento das concentrações plasmáticas da substância utilizada em concomitância. Se a substância tiver um índice terapêutico estreito, deve evitar-se a utilização concomitante.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

Não existe informação sobre a excreção de eribulina ou dos seus metabolitos no leite materno humano ou de animais. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos ou lactentes e, por conseguinte, HALAVEN não deve ser utilizado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas a eribulina notificadas mais frequentemente estão indicadas na tabela abaixo.

A tabela seguinte apresenta as taxas de incidência das reacções adversas observadas em 827 doentes com cancro da mama que receberam a dose recomendada em dois estudos de Fase 2 e um estudo de Fase 3. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de frequência dentro de cada classe de frequência. As frequências reais estão indicadas nos casos em que as reacções de Grau 3 ou 4 ocorreram com uma frequência de $\geq 1\%$.

Classe de sistemas de órgãos	Reacções adversas – todos os graus		Frequência em % de reacções de Grau 3 e 4 de $\geq 1\%$
	Muito frequentes (Frequência %)	Frequentes (Frequência %)	
Infecções e infestações		Infecção das vias urinárias Candidíase oral Infecção das vias respiratórias superiores Nasofaringite Rinite	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (54,5%) Leucopenia (22,1%) Anemia (20,3%)	Neutropenia febril (4,7%) Trombocitopenia Linfopenia	Neutropenia 48,3% Leucopenia 14% Neutropenia febril 4,6% ^a Anemia 1,4%
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Hipocaliemia Hipomagnesemia Desidratação Hiperglicemia Hipofosfatemia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia Depressão	

Classe de sistemas de órgãos	Reacções adversas – todos os graus		Frequência em % de reacções de Grau 3 e 4 de $\geq 1\%$
	Muito frequentes (Frequência %)	Frequentes (Frequência %)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica ^b (32,0%) Cefaleias	Disgeusia Tonturas Hipostesia Letargia Neurotoxicidade	Neuropatia periférica ^b 6,9%
Afecções oculares		Lacrimação aumentada Conjuntivite	
Afecções do ouvido e do labirinto		Vertigens	
Cardiopatias		Taquicardia	
Vasculopatias		Afrontamentos	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia Tosse Dor orofaríngea Epistaxe Rinorreia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (35,1%) Obstipação Diarreia Vómitos	Dor abdominal Estomatite Secura da boca Dispepsia Doença do refluxo gastroesofágico Ulceração da boca Distensão abdominal	Náuseas 1,1% ^c
Afecções hepatobiliares		Aumento da alanina aminotransferase (3,0%) Aumento da aspartato aminotransferase	Aumento da alanina aminotransferase 1,1%
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	Exantema cutâneo Prurido Perturbações ungueais Sudorese nocturna Eritrodisestesia palmar-plantar Secura da pele Eritema Hiperidrose	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia e mialgia	Dor nas extremidades Espasmos musculares Dor musculoesquelética e dor torácica musculoesquelética Fraqueza muscular Dor óssea Lombalgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga/Astenia (52,8%) Pirexia	Inflamação das mucosas (9,8%) Edema periférico Dor Arrepios Doença de tipo gripal Dor torácica	Fadiga/Astenia 8,4% Inflamação das mucosas 1,3% ^c

Classe de sistemas de órgãos	Reacções adversas – todos os graus		Frequência em % de reacções de Grau 3 e 4 de $\geq 1\%$
	Muito frequentes (Frequência %)	Frequentes (Frequência %)	
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição do peso	

^a Inclui 1 caso de Grau 5

^b Inclui os termos preferidos de neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, polineuropatia, parestesia, neuropatia sensorial periférica, neuropatia sensitivo-motora periférica e polineuropatia desmielinizante

^c Nenhum caso de Grau 4

Na mesma população de cancro da mama, as seguintes reacções adversas com significância clínica foram notificadas como pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) em ensaios clínicos:

Infecções e infestações: Pneumonia, sépsis neutropénica, herpes oral, *Herpes zoster*

Afecções do ouvido e do labirinto: Acufeno

Vasculopatias: Trombose venosa profunda, embolia pulmonar

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: Doença pulmonar intersticial

Afecções hepatobiliares: Hiperbilirrubinemia

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Angioedema

Doenças renais: Disúria, hematúria, proteinúria, insuficiência renal

Reacções adversas seleccionadas

Neutropenia

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

Ocorreram contagens de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ com uma duração superior a 7 dias em 13% dos doentes com cancro da mama tratados com eribulina.

