



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-30414196-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-30414196-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HALAVEN / ERIBULINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ERIBULINA 0,44 mg/ml; aprobado por Certificado N° 58.975.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HALAVEN / ERIBULINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ERIBULINA 0,44 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-114179304-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-114179830-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.975, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-30414196-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

PROYECTO DE PROSPECTO

Halaven®

Eribulina 0,44 mg/ml

Solución inyectable

Vía endovenosa

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial de 2 ml contiene:

Eribulina 0,44 mg/ml como Eribulina Mesilato 1,13 mg.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Otros antineoplásicos.

Código ATC: L01XX41.

INDICACIONES:

Halaven® (Eribulina) 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® (Eribulina) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma irreseccable que han recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) para la enfermedad avanzada o metastásica.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



Cinthia Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

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*.

La Eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra a 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 G₂/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® (Eribulina) 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® (Eribulina) 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.

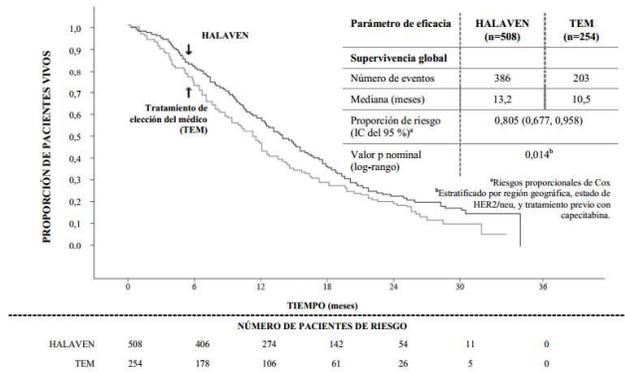
Estudio 305: Supervivencia global actualizada (Población ITT)



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



Cinthia Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

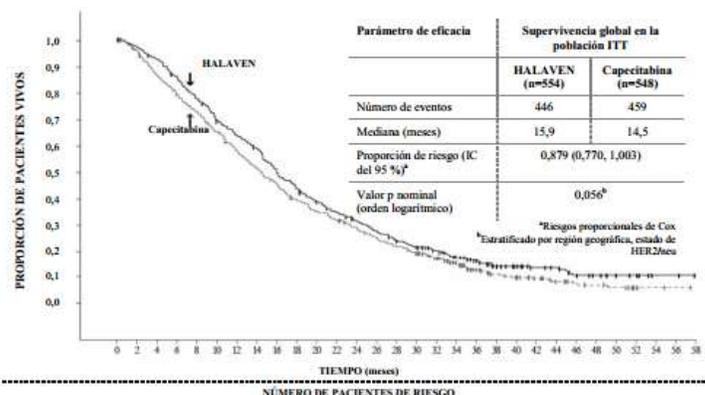


Según la revisión independiente, la mediana de supervivencia sin progresión fue de 3,7 meses para Eribulina en comparación con 2,2 meses para el grupo de TEM (HR 0,865, IC del 95 %: 0,714, 1,048, p=0,137). En los pacientes con respuestas evaluables, la tasa de respuesta objetiva conforme a los criterios 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® (Eribulina) en monoterapia en comparación con capecitabina en monoterapia en cuanto a la supervivencia global y la supervivencia sin progresión como objetivo secundario. 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 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)



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:

Parámetro de eficacia	Estudio 305 Supervivencia global actualizada en la población ITT			
	HER2 negativo		HER2 positivo	
	Halaven® (Eribulina) (n=373)	TEM (n=192)	Halaven® (Eribulina) (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%)	0,894 (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® (Eribulina) (n=375)	Capecitabina (n=380)	Halaven® (Eribulina) (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 el 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, irreseccable y/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 también 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

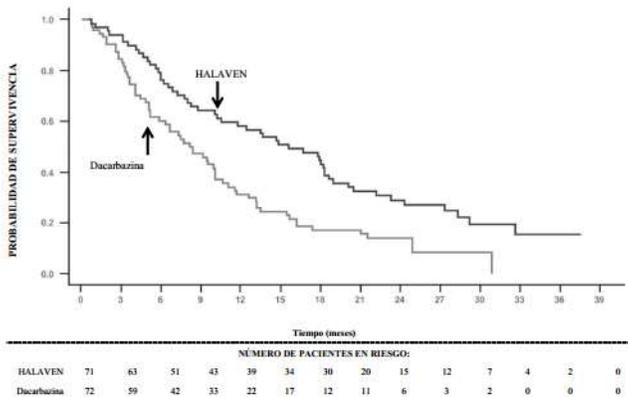



diferencia significativa ni en la supervivencia sin progresión ni en la tasa de respuesta global entre los grupos de tratamiento de la población general.

