



**Halaven<sup>®</sup>**  
mesilato de eribulina

Reg. No. 237M2014 SSA

**Clave 6082**

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA HALAVEN<sup>®</sup>

Mesilato de eribulina  
Solución  
1 mg/2mL  
(0.5 mg/mL)  
Inyectable

## 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

HALAVEN®

## 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Mesilato de eibulina.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Solución

Formulación

Cada frasco ampula contiene:

Mesilato de Eribulina

1 mg

Vehículo cbp

2 mL

## 4. 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. 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.

## 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

### FARMACOCINÉTICA

#### *Distribución*

La farmacocinética de eribulina es lineal, con una vida media de eliminación de aproximadamente 40 horas, un volumen de distribución medio de 43 L/m<sup>2</sup> a 114 L/m<sup>2</sup> y una depuración media de 1.16 L/hr/m<sup>2</sup> a 2.42 L/hr/m<sup>2</sup> en un rango de dosis de entre 0.25 mg/m<sup>2</sup> y 4.0 mg/m<sup>2</sup>. La unión de eribulina a proteínas plasmáticas humanas en concentraciones de 100 ng/mL a 1,000 ng/mL varía de 49% a 65%. La exposición a eribulina después de la administración de dosis múltiples es comparable a la administración de una dosis única. Con la administración semanal no se observa acumulación de eribulina.

#### *Biotransformación*

Eribulina sin alterar fue la especie circulante principal en plasma después de 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 eribulina en humanos.

#### *Eliminación*

Eribulina se elimina sin cambios principalmente en heces. Después de la administración de <sup>14</sup>C-eribulina en pacientes, aproximadamente 82% de la dosis se eliminó en heces y 9% en orina.

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

#### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de eribulina fue evaluada en un estudio Fase 1 en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B). En comparación con los pacientes que tienen función hepática normal, la exposición

a eribulina aumentó 1.75 veces y 2.79 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente.

### **Insuficiencia renal**

La farmacocinética de eribulina fue evaluada en un estudio Fase 1 en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina: >80 mL/min), insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 mL/min) o grave (aclaramiento de creatinina: 15-<30 mL/min). El aumento de la dosis normalizada  $C_{max}$  fue 1.31 veces (IC 90% 0.84-2.05) para la insuficiencia renal moderada y 2.02 veces (IC del 90% 1.27 a 3.21) para insuficiencia renal grave en comparación con la función renal normal. La insuficiencia renal moderada y grave aumentó el  $AUC_{(0-inf)}$  media normalizada 1.49 veces (IC 90% 0.9 a 2.45) en comparación con la función renal normal. La gravedad de la insuficiencia renal no tuvo efecto incremental sobre la exposición a eribulina.

### **FARMACODINAMIA**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Sistema de Clasificación Química Terapéutica Anatómica (ATC): L01XX41.

Mesilato de eribulina es un inhibidor de la dinámica de los microtúbulos basado en halicondrina B de primera clase. Es un análogo sintético estructuralmente simplificado de la halicondrina B, un producto natural aislado de la esponja marina *Halichondria okadai*.

Eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. Eribulina ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico basado en tubulina que da lugar al bloqueo del ciclo celular  $G_2/M$ , la interrupción de los usos mitóticos y finalmente, la muerte celular apoptótica después del bloqueo mitótico prolongado e irreversible.

Mesilato de eribulina también afecta al microambiente tumoral y el fenotipo tumoral mediante mecanismos que no están vinculados a sus efectos antimitóticos. Estos efectos adicionales de eribulina incluyen: (i) remodelación de la vasculatura tumoral mediante la cual los núcleos tumorales internos se perfunden mejor y son menos hipóxicos y (ii) los cambios fenotípicos de fenotipos mesenquimales más agresivos a fenotipos epiteliales menos agresivos a través de la inversión de la transición epitelio-mesenquimal.

### **Experiencia clínica**

#### **Cáncer de mama**

La eficacia de mesilato de eribulina en cáncer de mama está soportada por dos estudios Fase 2, de grupo único realizado en 403 pacientes y dos estudios comparativos aleatorizados Fase 3 realizados en 1864 pacientes.

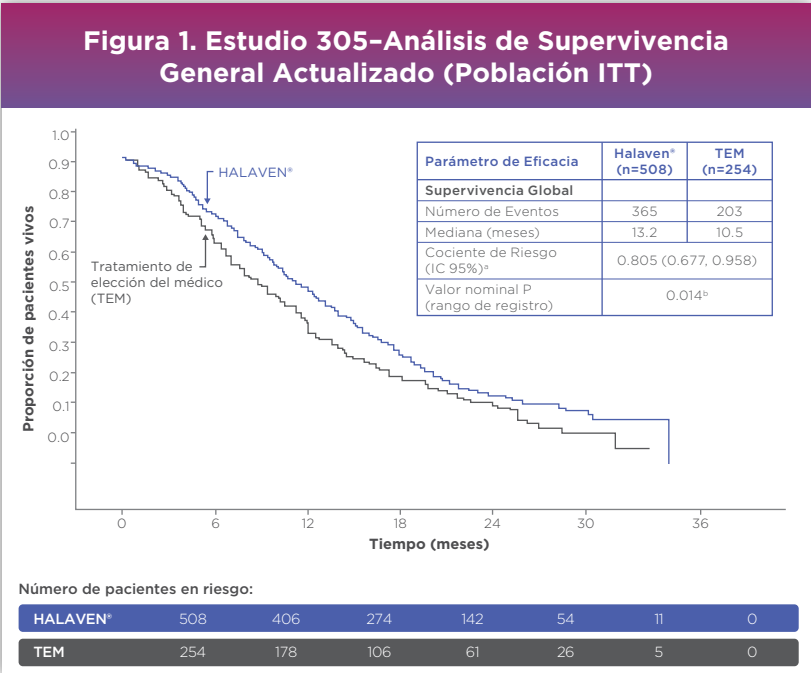
Los pacientes (n=762) del estudio pivotal Fase 3 (Estudio 305) tenían cáncer de mama localmente recurrente o metastásico y habían recibido previamente al menos dos y como máximo cinco ciclos de quimioterapia, incluyendo una antraciclina y un taxano (a menos que esté contraindicado).

