



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-3923-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Junio de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000209-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000209-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ELEFIX y nombre/s genérico/s ERIBULINA MESILATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 08/07/2020 10:47:33, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 08/07/2020 10:47:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 08/07/2020 10:47:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 08/07/2020 10:47:33 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 19/04/2021 11:33:15 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000209-19-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.06.02 13:36:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
ELEFIX®**

ERIBULINA MESILATO 0,5 mg/ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada un ml contiene: Eribulina 0,44 mg (equivalente a 0,50 mg/ml de Eribulina mesilato).

Excipientes: alcohol absoluto; ácido clorhídrico; hidróxido de sodio; agua para inyectables.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. No congelar.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada vial. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Una vez abierto, utilizar inmediatamente

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo un vial de vidrio con 2 ml.

Envase conteniendo un vial de vidrio con 3 ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad. Medicinal. Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 / www.elea.com

Elaborado en Nazarre 3446, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Información para el paciente

ELEFIX®

ERIBULINA MESILATO 0,5 mg/ml

Solución inyectable

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lea toda esta información detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto porque puede necesitar leerlo nuevamente
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

- 1. ¿Qué es ELEFIX® y para qué se utiliza?**
- 2. ¿Qué necesita saber antes de comenzar recibir ELEFIX®?**
- 3. ¿Cómo se administra ELEFIX®?**
- 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ELEFIX®?**
- 5. ¿Cómo conservar ELEFIX®?**
- 6. Contenido del envase e información adicional**

- 1. ¿Qué es ELEFIX® y para qué se utiliza?**

Elefix® es un medicamento que tiene como principio activo Eribulina, es un agente antineoplásico o citotóxico, que se utiliza para tratar algunos tipos de cáncer deteniendo el crecimiento del tumor y la extensión de las células cancerosas.

Elefix® se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (cáncer de mama que se ha extendido más allá del tumor original) luego de haber recibido al menos un tratamiento previo con otro medicamento, el cual ha dejado de hacer efecto.

Elefix® se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma (un tipo de cáncer en el tejido adiposo) avanzado o metastásico, luego de haber recibido un tratamiento previo con otro medicamento, el cual ha dejado de hacer efecto.

2. ¿Qué necesita saber antes de comenzar recibir ELEFIX®?

No debe recibir ELEFIX®

- Si es alérgico a mesilato de Eribulina o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Si está amamantando

Antes de iniciar el tratamiento con ELEFIX® su médico necesita conocer si usted presenta alguna de las siguientes condiciones:

- Si tiene problemas en el hígado
- Si tiene fiebre o alguna infección
- Si presenta entumecimiento, hormigueo, pinchazos, sensibilidad al tacto o debilidad muscular
- Si tiene problemas de corazón
- Si está tomando otros medicamentos:

Consulte a su médico si alguna de las situaciones descritas anteriormente le afecta, ya que, tal vez, su médico crea conveniente suspenderle el tratamiento o reducirle la dosis.

Antes de iniciar el tratamiento con ELEFIX® ud. debe conocer la siguiente información:

Niños y adolescentes:

No se recomienda el uso de **ELEFIX®** en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y el beneficio en este grupo de pacientes.

Uso concomitante con otra medicación:

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Debido a que **ELEFIX®** puede producir malformaciones congénitas, no debe recibir **ELEFIX®** si está embarazada, a menos que a menos que se considere claramente necesario después de considerar detenidamente todos los riesgos, tanto para usted como para el bebé. **ELEFIX®** también puede provocar problemas permanentes en la fertilidad en hombres que recibieron tratamiento con **ELEFIX®**. Deben consultar con el médico antes de iniciar el tratamiento. Su médico deberá advertirle que utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por lo menos hasta 3 meses después de haber recibido la última dosis de **ELEFIX®**.

Conducción y uso de maquinarias: **ELEFIX®** puede producir efectos adversos como cansancio (muy frecuente) y mareos (frecuente). Si se encuentra en alguna de estas situaciones que puede afectarle la concentración o la capacidad de

reacción no conduzca no utilice máquinas o herramientas hasta la desaparición de estos síntomas.

ELEFIX® contiene etanol (alcohol): Este medicamento contiene pequeñas cantidades de alcohol (etanol), menos de 100 mg por cada vial.