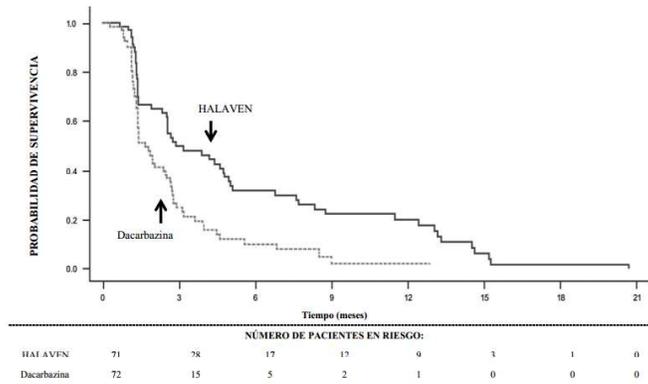
Según los análisis de subgrupos de la SG y SSP previamente planificados, los efectos del tratamiento con Eribulina se limitaron a los pacientes con liposarcoma (45 % desdiferenciado, 37 % mixoide/células redondas y 18 % polimorfo en el estudio 309). No se observó ninguna diferencia de eficacia entre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

	Estudio 309 Subgrupo de liposarcoma		Estudio 309 Subgrupo de liomiosarcoma		Estudio 309 Población ITT	
	Halaven® (Eribulina) (n=71)	Dacarbazina (n=72)	Halaven® (Eribulina) (n=157)	Dacarbazina (n=152)	Halaven® (Eribulina) (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



Estudio 309: Supervivencia sin progresión en el subgrupo de liposarcoma



Población pediátrica:

Cáncer de mama:

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Halaven® (Eribulina) en todos los grupos de la población pediátrica en la indicación de cáncer de mama.

Sarcoma de tejidos blandos:

La eficacia de Eribulina se evaluó en tres estudios en régimen abierto, aunque no pudo establecerse.

El estudio 113 era un estudio de fase I, abierto, multicéntrico y de búsqueda de dosis en el que se evaluó la Eribulina en pacientes pediátricos con tumores sólidos y linfomas recurrentes y resistentes al tratamiento, aunque se excluyeron los tumores del SNC. Se incluyeron y trataron en el estudio un total de 22 pacientes pediátricos (intervalo de edad: 3 a 17 años). A los pacientes se les administró Eribulina por vía intravenosa los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días a tres niveles de dosis (0,97; 1,23 y 1,58 mg/m²). Se determinó que la dosis máxima tolerada (DMT)/dosis recomendada para la fase II (DRF2) de Eribulina era de 1,23 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

El estudio 223 era un estudio de fase II, abierto y multicéntrico en el que se evaluó la seguridad y actividad preliminar de Eribulina en pacientes pediátricos con rhabdomioma (RMS), sarcoma de tejidos blandos no rhabdomioma (STBNRMS) o sarcoma de Ewing (SEW) recurrente o resistente al tratamiento. Se incluyeron 21 pacientes (intervalo de edad: 2 a 17 años) que se trataron con Eribulina a una dosis de 1,23 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (la DRF2 del estudio 113). Ningún paciente consiguió una respuesta parcial (RP) o respuesta completa (RC) confirmadas.

