República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4724-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Junio de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000236-18-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000236-18-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BIOTOSCANA FARMA SA en representación de EISAI INC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 04/02/2019 14:19:06 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 04/02/2019 14:19:06 PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 04/02/2019 14:19:06 PLAN DE GESTIÓN DE
RIESGO_VERSION05.PDF / 0 - 04/02/2019 14:19:06 PLAN DE GESTIÓN DE
RIESGO_VERSION06.PDF / 0 - 04/02/2019 14:19:06 PLAN DE GESTIÓN DE
RIESGO_VERSION07.PDF / 0 - 04/02/2019 14:19:06 PLAN DE GESTIÓN DE
RIESGO_VERSION08.PDF / 0 - 04/02/2019 14:19:06 agregado por el recurrente, se encuentra aprobadc por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX2018-35315171 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial HALAVEN y nombre/s genérico/s ERIBULINA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma BIOTOSCANA FARMA SA, representante del laboratorio EISAI INC .

ARTICULO 2°: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 18/03/2019 14:50:27, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 18/03/2019 14:50:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 18/03/2019 14:50:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 18/03/2019 14:50:27 .

ARTICULO 3°: 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.

ARTICULO 4°: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5°: Establécese que la firma EISAI INC representada por BIOTOSCANA FARMA SA deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6°: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente

disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7°: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8°: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000236-18-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.06.05 11:29:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.05 11:29:34 -03'00'

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

HALAVEN
ERIBULINA 0.44 MG/ML

Solución Inyectable
Vía intravenosa

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.
-Conserve este prospecto, ya que puede querer leerlo nuevamente en otra ocasión.
-En caso de surgir otras preguntas, debe dirigirse a su médico.
-Este medicamento le fue prescripto personalmente y no debe entregarse a terceros. Puede ocasionar un daño a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted.
-Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Este prospecto adjunto al estuche incluye:
1. ¿Qué es HALAVEN 0,44 mg/ml solución inyectable y para qué se utiliza?
2. ¿Qué debe tener en cuenta antes de usar HALAVEN 0,44 mg/ml?
3. ¿Cómo debe usarse HALAVEN 0,44 mg/ml?
4. ¿Qué efectos adversos pueden presentarse?
5. ¿Cómo debe conservarse HALAVEN 0,44 mg/ml?
6. Información adicional.

1. ¿Qué es Halaven 0,44 mg/ml solución inyectable y para qué se utiliza?
Halaven contiene el principio activo Eribulina y es un medicamento contra el cáncer que funciona frenando el crecimiento y la extensión de las células cancerosas.

Se utiliza 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) cuando se ha utilizado al menos otro tratamiento que ha dejado de tener efecto.

Se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma avanzado o metastásico (un tipo de cáncer que aparece en el tejido adiposo) cuando se ha utilizado previamente otro tratamiento que ha dejado de tener efecto.

2. ¿Qué debe tener en cuenta antes de usar HALAVEN 0,44 mg/ml?

No use Halaven:
- si es alérgico al mesilato de Eribulina o a alguno de los demás componentes de HALAVEN
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar HALAVEN
- si tiene problemas de hígado
- si tiene fiebre o una infección
- si presenta entumecimiento, hormigueo, pinchazos, sensibilidad al tacto o debilidad muscular
- si tiene problemas de corazón

Si se ve afectado por alguno de los puntos anteriores, informe a su médico ya que tal vez quiera suspenderle el tratamiento o reducirle la dosis.

Página 1 de 5

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Niños y adolescentes

Halaven no está recomendado en niños menores de 18 años con sarcomas pediátricos, ya que todavía no se sabe cómo actúa en este grupo de edad.

Otros medicamentos y HALAVEN
Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad
HALAVEN puede producir malformaciones congénitas graves y no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se considere claramente necesario después de considerar detenidamente todos los riesgos tanto para usted como para el bebé. Puede también producir problemas de fertilidad permanentes en el futuro en los hombres si lo toman, y deben consultarlo con el médico antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento con HALAVEN.

No debe utilizarse HALAVEN durante la lactancia debido al posible riesgo para el niño.

Conducción y uso de máquinas
Halaven puede producir efectos adversos tales como cansancio (muy frecuente) y mareos (frecuente). No conduzca ni utilice máquinas si se encuentra cansado o mareado.

Halaven contiene etanol (alcohol)
Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100mg por vial.

3. ¿Cómo debe usarse HALAVEN 0,44 mg mg/ml?

Un médico o una enfermera le administrarán HALAVEN como una inyección en una vena durante un periodo de 2 a 5 minutos. La dosis que reciba se basa en su área de superficie corporal (expresada en metros cuadrados, o m2) calculada a partir de su peso y altura. La dosis habitual de HALAVEN es 1,23 mg/m2, aunque su médico podrá ajustarla en función de los resultados de los análisis de sangre o de otros factores. Tras la administración de HALAVEN, se recomienda irrigar la vena con una solución salina a fin de asegurar que se administra la dosis completa de HALAVEN.

Frecuencia de administración de HALAVEN
HALAVEN habitualmente se administra los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Su médico determinará cuántos ciclos de tratamiento debe recibir. Dependiendo de los resultados de los análisis de sangre, puede ser necesario que el médico retrase la administración del medicamento hasta que los resultados de los análisis de sangre vuelvan a los valores normales. En ese momento, el médico puede asimismo decidir reducir la dosis que se le administra.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Qué efectos adversos pueden presentarse?