Los pacientes debían haber presentado progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes a su último ciclo de quimioterapia. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir mesilato de eribulina (1.4 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 en un ciclo de 21 días administrados por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos) o un tratamiento elegido por el médico (TEM), definido como cualquier quimioterapia con un solo fármaco, tratamiento hormonal o terapia biológica aprobada para el tratamiento de cáncer, o tratamiento paliativo o radioterapia, que refleje la práctica local. El

grupo de TEM consistió de 97% quimioterapia (26% vinorelbina, 18% gemcitabina, 18% capecitabina, 16% taxano, 9% antraciclina, 10% otros tipos de quimioterapia) y 3% de terapia hormonal.

En el grupo de eribulina, el 17.7% de los pacientes recibió G-CSF como profilaxis secundaria.

En el estudio 305, se observó una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia total en los pacientes aleatorizados en el grupo de mesilato de eribulina, en comparación con el grupo control. Se realizó una actualización de análisis de supervivencia no planeado cuando se había observado el 77% de los eventos (Figura 1) fue consistente con el análisis primario.



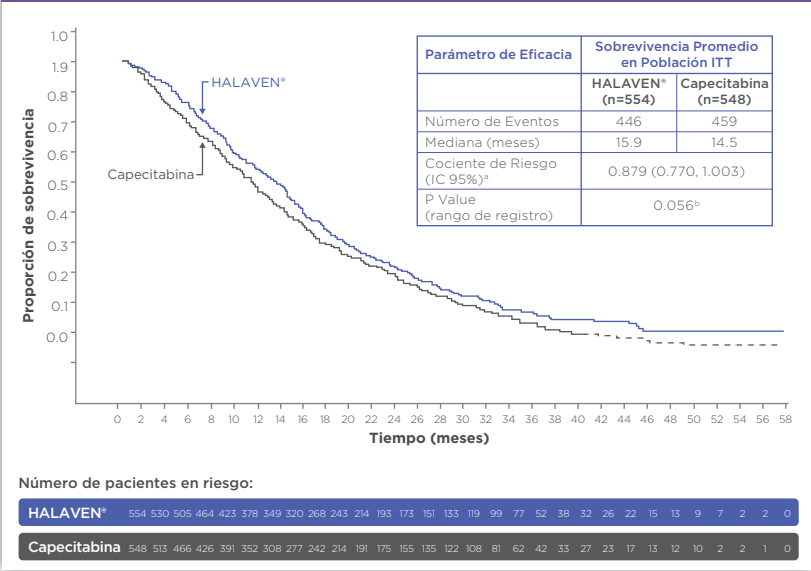
<sup>a</sup> Cox riesgo proporcional.  
<sup>b</sup> Estratificado por región geográfica, HER2/neu estatus y terapia previa con capecitabina.

Por medio de una revisión independiente, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 3.7 meses para eribulina en comparación con 2.2 meses para el grupo TPC (HR 0.865, IC de 95%: 0.714, 1.048, p=0.137). La tasa de respuesta objetiva por el criterio RECIST fue de 12.2% (IC de 95%: 9.4%, 15.5%) por la revisión independiente para el grupo de eribulina en comparación con 4.7% (IC de 95%: 2.3%, 8.4%) para el grupo TPC. La duración mediana de respuesta de revisión independiente fue de 4.2 meses (IC de 95%: 3.8, 5.0 meses).

El segundo estudio Fase 3 (Estudio 301), en cáncer de mama metastásico de línea temprana fue un estudio abierto, aleatorizado en pacientes (n=1,102) con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico para investigar la eficacia de monoterapia de mesilato de eribulina en comparación con la monoterapia con capecitabina en términos de sistema operativo y la SLP como co-principal punto final. Los pacientes habían recibido previamente más de tres regímenes de quimioterapia previas, incluyendo tanto una antraciclina y un taxano y un

máximo de dos para enfermedad avanzada, con el porcentaje que recibieron 0, 1 o 2 tratamientos previos de quimioterapia para cáncer de mama metastásico es 20.0%, 52.0 % o 27.2%, respectivamente. El estado HER2 de los pacientes fue: 15.3% positivo, 68.5% negativo y 16,2% desconocido, mientras que el 25.8% de los pacientes eran triple negativo.