A neutropenia grave pode ser tratada por administração de G-CSF (factor estimulante de colónias de granulócitos) ou equivalente, dependendo do critério do médico, de acordo com as normas de orientação relevantes. Dezoito por cento dos doentes com cancro da mama tratados com eribulina num estudo de fase 3 receberam G-CSF.

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

Neuropatia periférica

Nos 827 doentes com cancro da mama, a reacção adversa mais frequente que resultou na suspensão do tratamento com eribulina foi a neuropatia periférica (4%). O tempo mediano até à neuropatia de Grau 2 foi de 85 dias (após 4 ciclos).

O desenvolvimento de neuropatia periférica de Grau 3 ou 4 ocorreu em 7% dos doentes com cancro da mama tratados com eribulina. 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 neuropatia periférica pré-existente de Grau 1 ou 2, a frequência de neuropatia periférica de Grau 3 emergente do tratamento foi de 10%.

Populações especiais

População idosa

Em estudos com 1.222 doentes tratados com eribulina, 244 doentes (20,0%) tinham $> 65 - 75$ anos de idade e 66 doentes (5,4%) tinham mais de 75 anos. Em 827 destes doentes, aos quais foi administrada a dose recomendada de eribulina nos estudos de cancro da mama de Fase 2/3, 121 doentes (14,6%) tinham $> 65 - 75$ anos de idade e 17 doentes (2,1%) tinham mais de 75 anos. O perfil de segurança da

eribulina em doentes idosos (> 65 anos de idade) foi semelhante ao de doentes com ≤ 65 anos de idade. Não se recomendam ajustes posológicos na população idosa.

Doentes com afecção hepática

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

4.9 Sobredosagem

Num caso de sobredosagem, o doente recebeu acidentalmente 8,6 mg de mesilato de eribulina (aproximadamente 4 vezes a dose planeada) e desenvolveu, subsequentemente, uma reacção de hipersensibilidade (Grau 3) no Dia 3 e neutropenia (Grau 3) no Dia 7. As duas reacções adversas resolveram-se com cuidados de suporte.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros antineoplásicos, Código ATC: L01XX41

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

A eribulina inibe a fase de crescimento dos microtúbulos sem afectar a fase de encurtamento e sequestra a tubulina em agregados não produtivos. A eribulina exerce os seus efeitos através de um mecanismo antimitótico baseado na tubulina que causa o bloqueio das fases G₂/M do ciclo celular, disrupção dos fusos mitóticos e, finalmente, a apoptose celular após bloqueio mitótico prolongado.

Experiência clínica

A eficácia de HALAVEN no cancro da mama é confirmada por dois estudos de Fase 2 com um braço de tratamento e um estudo comparativo, aleatorizado, de Fase 3.

As 762 doentes do estudo de referência EMBRACE de Fase 3 tinham cancro da mama localmente recorrente ou metastático e tinham sido submetidas previamente a pelo menos dois e a um máximo de cinco regimes quimioterapêuticos, incluindo uma antraciclina e um taxano (a menos que contra-indicado). As doentes deveriam ter sofrido progressão no período de 6 meses após o último regime quimioterapêutico. Foram aleatorizadas numa razão de 2:1 para receber HALAVEN numa dose de 1,23 mg/m² (equivalente a 1,4 mg/m² de mesilato de eribulina) nos Dias 1 e 8 num ciclo de 21 dias, administrados por via intravenosa durante 2 a 5 minutos, ou o tratamento de escolha do especialista (TPC - *treatment of physician's choice*), definido como qualquer monoquimioterapia, hormonoterapia ou terapêutica biológica aprovados para o tratamento do cancro; tratamento paliativo ou radioterapia, reflectindo a prática local. O grupo de TPC consistiu em 97% submetidas a quimioterapia (26% em vinorelbina, 18% em gemcitabina, 18% em capecitabina, 16% em taxanos, 9% em antraciclina, 10% noutra quimioterapia) ou em 3% submetidas a hormonoterapia.