3. ¿Cómo se administra ELEFIX®?

Un profesional de la salud realizará la administración de ELEFIX® como inyección endovenosa (en una vena), durante un período de 2 a 5 minutos.

Su médico calculará la dosis en función a su peso y su altura y podrá ajustarla en ciertas situaciones.

La dosis se le administra en “ciclos” de tratamiento, de 21 días de duración.

ELEFIX® habitualmente se administra el 1° y el 8° día de cada ciclo de tratamiento.

Dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre su médico puede retrasar al administración de ELEFIX® hasta que los resultados de los análisis de sangre vuelvan a los valores normales. En ese momento su médico también puede decidir reducir la dosis de medicamento.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ELEFIX®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si presenta efectos adversos comuníquese con su médico, incluso si experimenta efectos adversos no mencionados en este prospecto.

Si sufre alguno de los efectos adversos graves que se mencionan a continuación, deje de tomar ELEFIX® y acuda inmediatamente al médico

- Fiebre, con latido cardiaco muy rápido, respiración rápida y superficial, piel fría, pálida, húmeda o moteada y/o confusión. Pueden ser signos de una afección llamada sepsis, una reacción severa y grave a una infección. La septicemia es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) y puede poner la vida en peligro y dar lugar a la muerte.
- Dificultad para respirar o hinchazón de cara, boca, lengua o garganta. Pueden ser signos de una reacción alérgica poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- Erupciones cutáneas graves con ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales. Pueden ser signos de una afección llamada síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. No se conoce la frecuencia de esta afección, pero puede ser potencialmente mortal.

Otros efectos adversos:

Los efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- Disminución del número de glóbulos blancos o glóbulos rojos
- Cansancio o debilidad
- Náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea
- Entumecimiento, hormigueo o pinchazos
- Fiebre
- Pérdida de apetito, pérdida de peso
- Dificultad para respirar, tos
- Dolor en las articulaciones, en los músculos y de espalda
- Dolor de cabeza
- Pérdida de cabello

Los efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- Disminución del número de plaquetas (que puede dar lugar a moratones o a que se tarde más en detener una hemorragia)
- Infección con fiebre, neumonía, escalofríos
- Frecuencia cardiaca rápida, sofocos
- Vértigo, mareos
- Aumento de la producción de lágrimas, conjuntivitis (enrojecimiento y escozor de la superficie del ojo), hemorragia nasal
- Deshidratación, sequedad de boca, herpes labial, hongos en la boca, indigestión, ardores de estómago, dolor abdominal o hinchazón
- Hinchazón de las partes blandas, dolores (en concreto dolor de pecho, espalda y huesos), espasmo o debilidad muscular
- Infecciones en la boca, en las vías respiratorias y en las vías urinarias, dolor al orinar
- Dolor de garganta, dolor de nariz, aumento de secreción nasal, síntomas parecidos a los de la gripe, faringitis
- Anomalías en las pruebas de la función hepática, nivel de azúcar, bilirrubina, fosfatos, potasio o magnesio en sangre alterados
- Incapacidad para dormir, depresión, alteración del sentido del gusto
- Exantema, picor, problemas en las uñas, sequedad o enrojecimiento de la piel
- Sudoración excesiva (incluida sudoración nocturna)
- Silbidos en los oídos
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Herpes zóster
- Hinchazón de la piel y entumecimiento en manos y pies

Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- Coágulos en la sangre
- Anomalías en las pruebas de la función hepática (hepatotoxicidad)
- Fallo de los riñones, sangre o proteínas en la orina

- Inflamación pulmonar extensa que puede dar lugar a cicatrización
- Inflamación del páncreas
- Úlceras en la boca

Los efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas) son:

- Un trastorno grave de la coagulación de la sangre que puede dar lugar a la formación extensa de coágulos sanguíneos y hemorragia interna

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Alternativamente puede reportar cualquier tipo de efecto adverso ante AMNAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

5. Conservación de ELEFIX®

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. No congelar.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada vial. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Una vez abierto, utilizar inmediatamente

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ELEFIX®

El principio activo es Eribulina mesilato

Cada un ml contiene: Eribulina 0,44 mg (equivalente a 0,50 mg/ml de Eribulina mesilato).