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

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas graves, deje de tomar HALAVEN y acuda al médico inmediatamente:

Página 2 de 5

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- 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 septicemia, 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 o calcio 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)
- Pitidos 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:

Página 3 de 5

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- 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 incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. ¿Cómo debe conservarse HALAVEN 0,44 mg/ml?
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperaturas mayores a 30°C

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

El principio activo es Eribulina. Cada vial contiene 2 ml de solución equivalente a 0,88 mg de eribulina.

- Los demás componentes son etanol y agua para preparaciones inyectables, con posible presencia en cantidades muy pequeñas de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

HALAVEN es una solución inyectable acuosa, transparente e incolora que viene en viales de vidrio que contienen 2 ml de solución. Cada caja contiene 1 vial

Presentación de Halaven 0,44 mg/ml y contenido del estuche:
HALAVEN 0,44 mg/ml solución para inyectar 1 vial de 2 ml.

Ante la eventualidad de una sobredosificación dirigirse al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas. (011) 4654-6648 ó 4658-7777

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/Notifcar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 y notificarlo a farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com

MANTENER EL MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD:
CERTIFICADO N° XX.XXX

Página 4 de 5

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

País de Procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel y/o semielaborado y acondicionamento primário:

BSP PHARMACEUTICALS S.P.A - Via Appia km 65,561 - - Italia (República Italiana)

Acondicionamento secundário:
-Eisai Manufacturing Ltd. European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

-QUALITY PHARMA, Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires. República Argentina

Distribuido e Importado por:
Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N° 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Diego N. Congiusta

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
CONGIUSTA Diego Nicolas
CUIL 23268850589

anmat
Biotoscana Farma S.A.
CUIT 30622531034
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

HALAVEN
ERIBULINA 0.44 MG/ML

Solución inyectable
Vía intravenosa

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

El principio activo es Eribulina. Cada vial contiene 2 ml de solución equivalente a 0,88 mg de eribulina.

Excipientes: Etanol anhidro 0,113 ml, ácido clorhídrico (para ajustar el pH), hidróxido de sodio (para ajustar el pH), agua para inyectable c.s.p 2,26 ml

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución inyectable (inyectable).
Solución acuosa, transparente e incolora.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Grupo farmacoterapéutico: Otros antineoplásicos,
Código ATC: L01XX41

INDICACIONES:

HALAVEN está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.

HALAVEN está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma irresecable que han recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) para la enfermedad avanzada o metastásica (ver Propiedades farmocodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:
Mesilato de Eribulina es un inhibidor de la dinámica de los microtúbulos que pertenece a la clase de antineoplásicos de la halicondrina. Es un análogo sintético estructuralmente simplificado de la halicondrina B, un producto natural aislado de la esponja marina Halichondria okadai.

Página 1 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La Eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. La Eribulina ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico basado en la tubulina que da lugar al bloqueo del ciclo celular G_2/M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado e irreversible.

Eficacia clínica

Cáncer de mama

La eficacia de HALAVEN en el cáncer de mama está respaldada principalmente por dos estudios comparativos aleatorizados de fase III.

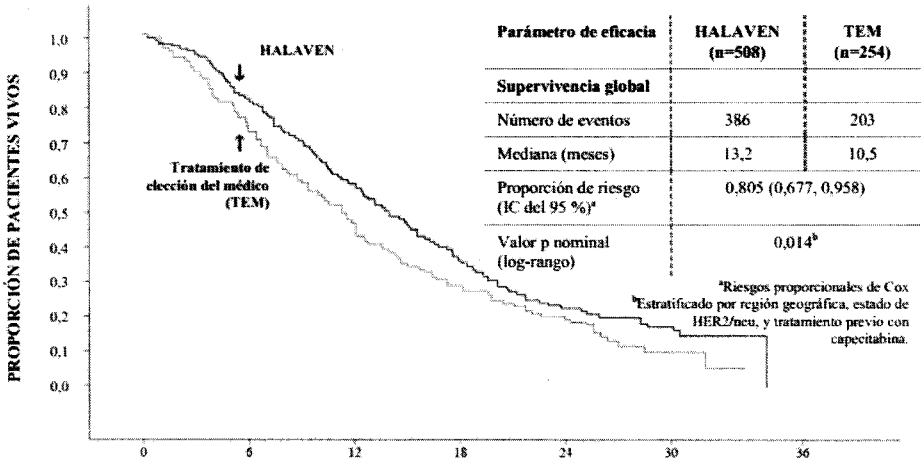
Los 762 pacientes del ensayo pivotal de fase III EMBRACE (estudio 305) tenían cáncer de mama localmente recurrente o metastásico y habían recibido previamente al menos dos y como máximo cinco regímenes de quimioterapia, entre ellos una antraciclina y un taxano (a menos que estuvieran contraindicados). Los pacientes tenían que haber presentado progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último régimen de quimioterapia. El estado de HER2 de los pacientes era: positivo en el 16,1 %, negativo en el 74,2 % y desconocido en el 9,7 %, mientras que era triple negativo en el 18,9 % de los pacientes. Fueron aleatorizados 2:1 para recibir bien HALAVEN o un tratamiento de elección del médico (TEM) que consistió en un 97 % de quimioterapia (26 % vinorelbina, 18 % gemcitabina, 18 % capecitabina, 16 % taxano, 9 % antraciclina, 10 % otra quimioterapia) o un 3 % de terapia hormonal.
El ensayo cumplió el criterio de valoración principal con un resultado de supervivencia global (SG) estadística y significativamente mejor en el grupo de eribulina en comparación con el tratamiento de elección del médico en el 55 % de los eventos.

Se confirmó este resultado con un análisis de supervivencia global actualizado llevado a cabo con el 77 % de los eventos.