El estudio 213 era un estudio de fase I/II, abierto y multicéntrico para evaluar la seguridad y la eficacia de Eribulina en combinación con clorhidrato de irinotecán en pacientes pediátricos con tumores sólidos y linfomas recidivantes/resistentes al tratamiento, aunque se excluyeron los tumores del SNC (fase I), y para evaluar la eficacia del tratamiento combinado en pacientes pediátricos con RMS, STBNRMS y SEW recidivantes/resistentes al tratamiento. Se incluyeron y trataron en este estudio un total de 40 pacientes pediátricos. En la fase I se incluyeron y trataron 13 pacientes pediátricos (intervalo de edad: 4 a 17 años); se determinó que la DRF2 de Eribulina era de 1,23 mg/m² los días 1 y 8 con 40 mg/m² de clorhidrato de irinotecán los días 1 a 5 de un ciclo de 21 días.

En la fase II, se incluyeron 27 pacientes pediátricos (intervalo de edad: 4 a 17 años) que se trataron con la DRF2. Tres pacientes presentaron una RP confirmada (1 paciente de cada una de las cohortes histológicas de RMS, STBNRMS y SEW). La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 11,1 %.

No se observaron nuevas señales de seguridad en los tres estudios pediátricos (ver la sección “Reacciones adversas”); no obstante, debido al pequeño tamaño de las poblaciones de pacientes no pueden obtenerse conclusiones sólidas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

Distribución:

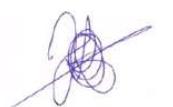
La farmacocinética de la Eribulina se caracteriza por una fase de distribución rápida seguida de una fase de eliminación prolongada, con una semivida terminal media de aproximadamente 40 h. Tiene un gran volumen de distribución (rango de medias: 43 a 114 l/m²).

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:

La Eribulina sin alterar fue la especie circulante principal en plasma tras la administración de ¹⁴C-Eribulina 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:



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



Cinthia Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

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.

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® (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 Halaven® (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:

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 con la dosis más alta de 1,5 veces (IC 90%: 0,9-2,5) en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

Población pediátrica:

Se obtuvieron las concentraciones plasmáticas de Eribulina de 83 pacientes pediátricos (intervalo de edad: 2 a 17 años) con tumores sólidos y linfomas recidivantes/resistentes al tratamiento y recurrentes, que recibieron Eribulina en los estudios 113, 213 y 223. La farmacocinética de Eribulina en los pacientes pediátricos fue comparable a la de los pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos y pacientes con otros tipos de tumores. La exposición a Eribulina en los pacientes pediátricos fue similar a la exposición en pacientes adultos. El tratamiento concomitante con irinotecán no mostró ningún efecto sobre la farmacocinética de Eribulina en los pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes/resistentes al tratamiento y recurrentes.

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 embrionario fetal 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 $\geq 0,088$ 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.



POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Halaven® (Eribulina) únicamente debe prescribirse por médicos cualificados y con experiencia en el uso apropiado de tratamientos antineoplásicos. Debe administrarlo únicamente personal sanitario debidamente cualificado.

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 pivotaes, 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:

La administración de Halaven® (Eribulina) debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1 x 10⁹/l.
- Plaquetas <75 x 10⁹/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.



Tabla - Recomendaciones sobre reducción de la dosis:

Reacción adversa tras la administración previa de Halaven® (Eribulina)	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	
Reparación 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.

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:



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



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.

Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente.

Población pediátrica:

El uso de Halaven® (Eribulina) en niños y adolescentes para la indicación de cáncer de mama no es apropiado. El uso de Halaven® (Eribulina) en la población pediátrica para la indicación de sarcoma de tejidos blandos no es apropiado.

Forma de administración:

Halaven® (Eribulina) 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 la 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 la sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:

Halaven® (Eribulina) es un medicamento antineoplásico citotóxico y, al igual que con otros compuestos tóxicos, deben tomarse precauciones cuando se manipula. Se recomienda el uso de guantes, gafas y ropa protectora. Si la piel entra en contacto con la solución, se debe lavar bien e inmediatamente con agua y jabón. Si entra en contacto con las mucosas, éstas deben aclararse bien con agua. Únicamente debe preparar y administrar Halaven® (Eribulina) el personal adecuadamente formado en la manipulación de citotóxicos. Las mujeres embarazadas no deben manipular Halaven® (Eribulina).



Utilizando una técnica aséptica, se puede diluir Halaven® (Eribulina) hasta 100 ml con solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. Tras la administración, se recomienda irrigar la vía intravenosa con solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio a fin de asegurar que se administra la dosis completa. No debe mezclarse con otros medicamentos y no debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %.