Excipientes: alcohol absoluto; ácido clorhídrico; hidróxido de sodio; agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

ELEFIX® es una solución inyectable acuosa, transparente e incolora contenida en vial de vidrio que contienen 2 ml y 3 ml de solución.

Presentación:

Envase conteniendo un vial de 2 ml

Envase conteniendo un vial de 3 ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

Especialidad. Medicinal. Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico

Laboratorio Elea Phoenix SA
ELEFIX® - Eribulina mesilato 0.5mg/ml, Solucion inyectable
Página 9 de 9



Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 / www.elea.com

Elaborado en Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: .../.../...



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 9 de 9

PROYECTO DE PROSPECTO
ELEFIX®
ERIBULINA MESILATO 0,5 mg/ml
Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada un ml contiene: Eribulina 0,44 mg (equivalente a 0,50 mg/ml de Eribulina mesilato).
Excipientes: alcohol absoluto; ácido clorhídrico; hidróxido de sodio; agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

ELEFIX® es un antineoplásico. Es inhibidor de la dinámica de los microtúbulos, pertenece a la clase de antineoplásicos de la halicondrina.

Grupo farmacoterapéutico: Otros antineoplásicos

Código ATC: L01XX41.

INDICACIONES

ELEFIX® se encuentra indicado en las siguientes situaciones:

- como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad de, al menos un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.
- Para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma irresecable que hayan recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) para la enfermedad avanzada o metastásica.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

MECANISMO DE ACCIÓN:

Mesilato de Eribulina inhibe la función microtubular celular. Es un análogo sintético simplificado de la halicondrina B, producto natural aislado de la esponja marina *Halichondria okadai*.

Eribulina inhibe el crecimiento de los microtúbulos no afectando su fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. A su vez, la tubulina provoca el bloqueo del ciclo celular G₂/M, la disrupción de los husos mitóticos y finalmente la apoptosis celular debida al bloqueo mitótico irreversible.

FARMACOCINÉTICA:

Distribución

La farmacocinética de la Eribulina se caracteriza por una fase de distribución rápida seguida de una fase de eliminación prolongada, con una semivida terminal media de aproximadamente 40 h. Tiene un gran volumen de distribución (rango de medias: 43 a 114 l/m²). La Eribulina se une débilmente a las proteínas plasmáticas. La unión de Eribulina a las proteínas plasmáticas (100-1000 ng/ml) osciló entre el 49 % y el 65 % en el plasma humano.

Metabolismo

Luego de la administración de ¹⁴C-Eribulina, la forma que más circula en plasma es la Eribulina sin alterar. Las concentraciones de metabolitos representaron <0,6 % del compuesto original, lo que confirma que no hay metabolitos importantes de la Eribulina en seres humanos.

Eliminación

La Eribulina tiene un aclaramiento bajo (rango de medias: 1,16 a 2,42 l/h/m²). No se observa ninguna acumulación significativa de Eribulina con la administración semanal. Las propiedades farmacocinéticas no dependen ni de la dosis ni del tiempo en el rango de dosis de Eribulina de 0,22 a 3,53 mg/m².

La Eribulina se elimina principalmente mediante excreción biliar. Actualmente se desconoce la proteína de transporte que interviene en la excreción. Los estudios preclínicos *in vitro* indican que la Eribulina es transportada por la Pgp. Sin embargo, se ha demostrado que a concentraciones clínicamente relevantes la Eribulina no es un inhibidor de la Pgp *in vitro*. Además, *in vivo*, la administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor de la Pgp, no tiene ningún efecto en la exposición a la Eribulina (AUC y C_{máx}). Los estudios *in vitro* también han indicado que la Eribulina no es un sustrato de OCT1.

Luego de la administración de ¹⁴C-Eribulina, aproximadamente el 82% fue eliminado por heces y el 9% por orina, lo que demuestra que el aclaramiento renal no representa una vía de eliminación significativa.

La Eribulina no alterada presentó la mayor parte de la radiactividad total en heces y orina.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh A; n=7) y moderada (Child-Pugh B; n=4) debida a metástasis hepáticas fue evaluada en un ensayo clínico comparándolo con pacientes con una función hepática normal (n=6). La exposición a la Eribulina aumentó 1,8 veces y 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente. La administración de Eribulina a una dosis de 0,97 mg/m² a pacientes con insuficiencia hepática leve y de 0,62 mg/m² a pacientes con insuficiencia hepática moderada dio lugar a una exposición algo superior a la obtenida tras una dosis de 1,23 mg/m² a pacientes con una función hepática normal. No se ha estudiado Eribulina en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis.