**Figura 2. Estudio 301-Análisis de Supervivencia Global (población ITT)**



<sup>a</sup> Cox riesgo proporcional.  
<sup>b</sup> Región geográfica estratificada, HER2/neu estatus.

La supervivencia libre de progresión evaluada por una revisión independiente fue similar entre eribulina y capecitabina con medianas de 4.1 meses frente a 4.2 meses (HR 1.08; [IC de 95%: 0.932, 1.250]), respectivamente. Tasa de respuesta objetiva según la evaluación de revisión independiente también fue similar entre eribulina y capecitabina; 11.0% (IC de 95%: 8.5, 13.9) en el grupo de eribulina y 11.5% (IC de 95%: 8.9, 14.5) en el grupo de capecitabina. La terapia concomitante anti-HER2 no fue incluida en el Estudio 305 y Estudio 301.

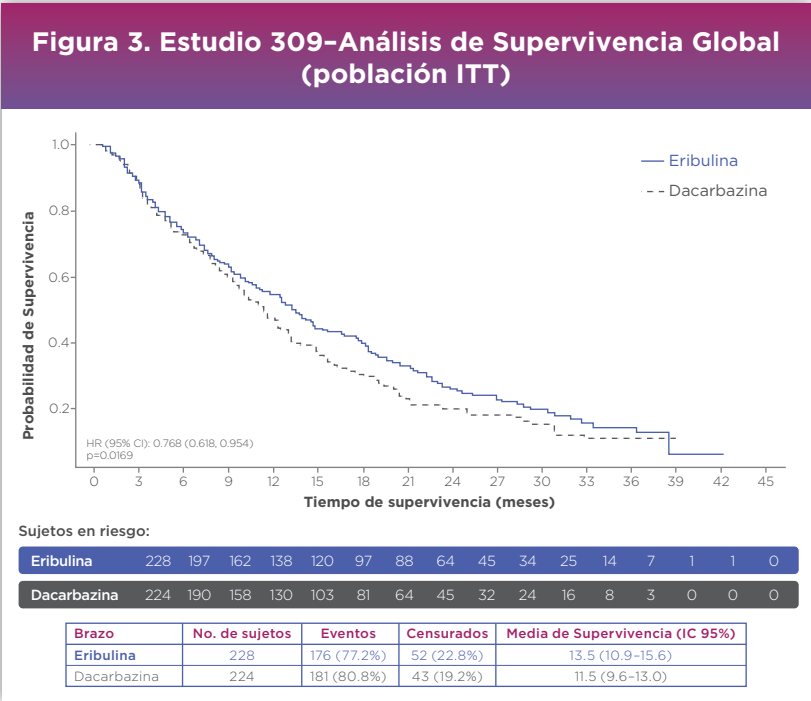
**Liposarcoma**

En sarcoma la eficacia de mesilato de eribulina esta soportada por dos Estudios Fase 2 de un solo grupo (estudios 207 y 217) y un Estudio Fase 3 aleatorizado.

Los pacientes (n=452) en el estudio pivotal Fase 3 (Estudio 309) tenían sarcoma de tejidos blandos localmente recurrente o metastásico de uno de los dos subtipos leiomiomasarcoma o liposarcoma. Los pacientes habían recibido al menos dos regímenes de quimioterapia previos, uno de los cuales tuvo que haber sido una antraciclina (a menos que estuviera contraindicada).

Los pacientes debían haber presentado progresión dentro de los 6 meses de su último tratamiento de quimioterapia. Fueron aleatorizados 1:1 para recibir mesilato de eribulina 1.4 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días o dacarbazina 850 mg/m<sup>2</sup>, 1,000 mg/m<sup>2</sup> o 1,200 mg/m<sup>2</sup> (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 en los pacientes aleatorizados en el grupo de mesilato de eribulina en comparación con el grupo de dacarbazina. Esto se tradujo en una mejoría de dos meses en la mediana de SG (13.5 meses para los pacientes tratados con eribulina vs 11.5 meses para los pacientes tratados con dacarbazina), con un HR de 0.768 (IC 0.618, 0.954) y un valor de *P* estadísticamente significativo de 0.0169 (Figura 3).



Los criterios de valoración secundarios de PFS (mediana 2.6 meses en cada grupo, HR 0.877, *p*=0.229) y la ORR (3.9% para los pacientes tratados con eribulina contra 4.9% para los sujetos tratados con dacarbazina) no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento.

El Estudio 207 fue un estudio Fase 2, multicéntrico, abierto, no aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de eribulina en 128 sujetos con sarcoma de tejido blando (STB) avanzado en quienes había fracasado la quimioterapia estándar. Los sujetos elegibles fueron aquellos confirmados histológicamente y medible por criterios RECIST con STB avanzado o metastásico de las siguientes variantes: LMS, ADI, sarcoma sinovial (SYN), u otros tipos de sarcoma (OTH), con más de un régimen de tratamiento combinado previo, o de dos agentes citotóxicos en monoterapia para enfermedad metastásica. SLP fue evaluada al final del estudio. En el último seguimiento, se observó solamente un sujeto que estaba libre de progresión en la población EES (en el estrato LMS). La mediana (IC de 95%) la SLP fue similar para cada uno de los cuatro estratos (82 [44, 175] días, 88 [69, 114] días, 81 [43, 101] días, y 72 [42, 87] días para los estratos IDA, LMS, SYN, y OTH respectivamente). Hubo poca diferencia entre los estratos de la TRG (3%, 5%, 5% y 4% de la IDA, LMS, SYN, y estratos OTH, respectivamente). El Estudio 217 fue un Estudio Fase 2 abierto, multicéntrico, para evaluar eficacia y seguridad de eribulina

en pacientes japoneses previamente tratados, con STB avanzado, uno de los dos grupos (ADI o LMS) o OTH (aparte de IDA o LMS). La mediana de la SLP fue 4.07 meses (IC de 95%: 2.56, 5.55) en la población general. TRG (por evaluación IRC) fue de 0% (0/51 sujetos; IC de 95%: 0.0, 7.0) en total.