O estudo satisfaz o critério de avaliação primário com um resultado da sobrevida global melhor, de forma estatisticamente significativa, no grupo da eribulina em comparação com o grupo de TPC, com um nível de 55% de acontecimentos. A sobrevida mediana do grupo de HALAVEN (mediana: 399

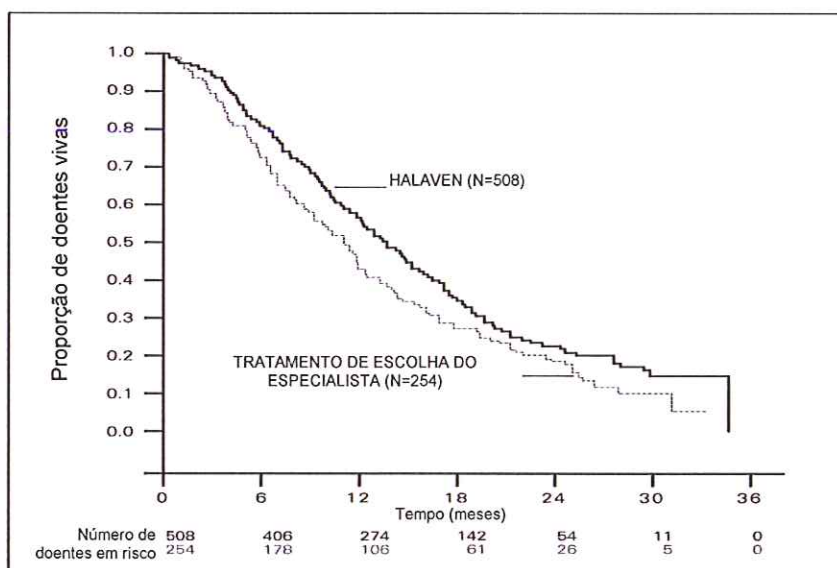
dias/13,1 meses) em comparação com o grupo de TPC (mediana: 324 dias/10,6 meses) melhorou em 75 dias/2,5 meses (taxa de risco: 0,809, IC 95%: 0,660; 0,991, p=0,041). Este resultado foi confirmado através de uma análise actualizada da sobrevida global efectuada para um nível de 77% dos acontecimentos, na qual a sobrevida mediana do grupo de HALAVEN (mediana: 403 dias/13,2 meses) em comparação com o grupo de TPC (mediana: 321 dias/10,5 meses) melhorou em 82 dias/2,7 meses (taxa de risco: 0,805, IC 95%: 0,677; 0,958, p nominal=0,014).

Eficácia de HALAVEN *versus* Tratamento de Escolha do Especialista - análise actualizada da sobrevida na população ITT (Intenção de tratar)

Parâmetro de eficácia	HALAVEN (n= 508)	TPC (n = 254)
Sobrevida global		
Número de acontecimentos	386	203
Mediana IC 95%	403 dias (367; 438)	321 dias (281; 365)
Taxa de risco (HR) (IC 95%) (riscos proporcionais de Cox)	0,805 (0,677; 0,958)	
Valor de P nominal (teste do <i>log-rank</i>) ^a	0,014	

^a Estratificado por região geográfica, estado de expressão de HER2/neu e terapêutica anterior com capecitabina.

Análise de Kaplan-Meier dos dados de actualização da sobrevida global (População ITT)



A tabela seguinte apresenta a análise da sobrevida sem progressão efectuada por revisão independente e por revisão pelo investigador, na altura do fecho inicial.

Eficácia de HALAVEN *versus* Tratamento de Escolha do Especialista - Sobrevida sem progressão

	HALAVEN n=508	TPC n=254
Independente		
Número de acontecimentos	357	164
Mediana	113 dias	68 dias
(IC 95%)	(101 - 118)	(63 – 103)
Taxa de risco ^a (IC 95%)	0,865 (0,714 – 1,048)	
Valor de p ^b (teste do <i>log-rank</i>)	0,137	
Investigador		
Número de acontecimentos	429	206
Mediana	110 dias	66 dias
(IC 95%)	(100 - 114)	(60 – 79)
Taxa de risco ^a (IC 95%)	0,757 (0,638 – 0,900)	
Valor de p ^b (teste do <i>log-rank</i>)	0,002	
^a Para a taxa de risco, um valor inferior a 1,00 é a favor da eribulina		
^a Estratificado por região geográfica, estado de expressão de HER2/neu e utilização anterior com capecitabina.		

Em doentes avaliáveis quanto à resposta que receberam HALAVEN, a taxa de resposta objectiva de acordo com os critérios RECIST [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos)] foi de 12,2% (IC 95%: 9,4%; 15,5%) na revisão independente e de 13,2% (IC 95%: 10,3%; 16,7%) na revisão pelo investigador. A duração mediana da resposta nesta população na revisão independente foi de 128 dias (IC 95%: 116; 152 dias) (4,2 meses).