Insuficiencia renal

En algunos pacientes con disfunción renal moderada o grave se ha observado una mayor exposición a la Eribulina, con una gran variabilidad entre pacientes. En un estudio Farmacocinético de Fase I en pacientes con función renal normal (aclaramiento de la creatinina: >80 ml/min; n=6) o con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina: 30-50 ml/min; n=7) o grave (aclaramiento de la creatinina: 15-<30 ml/min; n=6) se observó una AUC (0-inf) normalizada con la dosis más alta de 1,5 veces (IC 90%: 0,9-2,5) en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

El aclaramiento de la creatinina se calculó con la fórmula de Cockcroft-Gault.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

ERIBULINA ELEA PHOENIX debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el uso de fármacos citotóxicos y medicación oncológica.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada de Eribulina como solución lista para usar es de 1,23 mg/m², que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Atención:

La dosis recomendada hace referencia a la base de principio activo Eribulina.

Para calcular la dosis individual que se administrará a un paciente debe estar basada en la concentración de la solución lista para usar que contiene 0,44 mg de Eribulina por ml y la dosis recomendada de 1,23 mg/m².

Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis que aparecen a continuación también se muestran como la dosis de Eribulina que se administrará en base a la concentración de la solución lista para usar. (Tener en cuenta que otras regiones como estados unidos, pueden tener la dosis expresada en mesilato de eribulina.)

Retrasos de la administración durante la terapia

En caso de ocurrir alguno de los siguientes eventos se debe retrasar la administración de ERIBULINA ELEA PHOENIX el día 1 o el día 8

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1 x 10⁹/l, es decir <1.000/mm³
- Plaquetas <75 x 10⁹/l, <75.000/ mm³
- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4.

Reducción de la dosis durante la terapia

En la siguiente tabla se detallan las recomendaciones respecto a la reducción de la dosis:

Reacción adversa luego de la administración previa de ERIBULINA ELEA PHOENIX	Dosis recomendada de Eribulina
Hematológica:	0,97 mg/m ²
RAN <0,5 x 10 ⁹ /l (< 500/mm ³) que dura más de 7 días	
Neutropenia con RAN <1 x 10 ⁹ /l (1.000 /mm ³) complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas <25 x 10 ⁹ /l (<25.000/mm ³)	
Trombocitopenia con plaquetas <50 x 10 ⁹ /l (<50.000/mm ³) complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de plaquetas	
No hematológica:	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	

Reparación de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha señalado arriba	
A pesar de reducir a 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
A pesar de reducir a 0,62 mg/m ²	Considerar la suspensión

Luego de haber reducido la dosis de Eribulina no se debe volver a incrementar

Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática por metástasis

La dosis recomendada de Eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 0,97 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de Eribulina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) es de 0,62 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de la dosis más marcada si se utiliza Eribulina en estos pacientes.

Insuficiencia hepática por cirrosis:

No se ha estudiado esta población de pacientes. Se pueden utilizar las posologías anteriores para casos de insuficiencia leve y moderada, pero se recomienda un control estrecho ya que podrá ser necesario un reajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Algunos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina <50 ml/min) pueden presentar una mayor exposición a la Eribulina y pueden necesitar una reducción de la dosis. En todos los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda cautela y un control de seguridad estrecho (ver PROPIEDAD FARMACOCINÉTICAS).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente (ver REACCIONES ADVERSAS).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ELEFIX® en menores de 18 años.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

ELEFIX® debe ser administrado exclusivamente por vía endovenosa en 2 a 5 minutos.

La dosis puede diluirse hasta en 100 ml de solución de cloruro de sodio estéril para uso inyectable de 0,9 mg/ml (0,9%). No se debe diluir en solución de glucosa para perfusión 0,5%, tampoco debe administrarse en a través de un acceso venoso que contenga soluciones con dextrosa. No administrar en la misma línea intravenosa concurrente con los otros medicamentos.