Estudio 305: Supervivencia global actualizada (Población ITT)

Página 2 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



Parámetro de eficacia	HALAVEN (n=508)	TEM (n=254)
Supervivencia global		
Número de eventos	386	203
Mediana (meses)	13,2	10,5
Proporción de riesgo (IC del 95 %)[a]	0,805 (0,677, 0,958)	
Valor p nominal (log-rango)	0,014[b]	

[a]Riesgos proporcionales de Cox
[b]Estratificado por región geográfica, estado de HER2/neu, y tratamiento previo con capecitabina.

NÚMERO DE PACIENTES DE RIESGO

HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0
TEM	254	178	106	61	26	5	0

Según la revisión independiente, la mediana de supervivencia sin progresión fue de 3,7 meses para Eribulina en comparación con 2,2 meses para el grupo de TEM (HR 0,865, IC del 95 %: 0,714, 1,048, p=0,137). En los pacientes con respuestas evaluables, la tasa de respuesta objetiva conforme a los criterios RECIST fue del 12,2 % (IC del 95 %: 9,4 %, 15,5 %) según la revisión independiente para el grupo de Eribulina en comparación con 4,7 % (IC del 95%: 2,3 %, 8,4 %) para el grupo de TEM.

El efecto positivo en la supervivencia global se observó en los grupos de pacientes tanto refractarios como no refractarios a taxanos. En la actualización de la supervivencia global, la proporción de riesgo para la Eribulina frente al tratamiento de elección del médico fue de 0,90 (IC del 95 %: 0,71, 1,14) a favor de la Eribulina para los pacientes refractarios a taxanos y de 0,73 (IC del 95 %: 0,56, 0,96) para los pacientes no refractarios a taxanos.

El efecto positivo en la supervivencia global se observó tanto en los pacientes que no recibieron previamente capecitabina como en los pacientes previamente tratados con capecitabina. El análisis de la supervivencia global actualizada mostró un beneficio en la supervivencia en el grupo de la Eribulina en comparación con el grupo del tratamiento de elección del médico tanto en los pacientes previamente tratados con capecitabina con una proporción de riesgo de 0,787 (IC del 95 %: 0,645, 0,961) como en los pacientes no tratados previamente con capecitabina con una proporción de riesgo correspondiente de 0,865 (IC del 95 %: 0,606, 1,233).

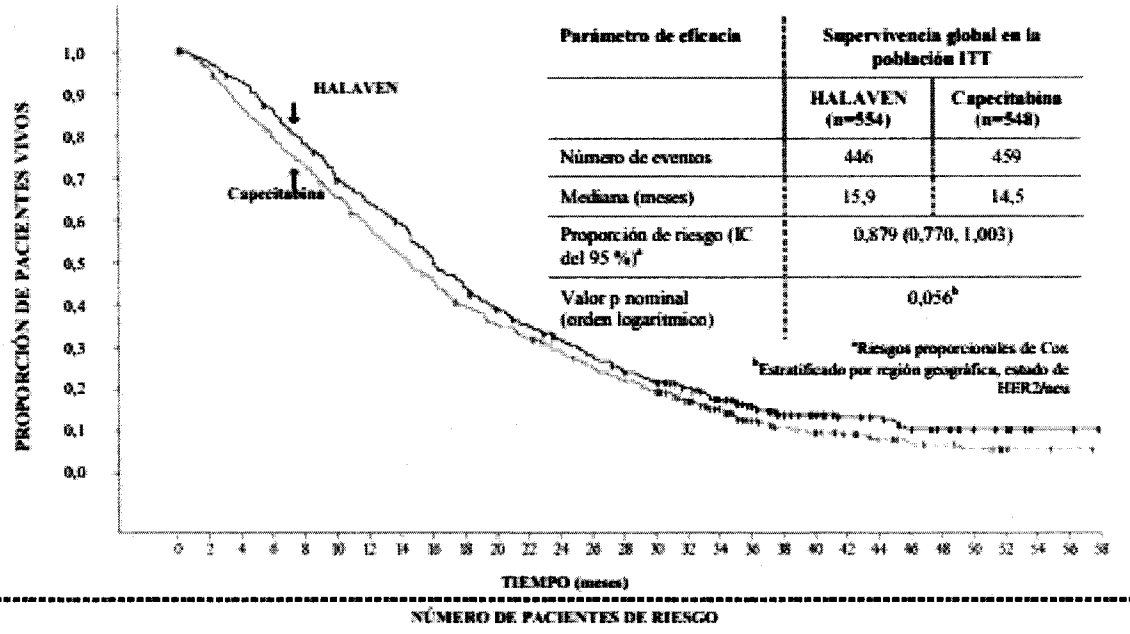
El segundo estudio de fase III en cáncer de mama metastásico en una línea anterior, estudio 301, fue un estudio abierto y aleatorizado en pacientes (n=1102) con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico para investigar la eficacia de HALAVEN en monoterapia en comparación con capecitabina en monoterapia en cuanto a la supervivencia global y la supervivencia sin progresión como criterio de valoración coprincipal. Los pacientes habían recibido anteriormente hasta 3 regímenes previos de quimioterapia que incluían tanto una antraciclina como un taxano y un máximo de dos para la enfermedad avanzada, siendo el porcentaje que había recibido 0, 1 o

Página 3 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2 tratamientos de quimioterapia previos para el cáncer de mama metastásico del 20,0 %, 52,0 % o 27,2 %, respectivamente. El estado de HER2 de los pacientes era: positivo en el 15,3 %, negativo en el 68,5 % y desconocido en el 16,2 %, mientras que era triple negativo en el 25,8 % de los pacientes.