## 6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### *Hematología*

La mielosupresión depende de la dosis y se manifiesta principalmente como neutropenia. Se presentó neutropenia febril en pacientes tratados con mesilato de eribulina.

Se debe realizar monitoreo de química sanguínea completa antes de cada dosis en todos los pacientes que reciban mesilato de eribulina.

Los pacientes con neutropenia febril, neutropenia severa o trombocitopenia deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones.

Los pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)  $>3 \times \text{ULN}$  (límite superior al normal) presentaron mayor incidencia de neutropenia Grado 4 y neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina  $>1.5 \times \text{ULN}$  también presentan mayor incidencia de neutropenia Grado 4 y neutropenia febril.

### *Neuropatía periférica*

Monitorear de cerca a los pacientes para detectar signos de neuropatía motora y sensorial periférica debe ser manejada retrasando y ajustando la dosis de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 3 Recomendaciones para la reducción de la dosis.

### *Prolongación del intervalo QT*

En un estudio ECG abierto no controlado en 26 pacientes, se observó prolongación QT en el día 8, independiente de la concentración de eribulina, con prolongación QT no observada en el día 1. Se recomienda monitoreo de ECG si se inicia tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, tratamientos con medicamentos conocidos para prolongar el intervalo QT, incluyendo antiarrítmicos Clase Ia y III, y alteraciones electrolíticas. Corregir hipocaliemia o hipomagnesemia antes de iniciar el tratamiento con Halaven y monitorear estos electrolitos periódicamente durante la terapia. Debe evitarse el tratamiento con mesilato de eribulina en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

### *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

Eribulina puede causar efectos secundarios, como cansancio y mareos que pueden tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan, ni utilicen máquinas si se sienten cansados o mareados.

## 8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Se debe informar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras ellas o sus parejas, estén recibiendo mesilato de eribulina y que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta por 3 meses, después de finalizar tratamiento.

### **Embarazo**

No existe información sobre el uso de mesilato de eribulina en mujeres embarazadas. El mesilato de eribulina es embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratas. Mesilato de eribulina no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario y después de considerar cuidadosamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

### **Lactancia**

No existe información sobre la excreción de mesilato de eribulina o sus metabolitos en la leche materna humana o de animales. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o infantes por lo que no debe utilizarse mesilato de eribulina durante la lactancia.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

La Tabla 1 muestra las tasas de incidencia de eventos adversos de tratamiento emergente contra reacciones adversas de tratamiento emergente observadas en 827 pacientes con cáncer de mama que recibieron la dosis recomendada, en estudios de cáncer de mama Fase 2 y Fase 3. La información entre corchetes demuestra la incidencia de eventos adversos en 503 pacientes tratados con mesilato de eribulina en el estudio de cáncer de mama pivotal, solamente Estudio 305.

En los estudios de mesilato de eribulina en pacientes con STB, las tasas de incidencia de EAs y ADRs en tratamientos emergentes fueron similares en comparación con la población de pacientes con cáncer de mama.

Todos los eventos adversos que ocurren a una tasa mayor o igual al 5% se incluyen en la Tabla 1. Se incluyen eventos adicionales que ocurren a una tasa menor del 5% basándose en una evaluación de la farmacología conocida de eribulina y tomando en consideración la ocurrencia de la línea base del evento en pacientes con cáncer de mama en ausencia de tratamiento con medicamento.



**Tabla 1. Efectos adversos en tratamiento emergente (%) y reacciones adversas (notificadas para mesilato de eribulina en los estudios 201, 211 y 305<sup>a</sup>)**

CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS Y SISTEMAS MedDRA TÉRMINOS PREFERIDOS	TODOS LOS GRADOS N=827 (n=503)		GRADOS 3 Y 4 N=827 (n=503)	
	Eventos adversos	Reacciones adversas	Eventos adversos	Reacciones adversas
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático<sup>a</sup></b>				
Neutropenia	55.3% (51.7%)	54.5%	48.9% (45.2%)	48.3%
Leucopenia	22.5% (23.3%)	22.1%	14.1% (13.9%)	14.0%
Anemia	22.6% (18.7%)	20.3%	2% (2%)	1.4%
Neutropenia febril	4.7% (4.6 %)	4.7% <sup>d</sup>	4.7% <sup>d</sup> (4.4%) <sup>d</sup>	4.6% <sup>d</sup>
Linfopenia	2.3% (2.4 %)	2.3%	0.8% (1.2%)	0.8%
Trombocitopenia	2.9% (2.6 %)	2.8%	0.9% (0.8%)	0.9%
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Neuropatía periférica <sup>b</sup>	34.9% (34.6%)	32%	7.6% (8.2%)	6.9%
Dolor de cabeza	20.4% (19.3%)	11%	0.7% (0.4%)	0.1%
Disgeusia	9.9% (7.8%)	9.6%	0	0
Mareo	8.8% (7.6%)	4.5% <sup>c</sup>	0.4% (0.6%)	0.1% <sup>c</sup>
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>				
Ansiedad	6.7% (5.4%)	0.7%	0.6 (0.6%)	0
Depresión	5.3% (5.0%)	1.2%	0.7 (0.6%)	0
Insomnio	8.8% (7.6%)	2.5%	0.1% (0%)	0
<b>Trastornos Oculares</b>				
Aumento de lagrimeo	8.2% (7.2%)	7.3%	0	0
<b>Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración</b>				
Astenia/Fatiga	59.9% (53.5%)	52.8%	10.4% (8.8%)	8.4%
Inflamación de la mucosa	10.5% (8.3%)	9.8% <sup>c</sup>	1.6% (1.2%)	1.3% <sup>c</sup>
Pirexia	23.9% (20.9%)	16.6%	0.6% (0.2%)	0.2% <sup>c</sup>
Edema periférico	10.9% (9.1%)	5.0% <sup>c</sup>	0.5% (0.4%)	0
Dolor	7.4% (4.8%)	2.7%	1.5% (0.4%)	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Constipación	27.7% (24.7%)	16.3% <sup>c</sup>	1% (0.6%)	0.4% <sup>c</sup>
Diarrea	20.0% (18.3%)	15.0% <sup>c</sup>	0.7% <sup>c</sup> (0%)	0.5% <sup>c</sup>
Náusea	39.8% (34.6%)	35.1% <sup>c</sup>	1.9% <sup>c</sup> (1.2%)	1.1% <sup>c</sup>
Vómito	20.6% (18.1%)	14.5% <sup>c</sup>	1.3% (1%)	0.5% <sup>c</sup>
Estomatitis	9.1% (7.8%)	8.3% <sup>c</sup>	0.7 % (0.4%)	0.7% <sup>c</sup>
Boca seca	7.0% (5.6%)	5.7%	0	0
Dispepsia	8.7% (8.3%)	5.3%	0.2%	0.2%
Dolor abdominal	9.8% (7.8%)	9.4% <sup>c</sup> <sup>g</sup>	1.6% (0.6%)	0.6% <sup>c</sup>

Eventos Hepatobiliares				
Incremento de Aspartato Aminotransferasa	4.0% (4.2%)	2.3% <sup>c</sup>	1.2% (1.2%) <sup>c</sup>	0.6% <sup>c</sup>
Incremento de Alanina Aminotransferasa	4.4% (5.2%)	3.0% <sup>c</sup>	1.3% (1.6%) <sup>c</sup>	1.1% <sup>c</sup>
Incremento Gama Glutamil transferasa	0.2% (0.2%)	0.1%	0.2% (0.2%)	0.1%
Hiperbilirubinemia	1.3% (1.8%)	0.4%	0.2% (0.4%)	0
Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conyuntivo				
Artralgia/Mialgia	23.2% (21.9%)	12.7% <sup>c</sup>	1.2% (0.4%)	0.4% <sup>c</sup>
Dolor de espalda	15.2% (15.5%)	1.9%	1.8% (0.8%)	0
Dolor de huesos	10.6% (11.9%)	1.7% <sup>c</sup>	1.8% (1.8%)	0.1% <sup>c</sup>
Dolor de extremidades	11.7% (11.3%)	4.7% <sup>c</sup>	1.1% (1%)	0
Espasmo muscular	6.5% (7.2%)	4.1% <sup>c</sup>	0.2% (0)	0.2% <sup>c</sup>
Debilidad muscular	5.4% (5.4%)	2.5%	0.8 (0.6%)	0.4%
Investigaciones				
Disminución de peso	16.6% (21.3%)	9.7% <sup>c</sup>	0.5% (0.6%)	0.1% <sup>c</sup>
Trastorno del Metabolismo y de la Nutrición				
Disminución del apetito	24.9% (22.5%)	18.5% <sup>c</sup>	0.7% (0.4%)	0.4% <sup>c</sup>
Hipopotasemia	8.0% (7.2%)	3.5%	2.5% (2.6%)	0.7%
Hipomagnesemia	4.4% (4.4%)	2.8%	0.2% (0.4%)	0.1%
Hipocalcemia	2.2% (2.4%)	0.8%	0.4% (0.4%)	0.1% <sup>c</sup>
Deshidratación	3.3% (2.4%)	1.8% <sup>c</sup>	0.6% (0.6%)	0.2% <sup>c</sup>
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	16.4% (14.3%)	4.8% <sup>l</sup>	0.5% (0)	0
Disnea	17.4% (15.7%)	5.7% <sup>c, d, j</sup>	4.1% <sup>d</sup> (3.6%)	0.5% <sup>c, d</sup>
Trastorno de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Alopecia	50.4% (44.5%)	49.7%	N/A <sup>e</sup>	N/A <sup>e</sup>
Erupción	5.9% (6.2%)	4.1%	0.1% (0%)	0.1%
Prurito	4.2% (4.4%)	2.8% <sup>c, k</sup>	0.1% (0.2%)	0.1% <sup>c</sup>
Infecciones e Infestaciones				
Sepsis	0.4% (0.2%)	0.1%	0.4% <sup>d</sup> (0.2%) <sup>d</sup>	0.1% <sup>c</sup>
Neumonía	1.3% (1.2%)	0.5%	0.9% (0.8%)	0.2%
Infección de Tracto Respiratorio Superior	5.6 (5.2%)	1.3%	0.1% (0.2%)	0.1%
Infección de Tracto Urinario	10.8% (9.7%)	5.0% <sup>c, l</sup>	0.6% (0.8%)	0.2% <sup>c</sup>