Si se utiliza un punzón para administrar el producto, consulte las instrucciones proporcionadas por el fabricante del dispositivo. Los viales de HALAVEN tienen un tapón de 13 mm. El dispositivo seleccionado debe ser compatible con los tapones de vial pequeños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

Hematología:

La mielosupresión depende de la dosis y principalmente se manifiesta como neutropenia. 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 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/Dosificación. 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 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.

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 la sección de “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 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. Deberá corregirse la hipocalcemia o hipomagnesemia antes de comenzar el tratamiento con Halaven® (Eribulina) 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.

PRECAUCIONES:

Interacciones:

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, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), de la proteína



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



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 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 y 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.

Trastornos de Fertilidad:

Se ha observado toxicidad testicular en ratas y perros. 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® (Eribulina).

Embarazo y mutagénesis:

No hay datos relativos al uso de Eribulina en mujeres embarazadas. La Eribulina es embriotóxica, fetotóxica y teratogénica en ratas. No debe utilizarse Halaven® (Eribulina) 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® (Eribulina) y que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



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® (Eribulina) está contraindicado durante la lactancia.

Empleo en pediatría:

Para información sobre el empleo en pediatría, consulte la sección “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN”.

Empleo en ancianos:

Para información sobre el empleo en pacientes de edad avanzada, consulte la sección “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN”.

Uso en casos de insuficiencias hepática y renal:**Pacientes con insuficiencia hepática:**

Para mayor información sobre el empleo en casos de insuficiencia hepática o renal, consulte la sección “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN”.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

Halaven® (Eribulina) 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® (Eribulina) 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 ($\geq 1/10$), 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 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 frecuente (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 Infección de las vías respiratorias altas Nasofaringitis Rinitis	Septicemia (0,5 %) (G3/4: 0,4 %)ª Septicemia neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %)ª Choque séptico (0,2%) (G3/4:0,2 %)ª	

		Herpes Zóster		
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	Hipopotasemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnesemia (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 %) ^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 (35,7 %) (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 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Sequedad de boca Dispepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Enfermedad por reflujo gastroesofágico Distensión 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	Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	

		<p>Aumento de gammaglutamiltransferasa (1,7 %) (G3/4: 0,9 %)d</p> <p>Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)</p>		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	<p>Exantema (4,9 %) (G3/4: 0,1 %)</p> <p>Prurito (3,9 %) (G3/4: 0,1 %)d</p> <p>Trastorno de las uñas</p> <p>Sudoración nocturna</p> <p>Sequedad de la piel</p> <p>Eritema</p> <p>Hiperhidrosis</p> <p>Eritrodisestesia palmoplantar (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)d</p>	Angioedema	(**) Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis epidérmica tóxica ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Artralgia y mialgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %)</p> <p>Dolor de espalda (12,8 %) (G3/4: 1,5 %)</p> <p>Dolor en las extremidades (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)d</p>	<p>Dolor óseo (6,7 %) (G3/4: 1,2 %)</p> <p>Espasmos musculares (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)d</p> <p>Dolor musculoesquelético</p> <p>Dolor torácico musculoesquelético</p>		

		Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Hematuria Proteinuria Fallo renal	
Trastornos generales y alteraciones del lugar de la administración	Fatiga / Astenia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pirexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Inflamación de las mucosas (6,4 %) (G3/4: 0,9%) ^d Edema periférico Dolor Escalofríos Dolor torácico Enfermedad pseudogripal		
Exploraciones complementarias	Reducción de peso (11,4 %) (G3/4: 0,4%)			

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:



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



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. Los recuentos de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$ 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.

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 %).

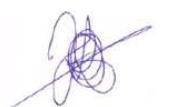
La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes. El 18 % y el 13 % de los pacientes tratados con Eribulina recibieron G-CSF en los dos estudios de fase III sobre cáncer de mama (estudios 305 y 301, respectivamente). En 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 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 $> 3 \times$ LSN presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.



Población pediátrica:

Se realizaron tres estudios en régimen abierto, los estudios 113, 213 y 223, en pacientes pediátricos con tumores sólidos y linfomas recurrentes o resistentes al tratamiento, aunque se excluyeron los tumores del sistema nervioso central (SNC).