Estudio 301: Supervivencia global (Población ITT)



Parámetro de eficacia	Supervivencia global en la población ITT	
	HALAVEN (n=554)	Capecitabina (n=548)
Número de eventos	446	459
Mediana (meses)	15,9	14,5
Proporción de riesgo (IC del 95 %)[a]	0,879 (0,770, 1,003)	
Valor p nominal (orden logarítmico)	0,056[b]	

[a]Riesgos proporcionales de Cox
[b]Estratificado por región geográfica, estado de HER2/neu

La supervivencia sin progresión evaluada por la revisión independiente fue similar entre Eribulina y capecitabina con medianas de 4,1 meses frente a 4,2 meses (HR 1,08; [IC del 95 %: 0,932, 1,250]) respectivamente. La tasa de respuesta objetiva según la evaluación de revisión independiente también fue similar entre Eribulina y capecitabina; 11,0 % (IC del 95 %: 8,5, 13,9) en el grupo de Eribulina y 11,5 % (IC del 95 %: 8,9, 14,5) en el grupo de capecitabina.

La supervivencia global en los pacientes con HER2 negativo y HER2 positivo en el grupo de Eribulina y en el grupo de control en el estudio 305 y el estudio 301 se muestra a continuación:

Página 4 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Parámetro de eficacia	Estudio 305 Supervivencia global actualizada en la población ITT			
	HER2 negativo		HER2 positivo	
	HALAVEN (n=373)	TEM (n=192)	HALAVEN (n=83)	TEM (n=40)
Número de eventos	285	151	66	37
Mediana (meses)	13,4	10,5	11,8	8,9
Proporción de riesgo (IC del 95 %)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
Valor p (log-rango)	0,106		0,015	

Parámetro de eficacia	Estudio 301 Supervivencia global en la población ITT			
	HER2 negativo		HER2 positivo	
	HALAVEN (n=375)	Capecitabina (n=380)	HALAVEN (n=86)	Capecitabina (n=83)
Número de eventos	296	316	73	73
Mediana (meses)	15,9	13,5	14,3	17,1
Proporción de riesgo (IC del 95 %)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
Valor p (log-rango)	0,030		0,837	

Nota: No se incluyó tratamiento concomitante anti-HER2 en el estudio 305 ni en el estudio 301.

Liposarcoma

La eficacia de Eribulina en el liposarcoma está respaldada por el estudio pivotal de fase III sobre sarcoma (estudio 309). Los pacientes de este estudio (n=452) tenían sarcoma de partes blandas localmente recurrente, irresecabley/o metastásico de uno de los dos subtipos: liomiosarcoma o liposarcoma. Los pacientes habían recibido previamente al menos dos regímenes de quimioterapia, uno de los cuales debía haber sido una antraciclina (a menos que estuviera contraindicada).

Los pacientes tenían que haber presentado progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último régimen de quimioterapia. Fueron aleatorizados 1:1 para recibir 1,23 mg/m2 de Eribulina en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días u 850 mg/m2, 1000 mg/m2 o 1200 mg/m2 de dacarbazina (dosis determinada por el investigador antes de la aleatorización) cada 21 días.

En el estudio 309, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) en el grupo de pacientes aleatorizados al grupo de Eribulina en comparación con el grupo de control. Esto se tradujo en una mejoría de dos meses en la mediana de SG (13,5 meses para los pacientes tratados con Eribulina frente a los 11,5 meses para los pacientes tratados con dacarbazina). No se observó ninguna diferencia significativa ni en la supervivencia sin progresión ni en la tasa de respuesta global entre los grupos de tratamiento de la población general.

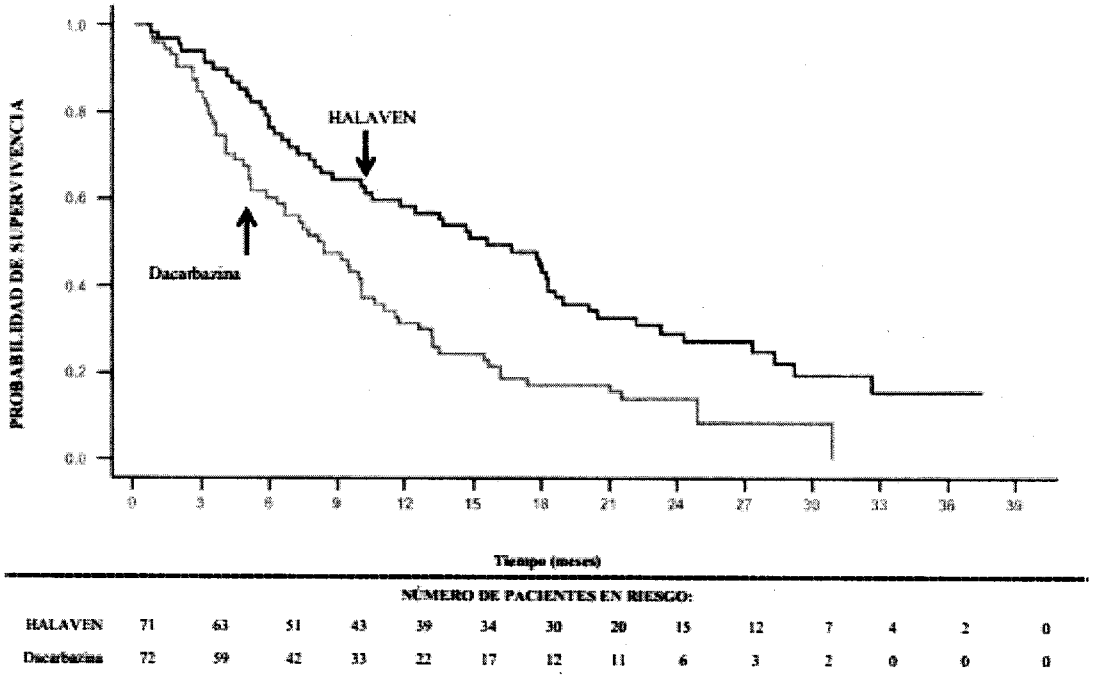
Según los análisis de subgrupos de la SG y SSP previamente planificados, los efectos del tratamiento con Eribulina se limitaron a los pacientes con liposarcoma (45 % desdiferenciado, 37 % mixoide/células redondas y 18 % polimorfo en el estudio 309). No se observó ninguna diferencia de eficacia entre Eribulina y dacarbazina en los pacientes con liomiosarcoma avanzado o metastásico.