Observou-se um efeito positivo sobre a sobrevida global (OS - *Overall Survival*) e a sobrevida sem progressão (PFS - *Progression Free Survival*) em ambos os grupos, refractário e não refractário aos taxanos. Na actualização da sobrevida global, a taxa de risco da eribulina *versus* TPC foi de 0,90 (IC 95%: 0,71; 1,14) a favor da eribulina nas doentes refractárias aos taxanos e de 0,73 (IC 95%: 0,56; 0,96) nas doentes não refractárias aos taxanos. Na análise da sobrevida sem progressão baseada na avaliação do Investigador (com base no fecho de dados inicial), a taxa de risco foi de 0,77 (IC 95%: 0,61; 0,97) nas doentes refractárias aos taxanos e de 0,76 (IC 95%: 0,58; 0,99) nas doentes não refractárias aos taxanos.

O efeito positivo sobre a sobrevida global foi observado tanto no grupo de doentes sem exposição anterior à capecitabina como naquelas previamente tratadas com capecitabina. A análise da sobrevida global actualizada revelou um benefício relativo à sobrevida no grupo da eribulina em comparação com o grupo de TPC tanto nas doentes previamente tratadas com capecitabina com uma taxa de risco de 0,787 (IC 95%: 0,645; 0,961), como nas doentes sem exposição anterior à capecitabina com uma taxa de risco correspondente de 0,865 (IC 95%: 0,606; 1,233). A análise da sobrevida sem progressão baseada na avaliação do investigador (com base no fecho de dados inicial) também revelou um efeito positivo no grupo previamente tratado com capecitabina com uma taxa de risco de 0,68 (0,56; 0,83). No grupo sem exposição anterior à capecitabina, a taxa de risco correspondente foi de 1,03 (0,73; 1,45).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com eribulina em todos os subgrupos da população pediátrica na indicação de cancro da mama.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

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

A eribulina liga-se fracamente às proteínas plasmáticas. A ligação da eribulina (100-1000 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 ¹⁴C-eribulina a doentes. As concentrações dos metabolitos representaram <0,6% do composto de origem, confirmando que não existem metabolitos da eribulina de maior importância no ser humano.

Eliminação

A eribulina tem uma depuração baixa (intervalo das médias de 1,16 a 2,42 l/h/m²). Não se observou uma acumulação significativa da eribulina com a administração semanal. As propriedades farmacocinéticas não dependem da dose ou do tempo no intervalo de doses de mesilato de eribulina de 0,25 a 4,0 mg/m².

A eribulina é eliminada principalmente por excreção biliar. Desconhece-se presentemente qual a proteína de transporte envolvida na excreção. Os estudos pré-clínicos indicam que a eribulina é transportada pela glicoproteína P. Contudo, não se sabe se a glicoproteína P participa na excreção biliar da eribulina.

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

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

Afecção hepática

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

Compromisso renal

Um estudo em doentes com diferentes graus de compromisso renal indicou que a exposição à eribulina em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina \geq 40 a 59 ml/min, n=6) foi semelhante à de doentes com função renal normal enquanto que a exposição em doentes com compromisso grave aumentou em 75% (depuração da creatinina < 40 ml/min, n=4). Ver a secção 4.2 para as recomendações posológicas.

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 do mesilato de eribulina. Ratos gestantes foram tratados com 0,01 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,1 mg/kg e 0,15 mg/kg 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 $\geq 0,1$ mg/kg e registou-se um aumento da incidência de malformações (ausência da mandíbula inferior, língua, estômago e baço) na dose de 0,15 mg/kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Etanol anidro

Água para preparações injectáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos com excepção dos mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injectáveis não abertos

4 anos.

Prazo de validade em uso

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador.

Se não for utilizado imediatamente, HALAVEN, na forma da solução não diluída numa seringa, não deve ser conservado normalmente durante mais de 4 horas a 25°C em condições de luz ambiente ou de 24 horas a 2°C - 8°C.

As soluções diluídas de HALAVEN solução injectável [0,018 mg/ml a 0,18 mg/ml em cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)], não devem ser conservadas durante mais de 24 horas a 2°C - 8°C, a menos que a diluição tenha sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento aberto e diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

HALAVEN pode ser diluído até perfazer 100 ml com solução injectável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), utilizando uma técnica asséptica. Não deve ser misturado com outros medicamentos e não deve ser diluído em solução para perfusão de glucose a 5%.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai Europe Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Reino Unido

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>