Antes de la administración se debe garantizar un buen acceso venoso periférico o contar con una vía central permeable. En caso de extravasación el tratamiento debe ser sintomático. No existe evidencia hasta el momento de que el mesilato de Eribulina sea vesicante o irritante. Para más información ver PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes
- Lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Hematológicas

La mielosupresión es dosis dependiente manifestándose principalmente como neutropenia. (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Antes de la administración de cada dosis de Eribulina, deben ser controlados los parámetros hematológicos sanguíneos en todos los pacientes. El tratamiento con Eribulina deberá iniciarse únicamente en pacientes con valores de RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $> 100 \times 10^9/l$.

Se presentó neutropenia febril en $< 5 \%$ de los pacientes tratados con Eribulina. Los pacientes que muestren signos de neutropenia febril, neutropenia grave o trombocitopenia

deben tratarse de acuerdo con las recomendaciones de la sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Los pacientes con alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) >3 x el límite superior de la normalidad (LSN) presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $>1,5$ x LSN también presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y shock séptico.

La neutropenia grave puede ser tratada con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes (ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

Neuropatía periférica

Los pacientes deben estar debidamente monitorizados por si presentan signos de neuropatía motora y sensorial periférica. El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere un retraso o una reducción de la dosis (ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con neuropatía preexistente superior a grado 2. Sin embargo, los pacientes con neuropatía preexistente de grado 1 o 2 no presentaron más probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

Prolongación QT

En un ensayo no controlado, abierto, de ECG en 26 pacientes, se observó prolongación QT en el día 8, independiente de la concentración de Eribulina, sin que se observase prolongación QT en el día 1.

Se recomienda monitoreo del ECG si se comienza el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o tratamiento concomitante con medicamentos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarrítmicos de clase Ia y III, y anomalías electrolíticas. Antes de comenzar el tratamiento con ELEFIX® se deberá la hipocaliemia o hipomagnesemia y monitorizar

estos electrolitos en forma periódica durante el tratamiento. El tratamiento con Eribulina en pacientes con síndrome de QT largo congénito deberá ser evitado.

Excipientes

ELEFIX® contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES.

Eribulina es un medicamento citotóxico, su manipulación debe realizarse siguiendo las directrices para la manipulación de fármacos citostáticos. La preparación de la solución y la administración debe realizarla personal capacitado y entrenado en la manipulación de fármacos citostáticos. Las mujeres embarazadas no deben manipular ELEFIX®. Si la piel entra en contacto con la solución lavar con agua y jabón. Si entra en contacto con superficies mucosas, enjuagar abundantemente con agua.

ELEFIX® se puede diluir hasta 100 ml con solución de cloruro de sodio 0,9 mg/ml (0,9%) estéril inyectable, siguiendo técnica aséptica. Luego de la administración se recomienda irrigar la vía endovenosa con solución inyectable de cloruro de sodio de concentración 0,9 mg/ml (0,9%), para asegurar la administración de la dosis completa.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente.

No se debe mezclar con otros medicamentos. No se debe diluir con solución de glucosa al 5%.

El medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él se eliminarán de acuerdo a la normativa vigente.

No utilizar este medicamento si está vencida la fecha. Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aún estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS

ERIBULINA es eliminada principalmente por excreción biliar (hasta 70%). No se conoce hasta el momento la proteína que interviene en este proceso.

Eribulina no es un sustrato de los transportadores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP), del anión orgánico (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), de la proteína relacionada con resistencia a múltiples medicamentos (MRP2, MRP4) ni de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP).

No se esperan interacciones medicamentosas con inhibidores e inductores de CYP3A4. La exposición a la Eribulina (AUC y C_{máx}) no se vio afectada por el ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4 y de la glucoproteína P (Pgp), ni por la rifampicina, un inductor de CYP3A4.

Efectos de la Eribulina sobre la farmacocinética de otros medicamentos.

Experiencia *in vitro* evidencian que Eribulina es un inhibidor leve de la enzima CYP3A4, que participa en el metabolismo de medicamentos. No se disponen de datos *In vivo*. Se recomienda precaución y control para detectar los eventos adversos con el uso concomitante de sustancias que tienen un estrecho índice terapéutico, y que se eliminan principalmente a través del metabolismo mediado por CYP3A4 (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

La Eribulina no inhibe las siguientes enzimas CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 a concentraciones clínicas relevantes.

