

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

HALAVEN 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.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **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 antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.

HALAVEN está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma irresecable que han recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) para la enfermedad avanzada o metastásica (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

HALAVEN 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>. Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis que aparecen a continuación también se muestran como la dosis de eribulina que se administrará en base a la concentración de la solución lista para usar.

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

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

### Retrasos de la administración durante la terapia

La administración de HALAVEN debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <  $1 \times 10^9/l$
- Plaquetas <  $75 \times 10^9/l$
- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4.

### Reducción de la dosis durante la terapia

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

### **Recomendaciones sobre reducción de la dosis**

Reacción adversa tras la administración previa de HALAVEN	Dosis recomendada de eribulina
<b>Hematológica:</b>	
RAN < $0,5 \times 10^9/l$ que dura más de 7 días	
Neutropenia con RAN < $1 \times 10^9/l$ complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas < $25 \times 10^9/l$	
Trombocitopenia con plaquetas < $50 \times 10^9/l$ complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de plaquetas	0,97 mg/m <sup>2</sup>
<b>No hematológica:</b>	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
<b>Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha especificado arriba</b>	
A pesar de reducir a 0,97 mg/m <sup>2</sup>	0,62 mg/m <sup>2</sup>
A pesar de reducir a 0,62 mg/m <sup>2</sup>	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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 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 (ver sección 5.1).

### 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

### **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  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  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 4.2.

Los pacientes con alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT)  $> 3 \times$  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  $> 1,5 \times$  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 antiarrítmicos de clase Ia y III, y anomalías electrolíticas. Deberá corregirse la hipocaliemia, 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  $C_{\text{máx}}$ ) 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, 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 reciben HALAVEN y que deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con HALAVEN y hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento.

Se debe informar a los hombres con parejas en edad fértil que eviten dejarlas embarazadas mientras reciben HALAVEN y que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con HALAVEN y hasta 4 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 ( $\geq 1/10$ ), 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.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Infeción de las vías urinarias (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Neumonía (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Candidiasis bucal Herpes bucal Infeción de las vías respiratorias altas Nasofaringitis Rinitis Herpes zóster	Septicemia (0,5 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>a</sup> Septicemia neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup> Choque séptico (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup>	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	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 %) <sup>a</sup> Trombocitopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Coagulación intravascular diseminada <sup>b</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>	Hipocaliemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnesemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Deshidratación (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup> Hiperglucemias Hipopotasemias Hipocalcemia		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio Depresión		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Neuropatía periférica <sup>c</sup> (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Cefalea (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Disgeusia Mareos (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup> Hipoestesia Letargo Neurotoxicidad		
<b>Trastornos oculares</b>		Aumento del lagrimeo (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Conjuntivitis		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Vértigo Acúfenos		
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquicardia		
<b>Trastornos vasculares</b>		Sofocos Embolia pulmonar (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) <sup>a</sup>	Trombosis venosa profunda	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea (15,2 %) <sup>a</sup> (G3/4: 3,5 %) <sup>a</sup> Tos (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup>	Dolor orofaríngeo Epistaxis Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) <sup>d</sup> Estreñimiento (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup> Diarrea (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Vómitos (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Dolor abdominal Estomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) <sup>d</sup> Sequedad de boca Dispepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) <sup>d</sup> Enfermedad por reflujo gástrico-esofágico Distensión abdominal	Úlceras bucales Pancreatitis	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Aumento de aspartato aminotransferasa (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) <sup>d</sup> Aumento de alanina aminotransferasa (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) <sup>d</sup> Aumento de gammaglutamil-transferasa (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) <sup>d</sup> Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Alopecia	Exantema (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Prurito (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Trastorno de las uñas Sudoración nocturna Sequedad de piel Eritema Hiperhidrosis Eritrodisestesia palmoplantar (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup>	Angioedema	**Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica <sup>b</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	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 %) <sup>d</sup>	Dolor óseo (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Espasmos musculares (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Debilidad muscular		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Disuria	Hematuria Proteinuria Fallo renal	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	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 %) <sup>d</sup> Edema periférico Dolor Escalofríos Dolor torácico Enfermedad seudogripal		

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
<b>Exploraciones complementarias</b>	Reducción de peso (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> Incluye acontecimientos de grado 5

<sup>b</sup> De notificaciones espontáneas

<sup>c</sup> Incluye términos preferentes de neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, polineuropatía, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensorial motora periférica y polineuropatía desmielinizante

<sup>d</sup> Ningún acontecimiento de grado 4

\* Raras

\*\* Frecuencia no conocida

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Neutropenia

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia severa ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) 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 902/1 559 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 1 314/1 559 (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 1 963 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 1 559 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 1 559 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 pacientes de edad avanzada.