Nota: La tasa de incidencia de eventos adversos reportados para mesilato de eribulina en el estudio 305 de cáncer de mama son presentados como (%). Los Términos preferidos enumerados se basan en la base de datos de seguridad completa; Sin embargo, las frecuencias reflejan los estudios que se han presentado en todos los países relevantes.

<sup>a</sup> Basado en datos de laboratorio.

<sup>b</sup> Incluye neuropatía periférica, neuropatía, neuropatía motora periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensitivo-motora periférica, polineuropatía desmielinizante y parestesia.

<sup>c</sup> No hubo eventos Grado 4.

<sup>d</sup> Hubo eventos Grado 5: disnea 0.2%, neutropenia febril 0.1 %, sepsis 0.1 %.

<sup>e</sup> No aplica (Sistema de clasificación no especificado >Grado 2 para alopecia).

<sup>f</sup> Incluye todo tipo de infecciones

<sup>g</sup> Reacciones adversas como base del investigador en la evaluación del evento como posible o probable relacionadas con el fármaco estudiado.

<sup>h</sup> Incluye términos combinados 'dolor abdominal' + 'dolor abdominal superior'.

<sup>i</sup> Incluye términos combinados 'tos' + 'tos productiva' +.

<sup>j</sup> Incluye términos combinados 'disnea' + 'disnea de esfuerzo'.

<sup>k</sup> Incluye términos combinados 'prurito' + 'prurito generalizado'.

<sup>l</sup> Incluye términos combinados 'infección de tracto urinario' + 'cistitis' + 'infección de tracto urinario por E. Coli'.

La Tabla 2 muestra la incidencia de los eventos adversos emergentes en el tratamiento y las reacciones adversas emergentes en el tratamiento en los 404 pacientes tratados con la dosis recomendada en los estudios Fase 2 y Fase 3 de monoterapia para STS (Estudios 207, 217 y 309).

Tabla 2. Eventos Adversos (%) y Reacciones Adversas (%) Emergentes en el Tratamiento reportados para el Mesilato de Eribulina en los estudios de monoterapia para STS <sup>a</sup>				
CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS Y SISTEMAS TÉRMINO PREFERIDO	Estudios STS Eribulina N=404		Estudios STS Eribulina N=404 Grados 3 y 4	
	EAETs	RAMs	EAETs	RAMs
Trastornos Sanguíneos y Linfáticos				
Neutropenia	37.4%	36.6%	31.2%	30.2%
Anemia	22.8%	19.6%	5.9%	3.9%
Leucopenia	21.5%	21.3%	15.1%	14.9%
Trombocitopenia	4.0%	4.0%	0.2%	0.2%
Neutropenia febril	3.5%	3.2%	3.5%	3.2%
Linfopenia	10.6%	10.1%	4.9%	4.2%
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatía periférica	37.4%	34.4%	4.1%	5.0%
Dolor de cabeza	17.3%	10.6%	0.0%	0.0%
Disgeusia	12.1%	11.4%	0.0%	0.0%
Mareo	12.4%	7.4%	0.2%	0.0%
Trastornos Psiquiátricos				
Ansiedad	6.2%	0.0%	0.0%	0.0%
Depresión	3.7%	0.0%	0.0%	0.0%
Insomnio	10.4%	2.7%	0.2%	0.0%
Trastornos Oftalmológicos				
Secreción lagrimal aumentada	4.7%	4.0%	0.0%	0.0%
Trastornos Generales y Administración				
Astenia/Fatiga	50.4%	49.0%	6.1%	4.0%
Inflamación de las mucosas	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Pirexia	27.5%	17.3%	1.2%	0.5%
Edema periférico	13.4%	4.5%	0.0%	0.0%
Dolor	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Trastornos GI				
Estreñimiento	30.0%	15.3%	1.0%	0.0%
Diarrea	18.6%	14.4%	0.5%	0.5%
Náusea	38.9%	33.9%	0.7%	0.7%
Vómito	18.1%	11.9%	1.2%	0.5%