La Eribulina no inhibió la actividad mediada por los transportadores BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicas relevantes.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Eribulina resultó no ser mutagénica en la prueba de Ames, ensayo de mutación inversa bacteriana. En el ensayo de mutagénesis de linfoma de ratón Eribulina resultó positiva resultó clastrogénica en el ensayo de núcleos de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Eribulina.

No se realizaron estudios de fertilidad con Eribulina, pero de acuerdo a los hallazgos no clínicos a dosis repetidas se observó toxicidad testicular en ratas (hipocelularidad, epitelio seminífero con hipospermia/aspermia) y perros, por lo tanto puede verse afectada la fertilidad masculina debido al tratamiento con Eribulina.

Un estudio de desarrollo embrionario en ratas confirmó toxicidad para el desarrollo y potencial teratogénico de la Eribulina. Ratas preñadas recibieron tratamiento con mesilato de Eribulina equivalente a 0,009, 0,027, 0,088 y 0,133 mg/kg de Eribulina en los días 8, 10

y 12 de gestación. Se observó un aumento del número de resorciones y una reducción del peso fetal relacionado con la dosis, con dosis $\geq 0,088$ mg/kg, y se registró un aumento de la incidencia de malformaciones (ausencia de mandíbula inferior, lengua, estómago y bazo) con dosis de 0,133 mg/kg.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO

No se dispone de datos relativos al uso de Eribulina en mujeres embarazadas. Eribulina resultó ser embriotóxica y fetotóxica en ratas. ELEFIX® no debe ser utilizado durante el embarazo, a no ser que sea claramente necesario y después de considerar cuidadosamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas, de modo que eviten quedar embarazadas mientras ellas o sus parejas reciben el tratamiento con ELEFIX® y que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses luego de finalizado el tratamiento.

LACTANCIA

Se desconoce si Eribulina o sus metabolitos se excretan en la leche humana o animal. ELEFIX® se encuentra contraindicado durante la lactancia ya que no se puede excluir el riesgo en recién nacidos y niños.

FERTILIDAD

En ratas y perros se observó toxicidad testicular. Los pacientes varones debe asesorarse sobre la conservación de semen antes de iniciar el tratamiento con ELEFIX® debido a la posibilidad de esterilidad irreversible debida a la terapia con ELEFIX®

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR VEHÍCULOS Y MAQUINARIAS

ELEFIX® puede producir efectos adversos como cansancio (muy frecuente) y mareos (frecuente). Se debe recomendar a los pacientes tratados con ELEFIX® que no conduzcan o utilicen máquinas o herramientas en caso de que padezcan cualquiera de estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas relacionadas con Eribulina, notificadas con mayor frecuencia han sido mielosupresión, manifestada como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas. Asimismo se notificaron casos de neuropatía periférica o empeoramiento, en caso de neuropatía periférica ya existente.

Las reacciones adversas incluyen toxicidad gastrointestinal manifestada por náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis.

Otras reacciones adversas incluídas como fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, sepsis y síndrome de dolor musculoesquelético.

Listado de reacciones adversas

A continuación se listan las reacciones adversas observadas en pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas que recibieron la dosis recomendada en los estudios de fase II y fase III.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia. Se muestran las reacciones con la frecuencia total real incluyendo reacciones de grado 3 o 4.

Infecciones e infestaciones: *Frecuentes:* Infección de las vías urinarias (8,5 %), Neumonía (1,6 %), Candidiasis bucal, Herpes bucal, Infección de las vías respiratorias altas, Nasofaringitis, Rinitis, Herpes zóster. *Poco frecuentes:* Septicemia neutropénica (0,2 %), shock séptico (0,2 %).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Muy frecuentes:* Neutropenia (53,6 %), Leucopenia (27,9 %), Anemia (21,8 %). *Frecuentes:* Linfocitopenia (5,7 %), Neutropenia febril (4,5 %), Trombocitopenia (4,2 %). *Rara o frec.noconocida:* Coagulación intravascular diseminada.

Trastornos del metabolismo y nutrición: *Muy frecuentes:* Disminución del apetito (22,5 %). *Frecuentes:* Hipopotasemia (6,8 %), Hipomagnesemia (2,8 %), Deshidratación (2,8 %), Hiperglucemia, Hipofosfatemia.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* Insomnio y depresión.