##### 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de eribulina los días 1 y 8 y 20 o 40 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán los días 1 y 5 de un ciclo de 21 días, o 100 o 125 mg/m<sup>2</sup> 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 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **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.

## **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 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 seuestra la tubulina en agregados no productivos. La eribulina ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico basado en la tubulina que da lugar al bloqueo del ciclo celular G<sub>2</sub>/M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado e irreversible.

#### Eficacia clínica

##### Cáncer de mama

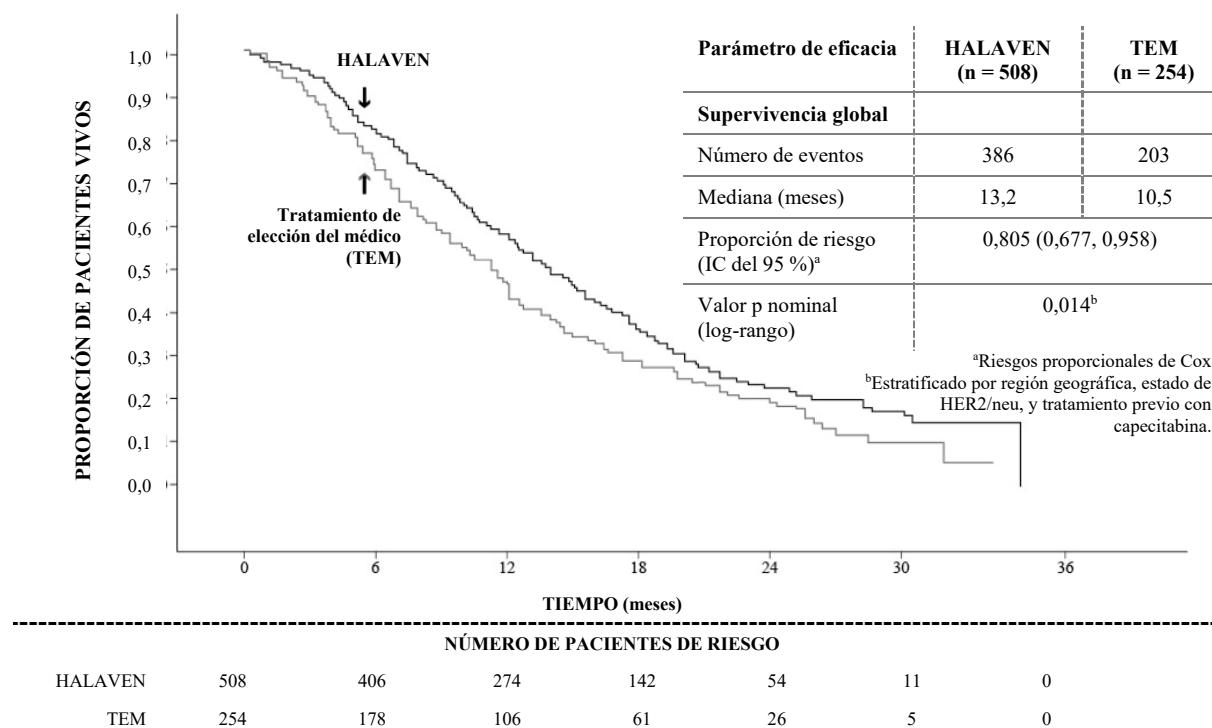
La eficacia de HALAVEN en el cáncer de mama está respaldada principalmente por dos estudios comparativos aleatorizados de fase III.