Página 5 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Estudio 309 Subgrupo de liposarcoma		Estudio 309 Subgrupo de liomiosarcoma		Estudio 309 Población ITT	
	HALAVEN (n=71)	Dacarbazina (n=72)	HALAVEN (n=157)	Dacarbazina (n=152)	HALAVEN (n=228)	Dacarbazina (n=224)
Supervivencia global						
Número de eventos	52	63	124	118	176	181
Mediana (meses)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Proporción de riesgo (IC del 95 %)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Valor p nominal	0,0006		0,5730		0,0169	
Supervivencia sin progresión						
Número de eventos	57	59	140	129	197	188
Mediana (meses)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Proporción de riesgo (IC del 95 %)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Valor p nominal	0,0015		0,5848		0,2287	

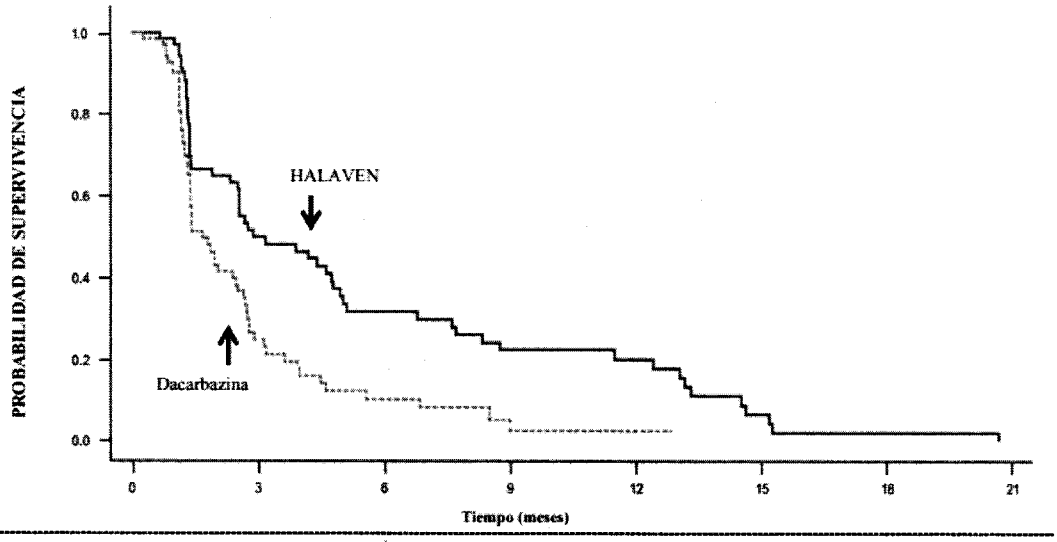
Estudio 309: Supervivencia global en el subgrupo de liposarcoma



Página 6 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Estudio 309: Supervivencia sin progresión en el subgrupo de liposarcoma



NÚMERO DE PACIENTES EN RIESGO:

HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0
Dacarbazina	72	15	5	2	1	0	0	0

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Eribulina en todos los grupos de la población pediátrica en la indicación de cáncer de mama (ver sección Posología y forma de administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con HALAVEN en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento del sarcoma de partes blandas rabdomiosarcoma y no rabdomiosarcoma (ver sección posología y forma de administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

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.

Biotransformación

Página 7 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La Eribulina sin alterar fue la especie circulante principal en plasma tras la administración de 14Ceribulina a los pacientes. 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 Cmáx). Los estudios in vitro también han indicado que la Eribulina no es un sustrato de OCT1.

Tras la administración de 14C-eribulina a los pacientes, aproximadamente el 82 % de la dosis se eliminó en las heces y el 9 % en la orina, lo que indica que el aclaramiento renal no representa una vía de eliminación significativa de la Eribulina.

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

Insuficiencia hepática

Un ensayo evaluó 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. En comparación con los 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 HALAVEN 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 HALAVEN en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis. Ver recomendación posológica en la sección Posología y forma de administración.

Insuficiencia renal

Se ha observado una mayor exposición a la Eribulina en algunos pacientes con disfunción renal moderada o grave, con una gran variabilidad entre pacientes. Se ha evaluado la farmacocinética de Eribulina en un estudio 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). El aclaramiento de la creatinina se calculó con la fórmula de Cockcroft-Gault. Se observó una) $AUC_{(0\text{-inf})}$ normalizada

Página 8 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con la dosis más alta de 1,5 veces (IC 90%: 0,9-2,5) en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Ver recomendaciones del tratamiento en la sección Posología y forma de administración.

Datos preclínicos sobre seguridad
La Eribulina no fue mutagénica in vitro en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames).
La Eribulina dio positivo en el ensayo de mutagénesis de linfoma de ratón y fue clastogénica en el ensayo de micronúcleos de rata in vivo.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Eribulina.