La seguridad de Eribulina en monoterapia se evaluó en 43 pacientes pediátricos que recibieron hasta 1,58 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (estudios 113 y 223). La seguridad de Eribulina en combinación con irinotecán también se evaluó en 40 pacientes pediátricos que recibieron 1,23 mg/m² de Eribulina los días 1 y 8 y 20 o 40 mg/m² de irinotecán los días 1 y 5 de un ciclo de 21 días, o 100 o 125 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (estudio 213).

En el estudio 113 (fase I) las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia fueron: disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de linfocitos, anemia y disminución del recuento de neutrófilos.

En el estudio 213 (fase I/II) las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia fueron: neutropenia (fase I) y diarrea y disminución del recuento de neutrófilos (fase II).

En el estudio 223 (fase II) las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia fueron: disminución del recuento de neutrófilos, anemia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

El perfil de seguridad de Eribulina como monoterapia o en combinación con clorhidrato de irinotecán en esta población pediátrica coincidía con el perfil de seguridad conocido para cada medicamento del estudio en la población adulta.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 un 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:

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1 vial de 2 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C – 25 °C).

Período de validez en uso:

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían conservarse durante más de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de Halaven® (Eribulina) como solución sin diluir en una jeringa durante hasta 4 horas entre 15 °C y 25 °C y con luz ambiente o, hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de Halaven® (Eribulina) como solución diluida (0,018 mg/ml a 0,18 mg/ml de Eribulina en solución de 9 mg/ml [0,9%] de cloruro de sodio) durante hasta 72 horas entre 2 °C y 8 °C.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.975.

País de Procedencia: Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte).

Titular del certificado:

Eisai Inc. - 200 Metro Boulevard, Nutley, New Jersey 07110 – Estados Unidos de América.

Elaboración y acondicionamiento primario realizado alternativamente en:

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

Acondicionamiento secundario realizado alternativamente:

Eisai Manufacturing Limited - European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN
- Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte).

Selenin S.A. – Ruta 101, km 23,5, Parque de las Ciencias, Macromanzana 3C, Canelones - República Oriental del Uruguay.

Laboratorio LKM S.A. - Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires - República Argentina.

Importado y comercializado por su Representante en Argentina:

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

Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión del texto: Mayo 2023.

Prospecto Versión: 02

Basado en el SmPC de la EMA (v. 11-22).



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-30414196- BIOTOSCANA - Prospectos - Certificado N58.975

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 19:27:41 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 19:27:42 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Halaven®

Eribulina

Solución inyectable 0,44 mg/ml

Vía endovenosa

Venta bajo receta archivada

- **Sírvase leer esta información antes de empezar a usar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).**
- **Conserve este prospecto, ya que puede querer leerlo nuevamente en otra ocasión.**
- **En caso de surgir otras preguntas, debe dirigirse a su médico. Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.**
- **Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona. Puede ocasionar un daño a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted.**
- **Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.**

Este prospecto adjunto al estuche incluye:

- 1. ¿QUÉ ES HALAVEN® (ERIBULINA) Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**
- 2. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR HALAVEN® (ERIBULINA)?**
- 3. ¿CÓMO DEBE USARSE HALAVEN® (ERIBULINA)?**
- 4. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER HALAVEN® (ERIBULINA)?**
- 5. ¿CÓMO DEBE CONSERVARSE HALAVEN® (ERIBULINA)?**
- 6. INFORMACIÓN ADICIONAL.**

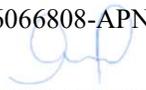
1. ¿QUÉ ES HALAVEN® (ERIBULINA) Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Halaven® (Eribulina) 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.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



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 ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR HALAVEN® (ERIBULINA)?

¿Quiénes no deben usar Halaven® (Eribulina)?

No use Halaven® (Eribulina):

- si es alérgico al mesilato de Eribulina o a alguno de los demás componentes de Halaven® (Eribulina).
- si está en período de lactancia.

¿Qué debo informar a mi médico antes de usar Halaven® (Eribulina)?