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

El ensayo cumplió la variable primaria 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)**



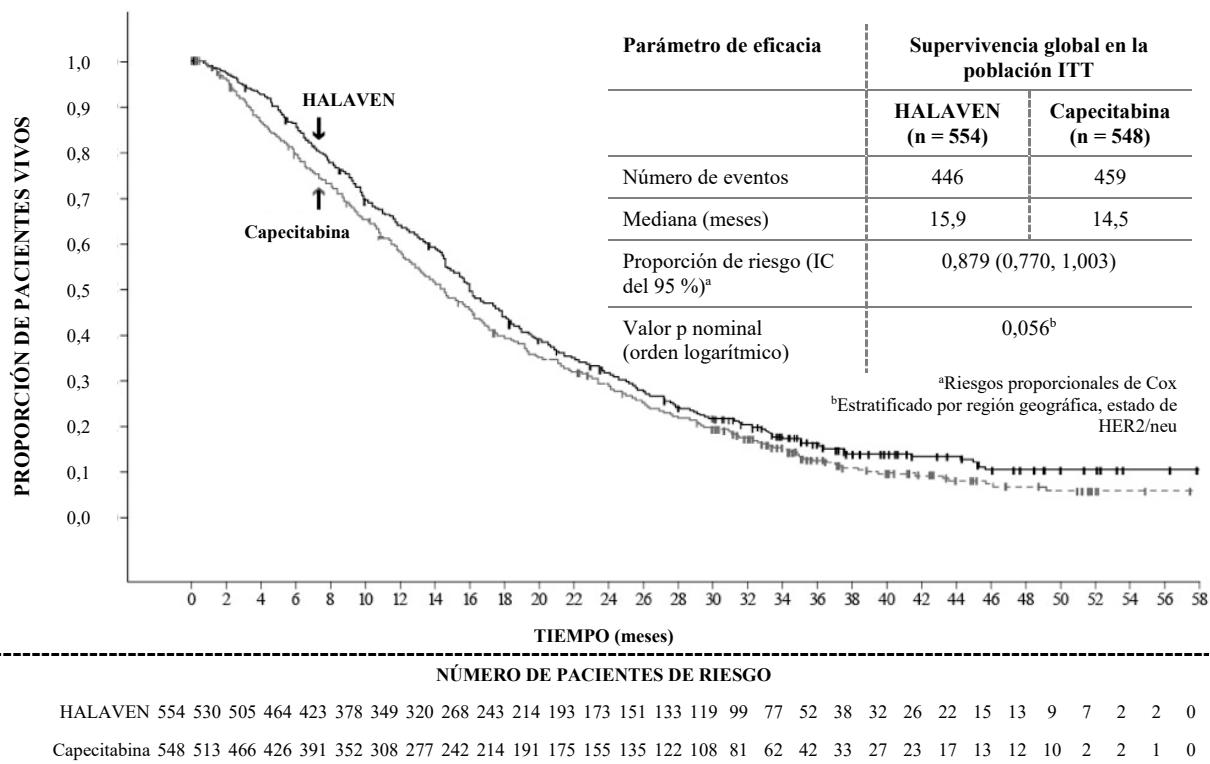
Según la revisión independiente, la mediana de supervivencia sin progresión fue de 3,7 meses para eribulina en comparación con 2,2 meses para el grupo de TEM (HR 0,865, IC del 95 %: 0,714, 1,048,  $p = 0,137$ ). En los pacientes con respuestas evaluables, la tasa de respuesta objetiva conforme a los 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 variable coprimaria. 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 (n = 373)	TEM (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TEM (n = 40)
Número de eventos	285	151	66	37
Mediana (meses)	13,4	10,5	11,8	8,9
Proporción de riesgo (IC del 95 %)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
Valor p (log-rango)	0,106		0,015	

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

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

## Liposarcoma

La eficacia de eribulina en el liposarcoma está respaldada por el estudio pivotal de fase III sobre sarcoma (estudio 309). Los pacientes de este estudio ( $n = 452$ ) tenían sarcoma de partes blandas localmente recurrente, irresecable 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).