Trastornos del sistema nervioso: *Muy frecuentes:* Neuropatía periférica (35,9 %), Cefalea (17,5 %). *Frecuentes:* Disgeusia, Mareos (9,0 %), Hipoestesia, Letargo, Neurotoxicidad.

Trastornos oculares: *Frecuentes:* Aumento del lagrimeo (5,8 %), Conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto; *Frecuentes:* vértigo y acúfenos.

Trastornos cardíacos: *Frecuentes:* taquicardia

Trastornos vasculares: *frecuentes:* Sofocos, Embolia pulmonar (1,3 %). *Poco frecuentes:* Trombosis venosa profunda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. *Muy Frecuentes:* Disnea (15,2 %), Tos (15,0 %). *Frecuentes:* Dolor orofaríngeo, Epistaxis, Rinorrea. *Poco Frecuentes:* enfermedad pulmonar intersticial (0.2%).

Trastornos gastrointestinales: *Muy frecuentes:* Náuseas (35,7 %), Estreñimiento (22,3 %), Diarrea (18,7 %), vómitos (18,1%). *Frecuentes:* Dolor abdominal, Estomatitis (11,1 %), Sequedad de boca, Dispepsia (6,5 %), Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Distensión abdominal. *Poco frecuentes:* Úlceras bucales, pancreatitis

Trastornos hepato biliares; *Frecuentes:* Aumento de aspartato aminotransferasa (7,7 %), Aumento de alanina aminotransferasa (7,66 %), Aumento de gammaglutamiltransferasa (1,7 %), Hiperbilirrubinemia (1,4%). *Poco frecuente:* Hepatotoxicidad (0,8 %).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Muy frecuente:* alopecia. *Frecuente:* Exantema (4,9 %), Prurito (3,9 %), Trastorno de las uñas, Sudoración nocturna, Sequedad de piel, Eritema, Hiperhidrosis, Eritrodisestesia palmo plantar (1,0 %). *Poco frecuente:* Angioedema. *Frec. no conocida (por ser de notificación espontánea):* Síndrome de Stevens Jonhson/necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: *Muy frecuentes:* Artralgia y mialgia (20,4 %), Dolor de espalda (12,8 %), Dolor en las extremidades (10,0 %). *Frecuentes:* Dolor óseo (6,7 %), Espasmos musculares (5,3 %), Dolor musculoesquelético, Dolor torácico musculoesquelético, Debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios: *frecuentes:* Disuria *Poco frecuentes:* Hematuria, Proteinuria, Fallo Renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Muy frecuentes:* Fatiga/astenia (53,2 %), Pirexia (21,8 %). *Poco frecuentes:* Inflamación de las mucosas (6,4 %), Edema periférico, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Enfermedad pseudogripal.

Exploraciones complementarias: *muy frecuentes:* Disminución de peso (11,4 %)

En general, los perfiles de seguridad observados en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas fueron similares.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia severa ($<0,5 \times 10^9/l$) fue de 8 días.

En ensayos clínicos se notificó neutropenia como acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) en 37,4 % (para todos los grados) de la población con sarcoma, frente a 57,9 % (para todos los grados) de la población con cáncer de mama. Las frecuencias combinadas de AAET y de anomalías analíticas en el recuento de neutrófilos agrupados en ambos grupos fueron de 76,0 % y 84,3 %, respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 12,0 semanas para los pacientes con sarcoma y de 15,9 semanas para los pacientes con cáncer de mama.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y shock séptico. De los 1963 pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas tratados con Eribulina a la dosis recomendada en los ensayos clínicos, ocurrió un acontecimiento mortal de septicemia neutropénica (0,1 %) y otro de neutropenia febril (0,1 %). Además, ocurrieron 3 acontecimientos mortales de septicemia (0,2 %) y uno de shock séptico (0,1 %). La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes o pautas de tratamiento. El 13 a 18 % de los pacientes tratados con Eribulina en ensayos clínicos de cáncer de mama recibieron G-CSF. En un estudio fase III en paciente con sarcoma un 26 % de los pacientes tratados con Eribulina recibieron G-CSF. La neutropenia dio lugar a la suspensión del tratamiento en <1 % de los pacientes que recibieron Eribulina.

Coagulación intravascular diseminada

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada asociados generalmente a neutropenia y/o sepsis.