Estomatitis	17.3%	16.1%	1.5%	1.5%
Boca seca	4.5%	3.5%	0.0%	0.0%
Dispepsia	7.9%	3.2%	0.5%	0.2%
Dolor abdominal	18.5%	4.9%	0.9%	0.0%
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>				
Aspartato aminotransferasa aumentada	8.4%	6.9%	0.7%	0.7%
Alanino aminotransferasa aumentada	7.9%	6.7%	1.5%	1.5%
Gama glutamil transferasa aumentada	1.5%	0.7%	0.7%	0.2%
Hiperbilirubinemia	1.2%	0.2%	0.7%	0.2%
<b>Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia/Mialgia	12.6%	7.0%	0.0%	0.0%
Dolor de espalda	10.6%	1.7%	1.0%	0.0%
Dolor de huesos	1.0%	0.2%	0.0%	0.0%
Dolor en las extremidades	8.7%	2.7%	0.5%	0.0%
Espasmo muscular	4.0%	2.5%	0.0%	0.0%
Debilidad muscular	2.5%	1.5%	0.2%	0.0%
<b>Trastorno del Metabolismo y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	23.3%	17.6%	0.5%	0.2%
Hipocalcemia	7.4%	3.0%	2.5%	1.2%
Hipomagnesemia	2.0%	1.0%	0.4%	0.2%
Hipocalcemia	3.5%	1.0%	0.7%	0.0%
Deshidratación	2.5%	0.5%	0.0%	0.0%
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>				
Tos	19.6%	6.9%	0.2%	0.0%
Disnea	20.3%	6.4%	3.0%	0.5%
<b>Trastorno de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Alopecia	38.1%	36.9%	0.2%	0.2%
Salpullido	4.0%	2.7%	0.0%	0.0%
Prurito	4.2%	2.2%	0.0%	0.0%
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Sepsis	0.5%	0.0%	0.2%	0.0%
Neumonía	3.0%	1.2%	1.7%	1.2%
Infección de Vías Aéreas Superiores	7.9%	2.5%	0.2%	0.2%
Infección del Tracto Urinario	10.4%	1.5%	1.2%	0.0%

\* Reacciones adversas con base en la evaluación del investigador del evento como posiblemente o probablemente relacionado con el medicamento en estudio.

**Reacciones Adversas a Medicamentos Post-comercialización**

Los siguientes eventos también se consideran reacciones adversas a eribulina. Como estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Trastornos del Sistema Inmunológico: Hipersensibilidad al medicamento
- Trastornos Hepatobiliares: Hepatitis
- Trastornos Gastrointestinales: Pankreatitis
- Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Enfermedad pulmonar intersticial
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica

### **Poblaciones especiales**

#### **Población de edad avanzada:**

El perfil de seguridad de mesilato de eribulina en pacientes de edad avanzada (>65 años de edad) fue similar al de los pacientes ≤65 años de edad. No se recomienda hacer ajustes a la dosis con base en la edad de pacientes de edad avanzada.

## **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

No se espera que haya interacciones medicamentosas con los inhibidores de CYP3A4, inductores de CYP3A4 o inhibidores de P-glicoproteína (P-gp). No hay efecto en la exposición a eribulina (área bajo la curva {AUC}) y la concentración máxima {C<sub>max</sub>}, cuando eribulina fue administrada con o sin ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4 o cuando es administrado con rifampicina un potente inductor de CYP3A4.

Eribulina no inhibe a las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 ni induce a las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

## **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

Anemia, Neutropenia, Leucopenia, Linfopenia, Trombocitopenia, Aspartato aminotransferasa aumentado, Alanina aminotransferasa aumentada, Gamma glutamil transferasa aumentada, Hiperbilirrubinemia, Hipocalemia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia.

## **12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

### **Fertilidad**

Se ha observado toxicidad testicular en ratas y perros.

No se realizó ningún estudio de fertilidad con eribulina, pero en base a los hallazgos preclínicos en estudios de dosis repetidas que muestran toxicidad testicular en ratas y perros la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con eribulina.

### **Datos de seguridad preclínica**

Eribulina no fue mutagénica *in vitro* en un estudio de mutación inversa bacteriana (prueba Ames). Eribulina fue positiva en la prueba de mutagénesis de linfoma de ratón y fue clastogénica en el estudio de micronúcleos de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con eribulina.

Un estudio de desarrollo embrionario en ratas confirmó toxicidad para el desarrollo y potencial teratogénico de mesilato de eribulina. Ratas embarazadas fueron tratadas con 0.01, 0.03, 0.1 y 0.15 mg/kg en los días de gestación 8, 10 y 12. Se observó incremento en el número de resorciones y reducción de peso fetal, relacionados con la dosis a ≥0.1 mg/kg y se registró incremento en la incidencia de malformaciones (ausencia de mandíbula inferior, lengua, estómago y bazo) con dosis de 0.15 mg/kg.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Mesilato de eribulina debe ser administrado únicamente bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de medicamentos citotóxicos.

La dosis recomendada de mesilato de eribulina en solución lista para utilizarse es 1.4 mg/m<sup>2</sup>, debe ser administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Retrasos en la dosis durante la terapia:

No administrar mesilato de eribulina el Día 1 o el Día 8 por cualquiera de las siguientes razones:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1x10<sup>9</sup>/L
- Plaquetas <75 x 10<sup>9</sup>/L
- Toxicidades no hematológicas Grado 3 o 4

Ajustes en la dosis durante la terapia:

Los pacientes deben ser evaluados clínicamente durante el tratamiento mediante un examen físico y pruebas de laboratorio, incluyendo Química sanguínea completa. Si se observa la presencia de toxicidades grado 3/4, el tratamiento tendrá que retrasarse para permitir la recuperación. Los pacientes únicamente deben ser tratados si el Recuento absoluto de neutrófilos es ≥1x10<sup>9</sup>/L y las plaquetas son ≥75x10<sup>9</sup>/L y cuando se haya recuperado completamente de la toxicidad grado 2 o menor de un ciclo previo.