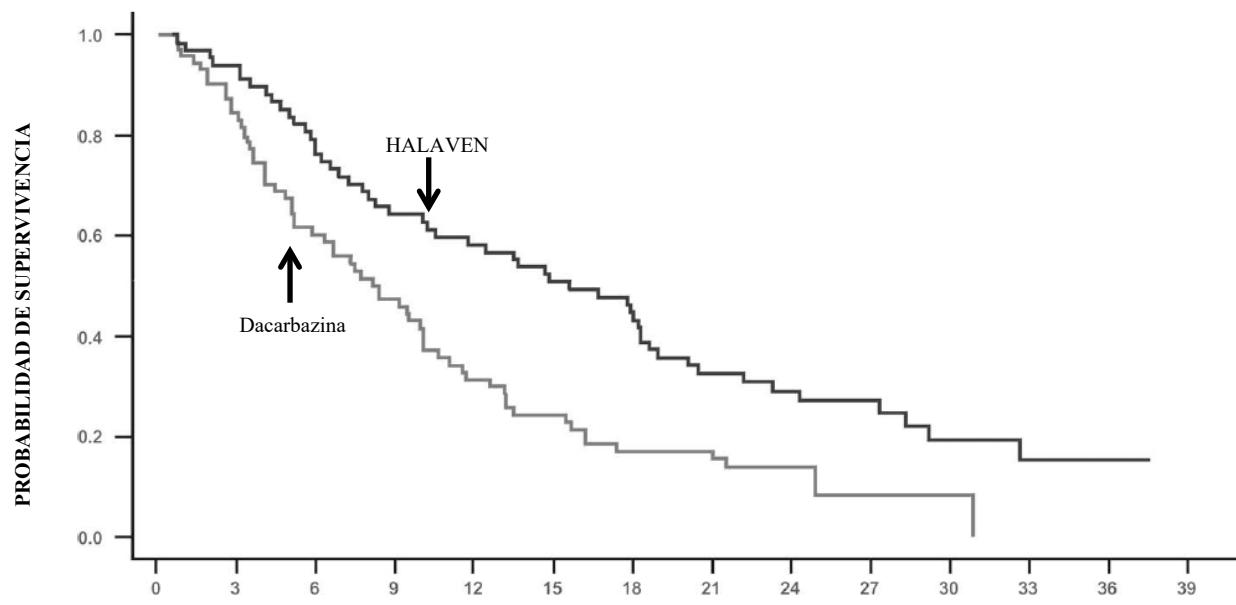
Los pacientes tenían que haber presentado progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último régimen de quimioterapia. Fueron aleatorizados 1:1 para recibir  $1,23 \text{ mg/m}^2$  de eribulina en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días u  $850 \text{ mg/m}^2$ ,  $1\,000 \text{ mg/m}^2$  o  $1\,200 \text{ mg/m}^2$  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 (n = 71)	Dacarbazina (n = 72)	HALAVEN (n = 157)	Dacarbazina (n = 152)	HALAVEN (n = 228)	Dacarbazina (n = 224)
<b>Supervivencia global</b>						
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	
<b>Supervivencia sin progresión</b>						
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	

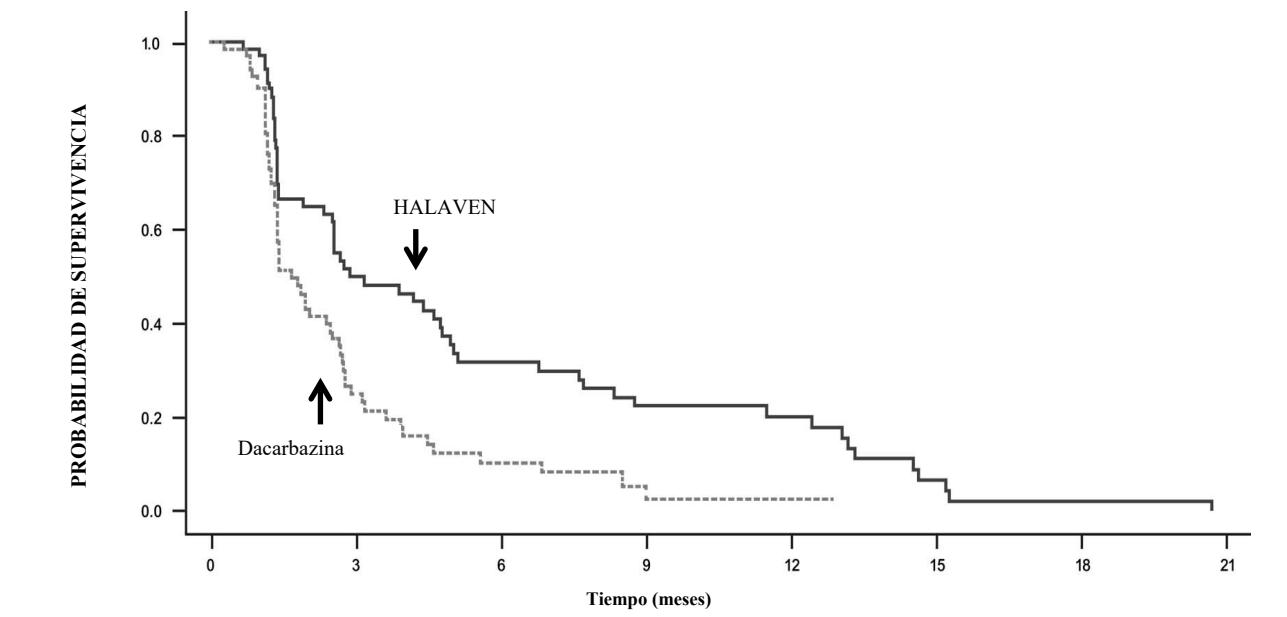
### Estudio 309: Supervivencia global en el subgrupo de liposarcoma