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica fue la reacción adversa que más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con Eribulina (3,4 %) en ensayos en cáncer de mama. La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 12,6 semanas (después de 4 ciclos).

En los ensayos clínicos de sarcoma, 2/404 pacientes abandonaron el tratamiento con Eribulina debido a la aparición de neuropatía periférica. La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 18,4 semanas.

El desarrollo de neuropatía periférica de grado 3 o 4 se produjo en el 7,4 % de los pacientes con cáncer de mama y en el 3,5 % de los pacientes con sarcoma. En los ensayos clínicos, los pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

En los pacientes con cáncer de mama con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de neuropatía periférica de grado 3 emergente del tratamiento fue del 14 %.

Hepatotoxicidad

En algunos pacientes con valores de las enzimas hepáticas normales/anormales antes del tratamiento con Eribulina, se notificaron aumentos de las enzimas hepáticas al comenzar el tratamiento con Eribulina. Dichos aumentos parecieron ocurrir al inicio del tratamiento con Eribulina en el ciclo 1-2 en la mayoría de estos pacientes y aunque se cree que probablemente sean un fenómeno de adaptación del hígado al tratamiento con Eribulina y no un signo de toxicidad hepática significativa en la mayoría de los pacientes, también se ha notificado hepatotoxicidad.

Reporte de reacciones adversas

Es importante el reporte de posibles reacciones adversas luego de la aprobación del medicamento, ya que permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha reportado un caso de un paciente que recibió de forma inadvertida 7,6 mg de Eribulina, aproximadamente 4 veces la dosis recomendada y provocando luego una reacción de hipersensibilidad (grado 3) el día 3 y neutropenia de grado 3 el día 7. Las dos reacciones (hipersensibilidad y neutropenia remitieron con tratamiento de soporte.

No existe antídoto conocido para tratar la sobredosis. En caso de sobredosis el paciente debe ser fuertemente monitorizado. El tratamiento en caso de sobredosificación debe incluir intervenciones médicas complementarias para tratar las manifestaciones clínicas que se presenten.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo un vial de 2 ml

Envase conteniendo un vial de 3 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. No congelar.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada vial. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Una vez abierto, utilizar inmediatamente

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO

PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad. Medicinal. Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 / www.elea.com

Elaborado en Nazarre 3446, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Fecha de última revisión: .../.../...



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 16 de 16

Laboratorio Elea Phoenix SA
ELEFIX® - Eribulina mesilato 0.5mg/ml, Solucion inyectable



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO
ELEFIX®
ERIBULINA MESILATO 0,5 mg/ml

Solución inyectable
Administración Endovenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Conservación: Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. No congelar.
No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada vial. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Una vez abierto, utilizar inmediatamente.

Lote: Vencimiento:



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

3 de junio de 2021

DISPOSICIÓN N° 3923

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59465

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000209-19-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ERIBULINA MESILATO 0,5 mg/ml - SOLUCION INYECTABLE

666026



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 03 DE JUNIO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 3923

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59465**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ELEFIX

Nombre Genérico (IFA/s): ERIBULINA MESILATO

Concentración: 0,5 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

ERIBULINA MESILATO 0,5 mg/ml

Excipiente (s)

ACIDO CLORHIDRICO c.s.p. pH 8,0
HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. pH 8,0
ALCOHOL ABSOLUTO 0,05 ml
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 2ML

ENVASE CONTENIENDO 3ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON 2ML

ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON 3ML

Presentaciones: 3, 2

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C. NO CONGELAR.

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO. LA FECHA DE VENCIMIENTO SE ENCUENTRA EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN CADA VIAL. LA FECHA DE VENCIMIENTO ES EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA.

UNA VEZ ABIERTO, UTILIZAR INMEDIATAMENTE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX41

Acción terapéutica: ELEFIX® es un antineoplásico. Es inhibidor de la dinámica de los microtúbulos, pertenece a la clase de antineoplásicos de la halicondrina.

Grupo farmacoterapéutico: Otros antineoplásicos

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: ELEFIX® se encuentra indicado en las siguientes situaciones: Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad de, al menos un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes. Para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma irresecable que hayan recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) para la enfermedad avanzada o metastásica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 ; 13957/16	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 ; 13957/16	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16 ; 13957/16	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000209-19-1



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA