

| | | | |
|--|---|--|---|
| GBT Grupo Biotoscana |  | Producto: Halaven - Eribulina 0,44 mg / ml - Uruguay Solución Inyectable |  |
| | | Materia: Prospecto Código de Material: 37000005-R Soporte: Según Especificación Colores: Negro Medida: 420 x 297 mm Código Visual: XXXXXX Gramaje: Según Especificación Amarillo | |
|  | | | |

| Proceso# | Fecha - Sector | Modificaciones Realizadas |
|----------|-----------------|---------------------------------|
| P00 | 22-11-2022 / RA | Creación de arte para presentar |
| P01 | | |
| P02 | | |
| P03 | | |
| P04 | | |
| P05 | | |
| P06 | | |
| P07 | | |
| P08 | | |
| P09 | | |
| PT0 | | |

420 mm

GBT Grupo Biotoscana

Halaven[®]

Eribulina 0.44 mg/ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HALAVEN[®]
Eribulina 0,44 mg/mL solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,44 mg de eribulina.

Cada vial de 2 ml contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina.

Excipientes: etanol anhidro, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución acuosa, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 5.1). La terapia previa debe haber incluido una antitriclina 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 irreseable que han recibido tratamiento previo con antitriclina (a menos que no fuera adecuado) para la enfermedad avanzada o metastásica (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Via de administración: Intravenosa

HALAVEN debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado 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.

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 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.

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 | |
| Neutropenia con RAN <1 x 10 ⁷ /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: | 0,97 mg/m ² |
| 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

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 sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente (ver sección 4.8).

Población pediátrica

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

El uso de HALAVEN en la población pediátrica para la indicación de sarcoma de tejidos blandos no es apropiado.

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 6.6. 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 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia

| Proceso# | Fecha - Sector | Modificaciones Realizadas |
|----------|-----------------|---------------------------------|
| P00 | 22-11-2022 / RA | Creación de arte para presentar |
| P01 | | |
| P02 | | |
| P03 | | |
| P04 | | |
| P05 | | |
| P06 | | |
| P07 | | |
| P08 | | |
| P09 | | |
| PT0 | | |



Medicamento con vigilancia adicional

VÍA INTRAVENOSA

Solución inyectable

Venta bajo receta profesional

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hematología

La mielosupresión depende de la dosis y principalmente se manifiesta como neutropenia (sección 4.8). 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 10⁹/l y plaquetas >100 x 10⁹/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 4.2.

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 5.1).

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 4.2).

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 antiarritmicos de clase Ia y III, y anomalidades electrolíticas. Deberá corregirse la hipocalcemia 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.

4.5 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, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), de la proteína relacionada con resistencia a múltiples medicamentos (MRP2, MRP4) ni de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). No se esperan interacciones medicamentosas con inhibidores e inductores de CYP3A4. La exposición a la eribulina (AUC y C_{máx}) no se vio afectada por el ketonazolol, 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, piroxicam, 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.

4.6 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 4.3).

Fertilidad

Se ha observado toxicidad testicular en ratas y perros (ver sección 5.3). 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

4.8 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 Organos | 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 %) Neumonia (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Candidiasis bucal Herpes bucal Infección de las vías respiratorias altas Nasofaringitis Rinitis Herpes zóster | Septicemia (0,5 %) (G3/4: 0,5 %) ^a Septicemia neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Choque séptico (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 %) | | ^a 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 | | |
| 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 %) ^d | Trombosis venosa profunda | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^d 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 Aumento de gammaglutamil-transferasa (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %) | Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %) | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia (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 | 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 Stevens- Johnson/ 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 el lugar de 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 seudogripal | | |
| Exploraciones complementarias | Reducción de peso (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d | | | |

| System Organ Class | Adverse Reactions – all Grades | | | |
|---|---|---|--|--|
| | Very Common (Frequency %) | Common (Frequency %) | Uncommon (Frequency %) | Rare or not known |
| Infections and infestations | | Urinary tract infection (8,5%) (G3/4: 0.7%) Pneumonia (1.6%) (G3/4: 1.0%) Oral candidiasis Oral herpes Upper respiratory tract infection Nasopharyngitis Rhinitis Herpes zoster | Sepsis (0.5%) (G3/4: 0.5%) ^a Neutropenic sepsis (0.2%) (G3/4: 0.2%) ^a Septic Shock (0.2%) (G3/4:0.2%) ^a | |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia (53.6%) (G3/4: 46.0%) Leukopenia (27.9%) (G3/4: 17.0%) Anaemia (21.8%) (G3/4: 3.0%) | Lymphopenia (5.7%) (G3/4: 2.1%) Febrile neutropenia (4.5%) (G3/4: 4.4%) ^a Thrombocytopenia (4.2%) (G3/4: 0.7%) | | ^a Disseminated intravascular coagulation ^b |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite (22.5%) (G3/4: 0.7%) ^d | Hypokalaemia (6.8%) (G3/4: 2.0%) Hypomagnesaemia (2.8%) (G3/4: 0.3%) Dehydration (2.8 %) (G3/4: 0.5%) ^d Dehydration Hypophosphataemia | | |
| Psychiatric disorders | | Insomnia Depression | | |
| Nervous system disorders | Peripheral neuropathy ^c (35.9%) (G3/4: 7.3%) Headache (17.5%) (G3/4: 0.7%) | Dysgeusia Dizziness (9.0%) (G3/4: 0.4%) ^d Hypoaesthesia Neurotoxicity | | |
| Eye disorders | | Lacrimation increased (5.8%) (G3/4: 0.1%) ^d Conjunctivitis | | |
| Ear and labyrinth disorders | | Vertigo Tinnitus | | |
| Cardiac disorders | | Tachycardia | | |
| Vascular disorders | | Hot flush Pulmonary embolism (1.3%) (G3/4: 1.1%) ^d | Deep vein thrombosis | |

(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 14,6 %.

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 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 4.2 y 5.2).

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) (ver sección 5.1).

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 neutrófilo (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 coincidió con el perfil de seguridad conocido para cada medicamento del estudio en la población adulta.

4.9 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.

En Uruguay: En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T. Tel: 1722

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antineoplásicos, código ATC: L01XX41

Mesilato de eribulina es un inhibidor de la dinámica de los microtúbulos que pertenece a la clase de antineoplásicos de la halcóndrina. Es un análogo sintético estructuralmente simplificado de la halcóndrina B, un producto natural aislado de la esponja marina *Haliclondria okadaei*.

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 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

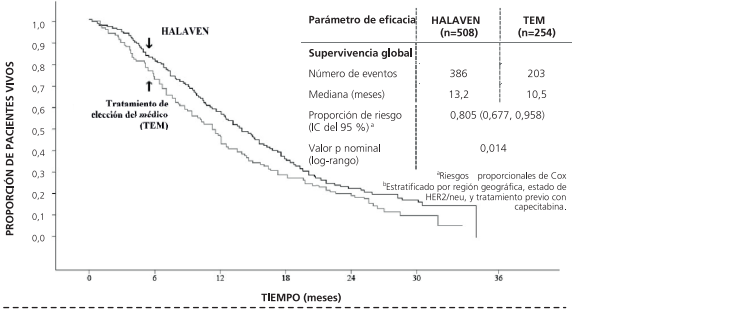
La eficacia de HALAVEN en el cáncer de mama está respaldada principalmente por dos estudios comparativos aleatorizados de fase III.

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 % antraciclina, 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)

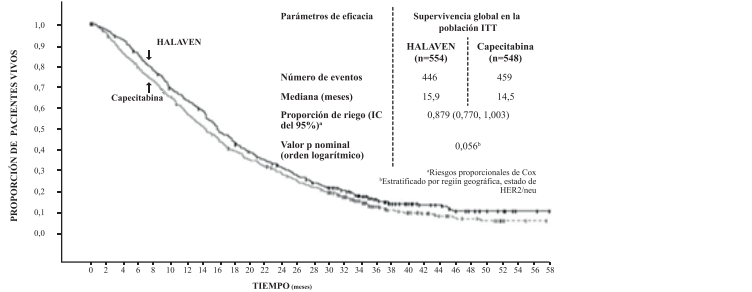


Según la revisión independiente, la mediana de supervivencia sin progresión fue de 3,7 meses para eribulina en comparación con 2,2 meses para el grupo de TEM (HR 0,865, IC del 95 %: 0,714, 1,048, p=0,137). En los pacientes con respuestas evaluables, la tasa de respuesta objetiva conforme a los criterios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



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 (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) | TEM (n=380) | HALAVEN (n=86) | TEM (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, inreseca-ble metastásico de uno de los dos subtipos: liomiosarcoma y 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).

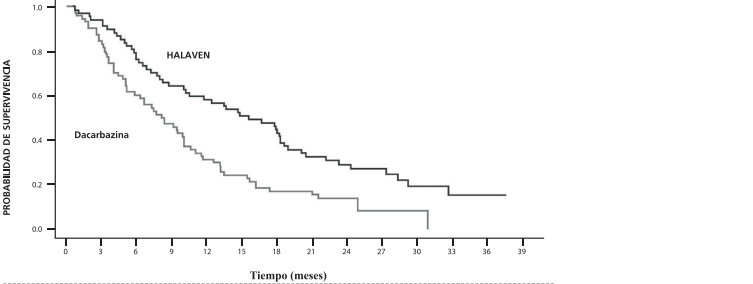
Los pacientes tenían que haber presentado progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último régimen de quimioterapia. Fueron aleatorizados 1:1 para recibir 1,23 mg/m² de eribulina en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días u 850 mg/m² o 1000 mg/m² o 1200 mg/m² de dacarbazina (dosis determinada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

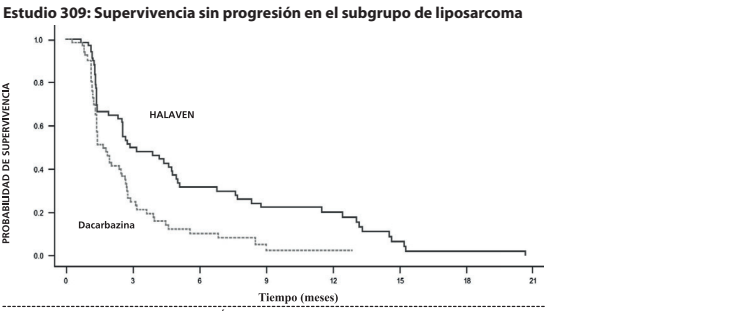
Según los análisis de subgrupos de la SG y SSP previamente planificados, los efectos del tratamiento con eribulina se limitaron a los pacientes con liposarcoma (45 % desdiferenciado, 37 % mixoide/células redondas y 18 % polimorfo en el estudio 309). No se observó ninguna diferencia de eficacia entre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

| | Estudio 309 Subgrupo de liposarcoma | | 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



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 en todos los grupos de la población pediátrica en la indicación de cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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 rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma (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). Ningun 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 sección 4.8); no obstante, debido al pequeño tamaño de las poblaciones de pacientes no pueden obtenerse conclusiones sólidas.

5.2 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 elimina 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

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