NÚMERO DE PACIENTES EN RIESGO:

HALAVEN	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dacarbazine	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

### Estudio 309: Supervivencia sin progresión en el subgrupo de liposarcoma



NÚMERO DE PACIENTES EN RIESGO:

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

## 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 trajeron 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/m<sup>2</sup>). Se determinó que la dosis máxima tolerada (DMT)/dosis recomendada para la fase II (DRF2) de eribulina era de 1,23 mg/m<sup>2</sup> 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 rhabdomiosarcoma (RMS), sarcoma de tejidos blandos no rhabdomiosarcoma (STBNRMS) o sarcoma de Ewing (SEW) recurrente o resistente al tratamiento. Se incluyeron 21 pacientes (intervalo de edad: 2 a 17 años) que se trajeron con eribulina a una dosis de 1,23 mg/m<sup>2</sup> 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 trajeron en este estudio un total de 40 pacientes pediátricos. En la fase I se incluyeron y trajeron 13 pacientes pediátricos (intervalo de edad: 4 a 17 años); se determinó que la DRF2 de eribulina era de 1,23 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 con 40 mg/m<sup>2</sup> 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 trajeron 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/m<sup>2</sup>).

La eribulina se une débilmente a las proteínas plasmáticas. La unión de eribulina a las proteínas plasmáticas (100-1 000 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 <sup>14</sup>C-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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>.

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<sub>máx</sub>). Los estudios *in vitro* también han indicado que la eribulina no es un sustrato de OCT1.

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

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

## Insuficiencia hepática

Un ensayo evaluó la farmacocinética de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n = 7) y moderada (Child-Pugh B; n = 4) debida a metástasis hepáticas. En comparación con los pacientes con una función hepática normal (n = 6), la exposición a la eribulina aumentó 1,8 veces y 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente. La administración de HALAVEN a una dosis de 0,97 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con insuficiencia hepática leve y de 0,62 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con insuficiencia hepática moderada dio lugar a una exposición algo superior a la obtenida tras una dosis de 1,23 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con una función hepática normal. No se ha estudiado HALAVEN en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis. Ver recomendación posológica en la sección 4.2.

## 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<sub>(0-inf)</sub> normalizada con la dosis más alta de 1,5 veces (IC 90%: 0,9-2,5) en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Ver recomendaciones del tratamiento en la sección 4.2.

## 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.

### **5.3 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 preclínicos 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Etanol anhidro

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Viales sin abrir

5 años.

#### Periodo 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 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 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.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio tipo I de 5 ml, con un tapón de goma de butilo recubierto de teflón y una cápsula de aluminio superpuesta, que contiene 2 ml de solución.

Los tamaños de los envases son cajas de 1 o 6 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

HALAVEN 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 el personal adecuadamente formado en la manipulación de citotóxicos. Las mujeres embarazadas no deben manipular HALAVEN.