No se han realizado estudios de fertilidad con eribulina, aunque en función de los hallazgos no clínicos de los estudios con dosis repetidas, en los que se observó toxicidad testicular en ratas (hipocelularidad del epitelio seminífero con hipospermia/aspermia) y perros, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con eribulina. Un estudio de desarrollo embriofetal 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 relacionados con la dosis, con dosis ≥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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

HALAVEN debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso adecuado de citotóxicos.

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:
En la UE, la dosis recomendada hace referencia a la base del principio activo (Eribulina). El cálculo de la dosis individual que se administrará a un paciente se debe basar en la concentración de la solución lista para usar que contiene 0,44 mg/ml de Eribulina y la recomendación de dosis 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.

En los ensayos pivotales, en las publicaciones correspondientes y en algunas otras regiones como Estados Unidos y Suiza, la dosis recomendada se basa en la forma de sal (mesilato de Eribulina).

Los pacientes pueden presentar náuseas o vómitos. Se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticoesteroides.

Retrasos de la administración durante la terapia

Página 9 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La administración de HALAVEN debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes circunstancias:
- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1 x 10^9/l
- Plaquetas <75 x 10^9/l
- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4.

Reducción de la dosis durante la terapia

Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis en el retratamiento se muestran en la siguiente tabla.

Recomendaciones sobre reducción de la dosis

Reacción adversa tras la administración previa de HALAVEN	**Dosis recomendada de eribulina**
Hematológica:	
RAN <0,5 x 10^9/l que dura más de 7 días	0,97 mg/m^2
Neutropenia con RAN <1 x 10^9/l complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas <25 x 10^9/l	
Trombocitopenia con plaquetas <50 x 10^9/l complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de plaquetas	
No hematológica:	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha especificado 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 suspensión

La dosis de Eribulina no se debe volver a incrementar después de haberla reducido.

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.

Página 10 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada
No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente (ver sección Reacciones adversas).

Población pediátrica
El uso de HALAVEN en niños y adolescentes para la indicación de cáncer de mama no es relevante.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de HALAVEN en niños desde el nacimiento hasta los 18 años para la indicación de sarcoma de partes blandas. No se dispone de datos.

Forma de administración

HALAVEN se debe administrar por vía intravenosa. Se puede diluir la dosis en hasta 100 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. No debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones Antes de la administración debe garantizarse un acceso venoso periférico bueno o una vía central permeable. No hay indicios de que el mesilato de eribulina sea un vesicante o un irritante. En caso de extravasación, el tratamiento debe ser sintomático. Para más información relevante a la manipulación de citotóxicos, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes - Lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Hematología
La mielosupresión depende de la dosis y principalmente se manifiesta como neutropenia (sección Reacciones adversas). Deben controlarse los recuentos de sangre completa en todos los pacientes antes de cada dosis de Eribulina. El tratamiento con Eribulina deberá iniciarse únicamente en pacientes con valores de RAN ≥1,5 x 10^9/l y plaquetas >100 x 10^9/l.

Página 11 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 forma 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 presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

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

La neutropenia grave puede tratarse con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Neuropatía periférica

Los pacientes deben estar estrechamente controlados 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 forma 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 una monitorización del ECG si se comienza el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca 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 anormalidades electrolíticas. Deberá corregirse la hipocaliemia o hipomagnesemia antes de comenzar el tratamiento con HALAVEN y monitorizarse estos electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Deberá evitarse el tratamiento con Eribulina en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Excipientes

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

La Eribulina se elimina principalmente (hasta el 70 %) mediante excreción biliar. Se desconoce la proteína de transporte que interviene en este proceso. La Eribulina no es un sustrato de los transportadores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP), del anión orgánico (OAT1,

Página 12 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 Cmáx) 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 en la farmacocinética de otros medicamentos

Los datos in vitro indican que la Eribulina es un inhibidor leve de la importante enzima CYP3A4 que metaboliza medicamentos. No hay datos in vivo disponibles. Se recomienda precaución y control para detectar los acontecimientos 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos relativos al uso de Eribulina en mujeres embarazadas. La Eribulina es embriotóxica, fetotóxica y teratogénica en ratas. No debe utilizarse HALAVEN 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.

Se debe informar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras ellas o sus parejas reciben HALAVEN y que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

Lactancia
Se desconoce si la Eribulina/metabolitos se excreta en la leche materna humana o animal. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños y, por lo tanto, HALAVEN está contraindicado durante la lactancia (ver sección Contraindicaciones).

Fertilidad
Se ha observado toxicidad testicular en ratas y perros (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Los pacientes varones deben asesorarse sobre la conservación del esperma antes de iniciar el tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad irreversible por la terapia con HALAVEN.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Página 13 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

HALAVEN puede causar reacciones adversas tales como cansancio y mareos que pueden tener una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si se encuentran cansados o mareados.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación con HALAVEN son supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas. También se ha notificado neuropatía periférica o empeoramiento de la neuropatía periférica ya existente. Las reacciones adversas notificadas incluyen toxicidades gastrointestinales, manifestadas como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y estomatitis.
Otras reacciones adversas incluyen fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, la tabla muestra las incidencias de 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥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 y con la frecuencia de grado 3 o 4 cuando se produjeron reacciones de grado 3 o 4.