Antes de usar Halaven® (Eribulina), dígame a su médico:

- si usted tiene problemas de hígado
- si usted tiene fiebre o una infección
- si usted presenta entumecimiento, hormigueo, pinchazos, sensibilidad al tacto o debilidad muscular.
- si usted tiene problemas de corazón.
- si usted tiene problemas en los riñones.
- si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
- si usted está amamantando.
- si usted tiene otro problema de salud.

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.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños de edades comprendidas entre 0 y 18 años, ya que no tiene efecto sobre ellos

Embarazo, lactancia y fertilidad

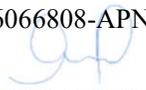
Halaven® (Eribulina) puede producir malformaciones congénitas graves y no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se considere claramente necesario después de considerar detenidamente todos los riesgos tanto para usted como para el bebé. Puede también producir problemas de fertilidad permanentes 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® (Eribulina).

No debe utilizarse Halaven® (Eribulina) durante la lactancia debido al posible riesgo para el niño.

¿Puedo utilizar Halaven® (Eribulina) con otros medicamentos?



Juan P. Cattalini
MN 16556 IMP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
Ello incluye: medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre y suplementos a base de hierbas.

Conducción y uso de máquinas

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

Halaven® (Eribulina) contiene etanol (alcohol)

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

3. ¿CÓMO DEBE USARSE HALAVEN® (ERIBULINA)?

La vía de administración de este producto es intravenosa.

Un profesional sanitario cualificado le administrará Halaven® (Eribulina) 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® (Eribulina) 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® (Eribulina), se recomienda irrigar la vena con una solución salina a fin de asegurar que se administra la dosis completa de Halaven® (Eribulina).

Frecuencia de administración de Halaven® (Eribulina)

Halaven® (Eribulina) 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.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con Halaven® (Eribulina).

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

¿Qué hacer en caso de sobredosis?

Si usa más de la dosis recetada de Halaven® (Eribulina), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

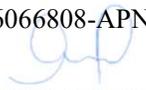
o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

o Optativamente otros centros de intoxicaciones

4. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER HALAVEN® (ERIBULINA)?



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



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® (Eribulina) y acuda al médico inmediatamente:

- Fiebre, con latido cardíaco 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 en la 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 moretones o a que se tarde más en detener una hemorragia)
- Infección con fiebre, neumonía, escalofríos
- Frecuencia cardíaca 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:

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

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso, incluso si no figura en el listado anterior.

5. ¿CÓMO DEBE CONSERVARSE HALAVEN® (ERIBULINA) 0,44 MG/ML?

Almacenar a temperatura ambiente (15°C – 25 °C).

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.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Si Halaven® (Eribulina) está diluido para perfusión, la solución diluida debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida debe conservarse entre 2 °C y 8 °C durante no más de 72 horas.

Si Halaven® (Eribulina) como solución sin diluir se ha transferido a una jeringa, se debe conservar entre 15 °C y 25 °C con luz ambiente durante no más de 4 horas, o entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

El principio activo es Eribulina. Cada vial de 2 ml contiene 1,13 mg de Mesilato de Eribulina equivalente a 0,88 mg de Eribulina.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



Los demás componentes son: etanol anhidro, agua para inyectables y ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Aspecto del producto y contenido del envase

Halaven® (Eribulina) 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.

7. LEYENDAS FINALES

Este folleto resume la información más importante de Halaven® (Eribulina), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañados.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.975.

País de Procedencia: Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte).

Titular del certificado:

Eisai Inc. - 200 Metro Boulevard, Nutley, New Jersey 07110 – Estados Unidos de América.

Elaboración y acondicionamiento primario realizado en:

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

Acondicionamiento secundario realizado alternativamente en:

Eisai Manufacturing Limited - European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Gran Bretaña - Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Selenin S.A. – Ruta 101, km 23,5, Parque de las Ciencias, Macromanzana 3C,
Canelones - República Oriental del Uruguay.
Laboratorio LKM S.A. - Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires
- República Argentina.

Importado y comercializado por su Representante en Argentina:

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

Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión del texto: Mayo 2023.

Versión Prospecto: 02

Basado en el SmPC de la EMA (v. 11/22)



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-30414196- BIOTOSCANA - inf pacientes - Certificado N58.975

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 19:28:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 19:28:35 -03:00