Utilizando una técnica aséptica, se puede diluir HALAVEN 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.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Alemania  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/678/001-002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 17/marzo/2011

Fecha de la última renovación: 19/noviembre/2015

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Alemania

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****Caja exterior del vial de 2 ml****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

HALAVEN 0,44 mg/ml solución inyectable  
eribulina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Eanol anhidro, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 vial de 2 ml  
6 viales de 2 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

CITOTÓXICO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/678/001 1 vial  
EU/1/11/678/002 6 viales

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de 2 ml

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

HALAVEN 0,44 mg/ml inyectable  
eribulina  
i.v.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Contiene 0,88 mg de eribulina en 2 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **HALAVEN 0,44 mg/ml solución inyectable eribulina**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es HALAVEN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar HALAVEN
3. Cómo usar HALAVEN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de HALAVEN
6. Contenido del envase e información información adicional

#### **1. Qué es HALAVEN y para qué se utiliza**

HALAVEN contiene el principio activo eribulina y es un medicamento contra el cáncer que funciona frenando el crecimiento y la extensión de las células cancerosas.

Se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (cáncer de mama que se ha extendido más allá del tumor original) cuando se ha utilizado al menos otro tratamiento que ha dejado de tener efecto.

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

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar HALAVEN**

##### **No use HALAVEN**

- si es alérgico al mesilato de eribulina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está en periodo de lactancia.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar HALAVEN

- si tiene problemas de hígado
- si tiene fiebre o una infección
- si presenta entumecimiento, hormigueo, pinchazos, sensibilidad al tacto o debilidad muscular
- si tiene problemas de corazón

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

##### **Niños y adolescentes**

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

### **Otros medicamentos y HALAVEN**

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

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

HALAVEN puede producir malformaciones congénitas graves y no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se considere claramente necesario después de considerar detenidamente todos los riesgos tanto para usted como para el bebé. Puede también producir problemas de fertilidad permanentes en el futuro en los hombres si lo toman, y deben consultar con el médico antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con HALAVEN y hasta 7 meses después de finalizar el tratamiento.

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

Los hombres con parejas en edad fértil no deben dejarlas embarazadas mientras reciben HALAVEN. Deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con HALAVEN y hasta 4 meses tras finalizar el tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **HALAVEN contiene etanol (alcohol)**

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

## **3. Cómo usar HALAVEN**

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

### **Frecuencia de administración de HALAVEN**

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

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas graves, deje de tomar HALAVEN 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 de espalda
- Dolor de cabeza
- Pérdida de cabello

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

- Disminución del número de plaquetas (que puede dar lugar a moratones o a que se tarde más en detener una hemorragia)
- Infección con fiebre, neumonía, escalofríos
- Frecuencia 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 alterado de azúcar, bilirrubina, fosfatos, potasio, magnesio o calcio en sangre
- 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 1 000 personas) son:

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

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de HALAVEN**

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

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

Si HALAVEN 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 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.

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

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de HALAVEN**

- El principio activo es eribulina. Cada vial de 2 ml contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina.
- Los demás componentes son etanol y agua para preparaciones inyectables, con posible presencia en cantidades muy pequeñas de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

##### **Aspecto del producto y contenido del envase**

HALAVEN es una solución inyectable acuosa, transparente e incolora que viene en viales de vidrio que contienen 2 ml de solución. Cada caja contiene 1 o 6 viales.

##### **Titular de la autorización de comercialización**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Alemania  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

**Responsable de la fabricación**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

**България**

Ewopharma AG  
Тел.: +359 2 962 12 00

**Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

**Danmark**

Eisai AB  
Tlf.: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Eesti**

Ewopharma AG  
Tel: +370 5 248 73 50

**Ελλάδα**

Eisai Ltd.  
Τηλ: + 44 (0)208 600 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: + (34) 91 455 94 55

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 6646 563

**Lietuva**

Ewopharma AG  
Tel: +370 5 248 73 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: + 32 (0)800 158 58  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Ewopharma Hungary Ltd.  
Tel.: +36 1 200 46 50

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel: +356 21343270

**Nederland**

Eisai B.V.  
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

**Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**Polska**

Ewopharma AG Sp. z o.o.  
Tel.: +48 (22) 620 11 71

**Portugal**

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**România**

Ewopharma AG  
Tel: +40 21 260 13 44

**Ireland**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Ísland**

Eisai AB

Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.

Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Eisai Ltd.

Tηλ: +44 (0)208 600 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**Latvija**

Ewopharma AG

Tel: +371 677 04000

**Slovenija**

Ewopharma d.o.o.

Tel: +386 590 848 40

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka

Tel: + 420 242 485 839  
(Česká republika)

**Suomi/Finland**

Eisai AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Ruotsi)

**Sverige**

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.