Las recomendaciones para la reducción de la dosis para el retratamiento se presentan en la siguiente tabla. Si las toxicidades vuelven a aparecer, se debe hacer una reducción adicional de la dosis.

Tabla 3. Recomendaciones para la reducción de la dosis	
Reacción adversa	Dosis recomendada
<b>Hematológica:</b>	
Neutropenia grado 4 que dura más de 7 días	1.1 mg/m <sup>2</sup>
Neutropenia grado 3 o 4 complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia grado 4	
Trombocitopenia grado 3 complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o plaquetas	
<b>No hematológicas:</b>	
Cualquier grado 3 o 4 en el ciclo previo	
<b>Recurrencia de reacción adversa</b>	
Cualquier grado 3 o 4 independiente de la reducción a 1.1 mg/m <sup>2</sup>	0.7 mg/m <sup>2</sup>
Cualquier grado 3 o 4 independiente de la reducción a 0.7 mg/m <sup>2</sup>	Considerar discontinuación

Pacientes con insuficiencia hepática:

La dosis recomendada de mesilato de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es 1.1 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 mesilato de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) es 0.7 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.

#### ***Pacientes con insuficiencia renal:***

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa se debe considerar la reducción de la dosis inicial.

#### ***Pacientes pediátricos:***

La seguridad y efectividad de mesilato de eribulina en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

#### ***Pacientes de edad avanzada:***

En pacientes de más de 65 años de edad no se recomiendan ajustes específicos en la dosis.

#### ***Vía de administración***

Intravenosa

#### ***Método de administración***

La dosis puede ser diluida en hasta 100 ml de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%).

#### ***Incompatibilidades***

Mesilato de eribulina solución no debe ser diluido en solución para infusión de glucosa al 5%.

Halaven no debe ser mezclado con otros medicamentos.

#### ***Vida útil en uso***

Desde el punto de vista microbiológico, mesilato de eribulina debe ser utilizado inmediatamente. El producto no está diseñado para ser almacenado después de abrirse o después de diluirse, a menos que se realice bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento una vez abierto son responsabilidad del usuario.

Dependiendo de los controles microbiológicos apropiados, si no se usa inmediatamente mesilato de eribulina solución no diluida en una jeringa, no debe almacenarse más de 4 horas a 25 °C con luz ambiental o 24 horas a 2-8 °C

Dependiendo de los controles microbiológicos apropiados, las soluciones diluidas de Halaven (0.02 mg/mL a 0.2 mg/mL en cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) solución inyectable no se debe almacenar más de 24 horas entre 2 y 8 °C.

#### ***Precauciones especiales para la eliminación y otros manejos***

Mesilato de eribulina es un medicamento anticancerígeno citotóxico y al igual que otros compuestos tóxicos, deben tomarse precauciones durante su manipulación. Se recomienda el uso de guantes, lentes de seguridad y ropa de protección. Si la piel se pone en contacto con la solución, debe lavarse inmediata y perfectamente con agua y jabón. Si se pone en contacto con las membranas mucosas, se deben enjuagar perfectamente con agua. Mesilato de eribulina debe ser preparado y administrado únicamente por personal capacitado en el manejo de agentes citotóxicos. Las mujeres que estén embarazadas no deben manipular mesilato de eribulina.

Utilizando una técnica aséptica, Halaven puede ser diluido hasta 100 mL con una solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%). No debe mezclarse con otros medicamentos y no debe ser diluido en solución para infusión de glucosa al 5%.

Cualquier producto sin usar o material de desecho debe ser dispuesto de acuerdo los requerimientos locales.

#### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL**

Se han reportado casos de sobredosis de mesilato de eribulina con aproximadamente 4 veces la dosis recomendada que provoco neutropenia grado 3 que duró 7 días y una reacción de hipersensibilidad grado 3 que duró 1 día. No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de mesilato de eribulina.

#### **15. PRESENTACIÓN**

Caja con 1 frasco ampula de 2 mL (0.5mg/mL).

#### **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 25 °C. No congelar o refrigerar.

Halaven solución en una jeringa no diluido, no debe almacenarse por más de 4 horas a 25 °C con luz ambiental o no más de 24 horas entre 2 y 8 °C. Una vez diluido Halaven no se debe almacenar más de 24 horas entre 2 y 8 °C.

#### **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

No se use durante el embarazo o la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Este producto debe ser administrado por médicos especialistas y con experiencia en terapia antineoplásica.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso

Literatura exclusiva para el médico.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

**farmacovigilancia@cofepris.gob.mx**

Medicamento de alto riesgo.

#### **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

EISAI Inc.

6611 Tributary Street, Baltimore

Maryland (MD) 21224, EUA

#### **19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

237M2014 SSA IV

#### **Referencia:**

Halaven-IPPA-26Feb2019-193300423M0029







HALAVEN® es una marca registrada  
usada por Eisai Laboratorios S. de R.L. de C.V.  
bajo licencia de Eisai R&D Management Co., Ltd.  
Código CRC: **HAL752-21.**  
Aviso COFEPRIS No. **213300202C9526.**