Sistema de Clasificación de Órganos	**Reacciones adversas – todos los grados**			
	Muy Frecuentes (Frecuencia %)	**Frecuentes (Frecuencia %)**	**Poco frecuentes (Frecuencia %)**	**Raras o frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías urinarias (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Neumonía (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Candidiasis bucal Herpes bucal	Septicemia (0,5 %) (G3/4: 0,4 %)[a] Septicemia neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %)[a] Choque séptico	

Página 14 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy Frecuentes (Frecuencia %)	**Frecuentes (Frecuencia %)**	**Poco frecuentes (Frecuencia %)**	**Raras o frecuencia no conocida**
		Infección de las vías respiratorias altas Nasofaringitis Rinitis Herpes zóster	(0,2 %) (G3/4:0,2 %)[a]	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leucopenia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Linfocitopenia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Neutropenia febril (4,5 %) (G3/4: 4,4 %)[a] Trombocitopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Coagulación intravascular diseminada[b]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito (22,5 %) (G3/4: 0,7 %)[d]	Hipopotasiemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnesiemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Deshidratación (2,8 %) (G3/4: 0,5 %)[d] Hiperglucemia Hipofosfatemia Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica [c] (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Cefalea (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Disgeusia Mareos (9,0 %) (G3/4: 0,4 %)[d] Hipoestesia Letargo Neurotoxicidad		
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (5,8 %) (G3/4: 0,1		

Página 15 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy Frecuentes (Frecuencia %)	**Frecuentes (Frecuencia %)**	**Poco frecuentes (Frecuencia %)**	**Raras o frecuencia no conocida**
		%)[d] Conjuntivitis		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Acúfenos		
Trastornos Cardíacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Sofocos Embolia pulmonar (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) [a]	Trombosis venosa profunda	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (15,2 %)[a] (G3/4: 3,5 %)[a] Tos (15,0 %) (G3/4: 0,5 %)[d]	Dolor orofaríngeo Epistaxis Rinorrea	Enfermedad Pulmonar intersticial (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (35, %) (G3/4: 1,1 %)[d] Estreñimiento (22,3 %) (G3/4:0,7%)[d]. Diarrea (18,7 %) (G3/4: 0.8%) Vómitos (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Dolor abdominal Estomatitis (11,1 %) (G 3/4 1,0%)[d] Sequedad de boca Dispepsia (6,5 %) (G 3/4: 0,3)[d] Enfermedad por reflujo gastroesofágico Digestión abdominal	Úlceras bucales Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de aspartato aminotransferasa (7,7 %) (G3/4: 1,4 %)[d] Aumento de alanina aminotransferasa (7,6 %) (G3/4: 1,9 %)[d] Aumento de gammaglutamiltran	Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	

Página 16 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy Frecuentes (Frecuencia %)	**Frecuentes (Frecuencia %)**	**Poco frecuentes (Frecuencia %)**	**Raras o frecuencia no conocida**
		sferasa (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)[d] Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Exantema (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Prurito (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)[d] Trastorno de las uñas Sudoración nocturna Sequedad de piel Eritema Hiperhidrosis Eritrodisestesia palmoplantar (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)[d]	Angioedema	**Síndrome de StevensJohnson /necrólisis epidérmica tóxica[b]
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia y mialgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Dolor de espalda (12,8 %) (G3/4:1,5 %) Dolor en las extremidades (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)[d]	Dolor óseo (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Espasmos musculares (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)[d] Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Hematuria Proteinuria Fallo renal	
Trastornos generales y alteraciones en	Fatiga/astenia (53,2 %) (G3/4:	Inflamación de las mucosas (6,4 %) (G3/4:		

Página 17 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy Frecuentes (Frecuencia %)	**Frecuentes (Frecuencia %)**	**Poco frecuentes (Frecuencia %)**	**Raras o frecuencia no conocida**
el lugar de administración	7,7 %) Pirexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	0,9 %)[d] Edema periférico Dolor Escalofríos Dolor torácico Enfermedad seudogripal		
Exploraciones complementarias	Reducción de peso (11,4 %) (G3/4: 0,4 %)[d]			

[a] Incluye acontecimientos de grado 5
[b] De notificaciones espontáneas
[c] Incluye términos preferentes de neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, polineuropatía, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensorial motora periférica y polineuropatía desmielinizante
[d] Ningún acontecimiento de grado 4
* Raras
** Frecuencia no conocida

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 x 10^9/l) fue de 8 días.
Los recuentos de neutrófilos <0,5 x 10^9/l que duraron más de 7 días ocurrieron en el 13 % de los pacientes con cáncer de mama tratados con Eribulina en el estudio EMBRACE.
La neutropenia se notificó como acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) en 151/404 pacientes (37,4 % para todos los grados) de la población con sarcoma, frente a 902/1559 pacientes (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 307/404 (76,0 %) y 1314/1559 (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.

Página 18 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque 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 choque séptico (0,1 %). La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes. El 18 % y el 13 % de los pacientes tratados con Eribulina recibieron G-CSF en los dos estudios de fase III sobre cáncer de mama (estudios 305 y 301, respectivamente). En el estudio de fase III sobre sarcoma (estudio 309), 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
Entre los 1559 pacientes con cáncer de mama, la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con Eribulina fue la neuropatía periférica (3,4 %). La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 12,6 semanas (después de 4 ciclos). De los 404 pacientes con sarcoma, 2 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 crea 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 1559 pacientes con cáncer de mama tratados con la dosis recomendada de Eribulina, 283 pacientes (18,2 %) tenían ≥ 65 años. De los 404 pacientes con sarcoma, 90 pacientes (22,3 %) tratados con Eribulina tenían ≥65 años. El perfil de seguridad de la Eribulina en pacientes de edad avanzada (≥65 años) fue similar al de los pacientes que tenían <65 años excepto por la

Página 19 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

astenia/fatiga que mostró una tendencia al alza con la edad. No se recomienda ajustar la dosis en ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática
Los pacientes con ALAT o ASAT >3 x 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 presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril (ver también secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIS:
En un caso de sobredosis, el paciente recibió de forma inadvertida 7,6 mg de Eribulina (aproximadamente 4 veces la dosis prevista) y posteriormente presentó una reacción de hipersensibilidad (grado 3) el día 3 y neutropenia (grado 3) el día 7. Ambas reacciones adversas remitieron con tratamiento de soporte.

No se conoce antídoto para una sobredosis de Eribulina. En caso de sobredosis, el paciente deberá ser estrechamente controlado. El tratamiento de la sobredosis 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: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
No conservar a temperatura superior a 30°C.

PRESENTACIONES:

HALAVEN es una solución inyectable acuosa, transparente e incolora que viene en viales de vidrio que contienen 2 ml de solución.

Cada caja contiene 1 vial.

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/Notifcar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 y notificarlo a farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com

Página 20 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

MANTENER EL MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD: CERTIFICADO N° XX.XXX

País de Procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel y/o semielaborado y acondicionamento primário:

BSP PHARMACEUTICALS S.P.A - Via Appia km 65,561 - - Italia (República Italiana)

Acondicionamento secundário:
-Eisai Manufacturing Ltd. European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

-QUALITY PHARMA, Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires. República Argentina

Distribuido e Importado por:
Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N° 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Diego N. Congiusta

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
CONGIUSTA Diego Nicolas
CUIL 23268850589

anmat
Biotoscana Farma S.A.
CUIT 30622531034
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

HALAVEN
ERIBULINA 0.44 MG/ML

Solución inyectable
Vía intravenosa

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

El principio activo es eribulina. Cada vial contiene 2 ml de soluciónequivalente a 0,88 mg de eribulina.

Excipientes: Etanol Anhidro 0,113 ml, Ácido Clorhídrico (para ajustar pH), Hidróxido de Sodio (para ajustar pH), Agua para inyectable c.s.p. 2,26 ml

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Vencimiento:

Lote:

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº XX.XX

País de Procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel y/o semielaborado y acondicionamiento primario:

BSP PHARMACEUTICALS S.P.A - Via Appia km 65,561 - - Italia (República Italiana)

Acondicionamiento secundario:

-Eisai Manufacturing Ltd. European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

-QUALITY PHARMA, Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires. República Argentina

Distribuido e Importado por:

Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N° 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Diego N. Congiusta

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
CONGIUSTA Diego Nicolas
CUIL 23268850589

anmat
Biotoscana Farma S.A.
CUIT 30622531034
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

HALAVEN
ERIBULINA 0,44 MG/ML

Solución inyectable
Vía intravenosa

Venta bajo Receta archivada

COMPOSICIÓN
El principio activo es Eribulina. Cada vial contiene 2 ml de solución equivalente a 0,88 mg de eribulina.

Excipientes: Etanol Anhidro 0,113 ml, Ácido Clorhídrico (para ajustar pH), Hidróxido de Sodio (para ajustar pH), Agua para inyectable c.s.p. 2,26 ml

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACIÓN
Caja con 1 vial de 2 ml

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica
Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº XX.XX

Vencimiento:

Lote:

País de Procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel y/o semielaborado y acondicionamiento primario:

BSP PHARMACEUTICALS S.P.A - Via Appia km 65,561 - - Italia (República Italiana)

Acondicionamiento secundario:

-Eisai Manufacturing Ltd. European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

-QUALITY PHARMA, Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Bue ... lica Argentina

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Distribuido e Importado por:

Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N° 668, Villa San ... cia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Diego N. Congiusta

anmat
CONGIUSTA Diego Nicolas
CUIL 23268850589

anmat
Biotoscana Farma S.A.
CUIT 30622531034
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

7 de junio de 2019

DISPOSICIÓN N° 4724

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

CERTIFICADO N° 58975

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2001-000236-18-4

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
ERIBULINA 0,44 mg/ml COMO ERIBULINA MESILATO 1,13 mg - SOLUCION INYECTABLE	656426

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 05 DE JUNIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 4724

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

CERTIFICADO N° 58975

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

Titular de especialidad medicinal: EISAI INC

Representante en el país: BIOTOSCANA FARMA SA

Nº de Legajo de la empresa: 7076

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: HALAVEN

Nombre Genérico (IFA/s): ERIBULINA

Concentración: 0,44 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

firma digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ERIBULINA 0,44 mg/ml COMO ERIBULINA MESILATO 1,13 mg

Excipiente (s)
ETANOL ANHIDRO 0,113 ml
ACIDO CLORHIDRICO (PARA AJUSTE DE pH)
HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH)
AGUA PARA INYECTABLE CSP 2,26 ml

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO TEFLONADO)TAPA FLIP OF

Contenido por envase primario: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE 2 ML DE SOLUCIÓN

Contenido por envase secundario: 1 VIAL DE 2 ML

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 60 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

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: ANTINEOPLASICO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: HALAVEN está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes. HALAVEN está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma irresecable que han 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	Domicilio de la planta	Localidad	País
BSP PHARMACEUTICALS S.P.A	VIA APPIA KM 65,561		ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BSP PHARMACEUTICALS S.P.A	VIA APPIA KM 65,561		ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
EISAI MANUFACTURING LIMITED,	EUROPEAN KNOWLEDGE CENTER, MOSQUITO WAY, HATFIELD, HERTFORDSHIRE AL10 9SN		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)
QUALITY PHARMA	AV. VILLEGAS 1320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOTOSCANA FARMA SA	8391/14	AV PTE. ARTURO ILLIA 668/70, VILLA SARMIENTO, MORON PROVINCIA DE BUENOS AIRES	VILLA SARMIENTO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de origen: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de procedencia del producto: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000236-18-4

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -