

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

En estos puntos destacados no se incluye toda la información necesaria para utilizar HALAVEN de forma segura y eficaz. Ver la información de prescripción completa de HALAVEN.

HALAVEN® (mesilato de eribulina) inyectable, para uso intravenoso

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2010

INDICACIONES Y USO

HALAVEN es un inhibidor de microtúbulos indicado para el tratamiento de pacientes con:

- Cáncer de mama metastásico que previamente recibieron al menos dos regímenes de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica. La terapia previa tiene que haber incluido una antraciclina y un taxano en el entorno adyuvante o metastásico. (1.1)
- Liposarcoma no extirpable o metastásico que han recibido un régimen previo con antraciclina. (1.2)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Administrar 1.4 mg/m² por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. (2.1)
- Reducir la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal moderada o grave. (2.1)
- No mezclar con otros fármacos ni administrar con soluciones que contengan dextrosa. (2.3)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: 1 mg por cada 2 ml (0.5 mg por cada ml) (3).

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Neutropenia:** Monitorear los recuentos de células sanguíneas periféricas y ajustar la dosis según corresponda. (5.1)
- **Neuropatía periférica:** Monitorear por signos de neuropatía. Manejar con suspensión temporal y ajuste de la dosis. (5.2)
- **Toxicidad embriofetal:** Puede provocar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo sobre los posibles riesgos para el feto y que usen un método anticonceptivo eficaz. (5.3, 8.1, 8.3)
- **Prolongación del intervalo QT:** Monitorear por prolongación del intervalo QT en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, fármacos que, según se ha comprobado, prolongan el intervalo QT y anomalías electrolíticas. Evitar su uso en pacientes con síndrome de prolongación congénita del intervalo QT. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (≥25%) en el cáncer de mama metastásico fueron neutropenia, anemia, astenia/fatiga, alopecia, neuropatía periférica, náuseas y estreñimiento. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes (≥25%) en el liposarcoma y el leiomiomasarcoma fueron fatiga, náuseas, alopecia, estreñimiento, neuropatía periférica, dolor abdominal y pirexia. Las anomalías de laboratorio más frecuentes (≥5%) de Grado 3-4 en el liposarcoma y el leiomiomasarcoma fueron neutropenia, hipotatemia e hipocalcemia. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Eisai Inc. llamando al (1-877-873-4724) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Lactancia:** No amamantar. (8.2)
- **Insuficiencia hepática:** Se recomienda una dosis inicial más baja para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B). No se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). (8.6)
- **Insuficiencia renal:** Se recomienda una dosis inicial más baja para pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [creatinine clearance, CrCl] 30-49 ml/min) o grave (CrCl 15-29 ml/min). (8.7)

Ver la Sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Revisado: Diciembre de 2017

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Cáncer de mama metastásico
- 1.2 Liposarcoma

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Modificación de la dosis
- 2.3 Instrucciones de preparación y administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Neutropenia
- 5.2 Neuropatía periférica
- 5.3 Toxicidad embriofetal
- 5.4 Prolongación del intervalo QT

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia de poscomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efectos de otros fármacos en HALAVEN
- 7.2 Efectos de HALAVEN en otros fármacos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Cáncer de mama metastásico
- 14.2 Liposarcoma

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

*No se indican las secciones ni subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer de mama metastásico

HALAVEN está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que previamente recibieron al menos dos regímenes de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica. La terapia previa tiene que haber incluido una antraciclina y un taxano en el entorno adyuvante o metastásico [ver Estudios clínicos (14.1)].

1.2 Liposarcoma

HALAVEN está indicado para el tratamiento de pacientes con liposarcoma no extirpable o metastásico que han recibido un régimen previo con antraciclina [ver Estudios clínicos (14.2)].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de HALAVEN es de 1.4 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

La dosis recomendada de HALAVEN en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 1.1 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días [ver Uso en poblaciones específicas (8.6)].

La dosis recomendada de HALAVEN en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) es de 0.7 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días [ver Uso en poblaciones específicas (8.6)].

La dosis recomendada de HALAVEN en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina [CrCl] de 15-49 ml/min) es de 1.1 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días [ver Uso en poblaciones específicas (8.7)].

2.2 Modificación de la dosis

Evaluar por neuropatía periférica y obtener recuentos de células sanguíneas completos antes de cada dosis.

Suspensiones temporales de la dosis recomendada

- No administrar HALAVEN el Día 1 ni el Día 8 ante cualquiera de las siguientes circunstancias:
 - Recuento absoluto de neutrófilos (absolute neutrophil count, ANC) <1,000/mm³
 - Plaquetas <75,000/mm³
 - Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o 4.
- La dosis del Día 8 puede suspenderse temporalmente durante, como máximo, 1 semana.
 - Si las toxicidades no se resuelven ni mejoran a Grado ≤ 2 en términos de gravedad para el Día 15, omitir la dosis.

- Si las toxicidades se resuelven o mejoran a Grado ≤ 2 en términos de gravedad para el Día 15, administrar HALAVEN a una dosis reducida e iniciar el siguiente ciclo no antes de 2 semanas más tarde.

Reducciones de la dosis recomendada

- Si una dosis se ha suspendido temporalmente debido a toxicidad y las toxicidades se han recuperado a Grado 2 en términos de gravedad o a un grado inferior, reanudar la administración de HALAVEN a una dosis reducida, según se presenta en la Tabla 1.
- No volver a aumentar gradualmente la dosis de HALAVEN después de que se haya reducido.

Tabla 1: Reducciones de la dosis recomendada

| Descripción del evento | Dosis recomendada de HALAVEN |
|--|------------------------------|
| Reducir permanentemente la dosis de 1.4 mg/m² de HALAVEN ante cualquiera de las siguientes circunstancias: | |
| ANC <500/mm ³ por >7 días | |
| ANC <1,000/mm ³ con fiebre o infección | |
| Plaquetas <25,000/mm ³ | 1.1 mg/m ² |
| Plaquetas <50,000/mm ³ que exigen transfusión | |
| Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o 4 | |
| Omisión o retraso temporal de la dosis de HALAVEN del Día 8 en el ciclo previo por toxicidad | |
| Aparición de cualquier evento que exija la reducción permanente de la dosis mientras se recibe 1.1 mg/m² | 0.7 mg/m ² |
| Aparición de cualquier evento que exija la reducción permanente de la dosis mientras se recibe 0.7 mg/m² | Discontinuar HALAVEN |

ANC = recuento absoluto de neutrófilos.

Toxicidades clasificadas de acuerdo con la versión 3.0 de los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI).

2.3 Instrucciones de preparación y administración

En condiciones asépticas, retirar la cantidad necesaria de HALAVEN del vial de dosis única y administrar sin diluir o diluido en 100 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9%, Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP).

No diluir ni administrar a través de una vía intravenosa que contenga soluciones con dextrosa. No administrar en la misma vía intravenosa de forma concomitante con los otros medicamentos.

Almacenar HALAVEN sin diluir en la jeringa durante, como máximo, 4 horas a temperatura ambiente o hasta 24 horas en condiciones de refrigeración (40 °F o 4 °C). Almacenar soluciones diluidas de HALAVEN durante, como máximo, 4 horas a temperatura ambiente, o hasta 24 horas en condiciones de refrigeración.

Desechar las partes sin utilizar del vial.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: 1 mg/2 ml (0.5 mg/ml).

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neutropenia

En el Estudio 1, se produjo neutropenia grave (ANC <500/mm³) que duró más de una semana en 12% (62/503) de los pacientes con cáncer de mama metastásico, lo cual condujo a la discontinuación permanente en <1% de los pacientes. Se produjo neutropenia febril (fiebre ≥38.5 °C con neutropenia de Grado 3 o 4) en 5% (23/503) de los pacientes; dos pacientes (0.4%) murieron a raíz de complicaciones de la neutropenia febril [ver Reacciones adversas (6.1)].

En el Estudio 1, los pacientes con alanina aminotransferasa (alanine aminotransferase, ALT) o aspartato aminotransferasa (aspartate aminotransferase, AST) >3 × ULN (límite superior de lo normal) presentaron una incidencia más alta de neutropenia febril y neutropenia de Grado 4 que los pacientes con niveles normales de aminotransferasas. Los pacientes con bilirrubina >1.5 × ULN también tuvieron una incidencia más alta de neutropenia febril y neutropenia de Grado 4.

En el Estudio 2, se produjo neutropenia grave (ANC <500/mm³) que duró más de una semana en 12% (26/222) de los pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma. Se produjo neutropenia febril en 0.9% de los pacientes tratados con HALAVEN y sepsis neutropénica mortal en 0.9% [ver Reacciones adversas (6.1)].

Monitorear el hemograma completo antes de cada dosis; aumentar la frecuencia del monitoreo de los pacientes que desarrollen citopenias de Grado 3 o 4. Suspender temporalmente la administración de HALAVEN y reducir las dosis posteriores en pacientes con neutropenia febril o neutropenia de Grado 4 que dure más de 7 días [ver Dosificación y administración (2.2)]. Los estudios clínicos de HALAVEN no incluyeron a pacientes con recuentos iniciales de neutrófilos por debajo de 1,500/mm³.

5.2 Neuropatía periférica

En el Estudio 1, se produjo neuropatía periférica de Grado 3 en 8% (40/503) de los pacientes y de Grado 4 en 0.4% (2/503) de los pacientes con cáncer de mama metastásico (Metastatic Breast Cancer, MBC). La neuropatía periférica fue la toxicidad más frecuente que ocasionó la discontinuación permanente de HALAVEN (5% de los pacientes; 24/503) en el Estudio 1. Se produjo neuropatía que duró más de un año en 5% (26/503) de los pacientes. Veintidós por ciento (109/503) de los pacientes desarrollaron neuropatía nueva o empeoramiento de esta que no se había recuperado en un plazo de seguimiento de una mediana de 269 días (rango de 25 a 662 días).

En el Estudio 2, se produjo neuropatía periférica de Grado 3 en 3.1% (7/223) de los pacientes tratados con HALAVEN. La neuropatía periférica ocasionó la discontinuación permanente de HALAVEN en 0.9% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neuropatía periférica de cualquier gravedad fue 5 meses (rango: 3.5 meses a 9 meses). Se produjo neuropatía que duró más de 60 días en 58% (38/65) de los pacientes. El sesenta y tres por ciento (41/65) no se había recuperado en un plazo de seguimiento de una mediana de 6.4 meses (rango: 27 días a 29 meses).

Monitorear cuidadosamente a los pacientes por signos de neuropatía periférica motora y sensorial. Retener la administración de HALAVEN en pacientes que presenten neuropatía periférica de Grado 3 o 4 hasta la resolución a Grado 2 o inferior [ver Dosificación y administración (2.2)].

5.3 Toxicidad embriofetal

Según los hallazgos de un estudio de reproducción con animales y su mecanismo de acción, HALAVEN puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados ni bien controlados de HALAVEN en embarazadas. En estudios de reproducción con animales, el mesilato de eribulina provocó toxicidad embriofetal cuando se administró a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis por debajo de la dosis humana recomendada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para un feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con HALAVEN y durante al menos 2 semanas después de la dosis final. Aconsejar a los hombres con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con HALAVEN y durante al menos 3.5 meses después de la dosis final [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)].

5.4 Prolongación del intervalo QT

En un estudio de electrocardiograma (ECG), abierto, no controlado, realizado en 26 pacientes, se observó prolongación del intervalo QT en el Día 8, independiente de la concentración de eribulina, sin que se observara prolongación del intervalo QT el Día 1. Se recomienda monitoreo del ECG si la terapia se inicia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, fármacos que, según se ha comprobado, prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de Clase Ia y III, y anomalías electrolíticas. Corregir la hipopotasemia o hipomagnesemia antes de iniciar la administración de HALAVEN y monitorear estos electrolitos periódicamente durante la terapia. Evitar HALAVEN en pacientes con síndrome de prolongación congénita del intervalo QT.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variantes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en otros ensayos clínicos y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Las siguientes reacciones adversas se analizan en detalle en otras secciones de la ficha técnica:

- Neutropenia [ver Advertencias y precauciones (5.1)]
- Neuropatía periférica [ver Advertencias y precauciones (5.2)]
- Prolongación del intervalo QT [ver Advertencias y precauciones (5.4)]

En ensayos clínicos, HALAVEN se ha administrado a 1963 pacientes, incluidos 467 pacientes expuestos a HALAVEN durante 6 meses o más. La mayoría de los 1963 pacientes eran mujeres (92%) con una mediana de edad de 55 años (rango: 17 a 85 años). La distribución racial y étnica fue de raza blanca (72%), de raza negra (4%), asiáticos (9%) y otros (3%).

Cáncer de mama metastásico

Las reacciones adversas más frecuentes (≥25%) informadas en pacientes que reciben HALAVEN fueron neutropenia, anemia, astenia/fatiga, alopecia, neuropatía periférica, náuseas y estreñimiento. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en pacientes que reciben HALAVEN fueron neutropenia febril (4%) y neutropenia (2%). La reacción adversa más frecuente que provocó la discontinuación permanente de HALAVEN fue la neuropatía periférica (5%).

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 se identificaron en 750 pacientes tratados en el Estudio 1 [ver Estudios clínicos (14.1)]. En el Estudio 1, los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir HALAVEN (1.4 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días) o un tratamiento de monoterapia elegido por su médico (grupo de control). Un total de 503 pacientes recibieron HALAVEN y 247 pacientes del grupo de control recibieron terapia que consistió en quimioterapia (total 97% [antraciclina 10%, capecitabina 18%, gemcitabina 19%, taxanos 15%, vinorelbina 25%, otras quimioterapias 10%]) u hormonoterapia (3%). La duración mediana de la exposición fue de 118 días para los pacientes que recibieron HALAVEN

y de 63 días para los pacientes que recibieron la terapia de control. En la Tabla 2 se informan las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes en cualquiera de los grupos.

Tabla 2: Reacciones adversas^a con una incidencia por paciente de al menos 10% en el Estudio 1

| Reacciones adversas | HALAVEN n = 503 | | Grupo de control n = 247 | |
|--|--------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| | Todos los grados | Grado ≥3 | Todos los grados | Grado ≥3 |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático^b | | | | |
| Neutropenia | 82% | 57% | 53% | 23% |
| Anemia | 58% | 2% | 55% | 4% |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Neuropatía periférica ^c | 35% | 8% | 16% | 2% |
| Dolor de cabeza | 19% | <1% | 12% | <1% |
| Trastornos generales | | | | |
| Astenia/fatiga | 54% | 10% | 40% | 11% |
| Pirexia | 21% | <1% | 13% | <1% |
| Inflamación de la mucosa | 9% | 1% | 10% | 2% |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 35% | 1% | 28% | 3% |
| Estreñimiento | 25% | 1% | 21% | 1% |
| Vómitos | 18% | 1% | 18% | 1% |
| Diarrea | 18% | 0 | 18% | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Artralgia/mialgia | 22% | <1% | 12% | 1% |
| Dolor de espalda | 16% | 1% | 7% | 2% |
| Dolor de huesos | 12% | 2% | 9% | 2% |
| Dolor en extremidad | 11% | 1% | 10% | 1% |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | |
| Pérdida de peso | 21% | 1% | 14% | <1% |
| Anorexia | 20% | 1% | 13% | 1% |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Disnea | 16% | 4% | 13% | 4% |
| Tos | 14% | 0 | 9% | 0 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Alopecia | 45% | NC ^d | 10% | NC ^d |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto urinario | 10% | 1% | 5% | 0 |

^a Las reacciones adversas se clasificaron según la versión 4.0 de los Criterios para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer.

^b En función de datos de laboratorio.

^c Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía periférica motora, polineuropatía, neuropatía periférica sensorial y parestesia.

^d No corresponde (el sistema de clasificación en grados no especifica Grado >2 para la alopecia).

Citopenias: Se produjo neutropenia de Grado 3 en 28% (143/503) de los pacientes que recibieron HALAVEN en el Estudio 1, y 29% (144/503) de los pacientes presentaron neutropenia de Grado 4. Se produjo neutropenia febril en 5% (23/503) de los pacientes; dos pacientes (0.4%) murieron a raíz de complicaciones de la neutropenia febril. Fue necesario reducir la dosis debido a la neutropenia en el 12% (62/503) de los pacientes y fue necesario discontinuar permanentemente la administración en <1% de los pacientes. La media de tiempo hasta el nadir fue de 13 días y la media de tiempo hasta la recuperación de la neutropenia grave (<500/mm³) fue de 8 días. Se produjo trombocitopenia de Grado 3 o superior en 1% (7/503) de los pacientes. Se utilizó factor estimulante de las colonias de granulocitos (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) o factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) en 19% de los pacientes que recibieron HALAVEN.

Neuropatía periférica: En el Estudio 1, 17% de los pacientes inscritos tuvieron neuropatía periférica de Grado 1 y 3% de los pacientes tuvieron neuropatía periférica de Grado 2 al inicio. Fue necesario reducir la dosis debido a neuropatía periférica en 3% (14/503) de los pacientes que recibieron HALAVEN. Cuatro por ciento (20/503) de los pacientes presentaron neuropatía periférica motora de algún grado y 2% (8/503) de los pacientes presentaron neuropatía periférica motora de Grado 3.

Anomalías en las pruebas de la función hepática: Entre los pacientes con niveles de ALT de Grado 0 o 1 al inicio, 18% de los pacientes tratados con HALAVEN presentaron aumento de la ALT de Grado 2 o superior. Un paciente tratado con HALAVEN sin metástasis hepáticas documentadas tuvo aumentos concomitantes de la bilirrubina y la ALT de Grado 2; estas anomalías se resolvieron y no volvieron a producirse con la reexposición a HALAVEN.

Reacciones adversas menos frecuentes: Las siguientes reacciones adversas adicionales se informaron en ≥5% a <10% del grupo tratado con HALAVEN:

- **Trastornos oculares:** aumento de la secreción lagrimal
- **Trastornos gastrointestinales:** dispepsia, dolor abdominal, estomatitis, sequedad bucal
- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** edema periférico
- **Infecciones e infestaciones:** infección de las vías respiratorias altas
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipopotasemia
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** espasmos musculares, debilidad muscular
- **Trastornos del sistema nervioso:** disgeusia, mareos
- **Trastornos psiquiátricos:** insomnio, depresión
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción

Liposarcoma

La seguridad de HALAVEN se evaluó en el Estudio 2, un ensayo de etiqueta abierta, aleatorizado, multicéntrico y controlado con tratamiento activo, en el cual se aleatorizó a los pacientes (1:1) para recibir o bien HALAVEN 1.4 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días o dacarbazina a dosis de 850 mg/m² (20%), 1000 mg/m² (64%) o 1200 mg/m² (16%) cada 3 semanas. Un total de 223 pacientes recibieron HALAVEN y 221 pacientes recibieron dacarbazina. A los pacientes se les exigió haber recibido como mínimo dos regímenes de quimioterapia sistémica previos. En el ensayo se excluyó a los pacientes con neuropatía periférica preexistente de Grado ≥3, metástasis conocida del sistema nervioso central, bilirrubina en suero aumentada o enfermedad hepática crónica significativa, antecedentes de infarto de miocardio en los 6 meses previos, antecedentes de insuficiencia cardíaca de Clase II o IV de la New York Heart Association o arritmia cardíaca que requiera tratamiento. La mediana de la edad de la población de seguridad del Estudio 2 fue de 56 años (rango: 24 a 83 años); 67% mujeres; 73% de raza blanca, 3% de raza negra o afroamericana, 8% de raza asiática/isleños del Pacífico y 15% desconocida; 99% recibió un régimen previo con antraciclina y 99% recibió ≥2 regímenes previos. La mediana de la duración de la exposición fue 2.3 meses (rango: 21 días a 26 meses) para los pacientes que recibían HALAVEN [ver Estudios clínicos (14.2)].

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) informadas en pacientes que recibían HALAVEN fueron fatiga, náuseas, alopecia, estreñimiento, neuropatía periférica, dolor abdominal y piroxia. Las anomalías de laboratorio más frecuentes ($\geq 5\%$) de Grado 3-4 informadas en pacientes que recibían HALAVEN fueron neutropenia, hipopotasemia e hipocalcemia. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en pacientes que recibían HALAVEN fueron neutropenia (4.9%) y piroxia (4.5%). La discontinuación permanente de HALAVEN debido a las reacciones adversas se produjo en el 8% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron como resultado la discontinuación permanente de HALAVEN fueron fatiga y trombocitopenia (0.9% cada una). El veintiséis por ciento de los pacientes requirió al menos una reducción de la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una reducción de la dosis fueron neutropenia (18%) y neuropatía periférica (4.0%). En la Tabla 3 se resume la incidencia de reacciones adversas que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el grupo tratado con HALAVEN en el Estudio 2.

Tabla 3: Reacciones adversas^a que se produjeron en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes tratados en el grupo de HALAVEN y con una mayor incidencia que en el grupo de dacarbazina (diferencia entre grupos de $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para los grados 3 y 4) (Estudio 2)^b

| Reacción adversa | HALAVEN n = 223 | | Dacarbazina n = 221 | |
|--|--------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | Todos los grados | Grados 3-4 | Todos los grados | Grados 3-4 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Neuropatía periférica ^c | 29% | 3.1% | 8% | 0.5% |
| Dolor de cabeza | 18% | 0% | 10% | 0% |
| Trastornos generales | | | | |
| Piroxia | 28% | 0.9% | 14% | 0.5% |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Estreñimiento | 32% | 0.9% | 26% | 0.5% |
| Dolor abdominal ^d | 29% | 1.8% | 23% | 4.1% |
| Estomatitis | 14% | 0.9% | 5% | 0.5% |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Alopecia | 35% | NC ^e | 2.7% | NC ^e |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto urinario | 11% | 2.2% | 5% | 0.5% |

^aLas reacciones adversas se clasificaron según la versión 4.03 de los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE v4.03).

^bSe excluyeron los datos de seguridad de un centro del estudio en el que se inscribieron seis pacientes.

^cIncluye neuropatía periférica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía periférica motora, polineuropatía, neuropatía periférica sensorial y parestesia.

^dIncluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, molestias abdominales.

^eNo corresponde (el sistema de clasificación en grados no especifica Grado >2 para la alopecia).

Otras reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con HALAVEN fueron:

- **Trastornos gastrointestinales:** náuseas (41%); vómitos (19%), diarrea (17%)
- **Trastornos generales:** astenia/fatiga (62%); edema periférico (12%)
- **Trastornos del metabolismo y la nutrición:** disminución del apetito (19%)
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia/mialgia (16%); dolor de espalda (16%)
- **Trastornos respiratorios:** tos (18%)

Reacciones adversas menos frecuentes: Las siguientes reacciones adversas adicionales importantes desde el punto de vista clínico se informaron en $\geq 5\%$ a $<10\%$ del grupo tratado con HALAVEN:

- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** trombocitopenia
- **Trastornos oculares:** aumento de la secreción lagrimal
- **Trastornos gastrointestinales:** dispepsia
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hiperglucemia
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** espasmos musculares, dolor musculoesquelético
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos, disgeusia
- **Trastornos psiquiátricos:** insomnio, ansiedad
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** dolor orofaríngeo
- **Trastornos vasculares:** hipotensión

Tabla 4: Anomalías de laboratorio que se produjeron en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes tratados en el grupo de HALAVEN y con una mayor incidencia que en el grupo de dacarbazina (diferencia entre grupos de $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para los grados 3 y 4)^a (Estudio 2)^b

| Anormalidad de laboratorio | Halaven | | Dacarbazina | |
|--|------------------|------------|------------------|------------|
| | Todos los grados | Grados 3-4 | Todos los grados | Grados 3-4 |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 70% | 4.1% | 52% | 6% |
| Neutropenia | 63% | 32% | 30% | 8.9% |
| Química | | | | |
| Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) | 43% | 2.3% | 28% | 2.3% |
| Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) | 36% | 0.9% | 16% | 0.5% |
| Hipopotasemia | 30% | 5.4% | 14% | 2.8% |
| Hipocalcemia | 28% | 5% | 18% | 1.4% |
| Hipofosfatemia | 20% | 3.2% | 11% | 1.4% |

^aLa incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición inicial y, como mínimo, una medición dentro del estudio y, como mínimo, un incremento de 1 grado desde el inicio. Grupo de Halaven (rango 221-222) y grupo de dacarbazina (rango 214-215)

^bLos resultados de laboratorio se clasificaron según los NCI CTCAE v4.03.

6.2 Experiencia de poscomercialización

Las siguientes reacciones farmacológicas adversas se han identificado durante el período posterior a la aprobación de HALAVEN. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** linfopenia
- **Trastornos gastrointestinales:** pancreatitis
- **Trastornos hepatobiliares:** hepatotoxicidad
- **Trastornos del sistema inmunitario:** hipersensibilidad al fármaco
- **Infecciones e infestaciones:** neumonía, sepsis/sepsis neutropénica
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipomagnesemia, deshidratación
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** neumo patía intersticial
- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** prurito, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos en HALAVEN

No se prevén interacciones farmacológicas con los inhibidores del CYP3A4, inductores del CYP3A4 ni con los inhibidores de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp). No se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo [area under the curve, AUC]) en pacientes con tumores sólidos avanzados cuando HALAVEN se administró con o sin ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor de la P-gp) y cuando HALAVEN se administró con o sin rifampicina (un inductor del CYP3A4) [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

7.2 Efectos de HALAVEN en otros fármacos

La eribulina no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ni CYP3A4; tampoco induce las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A4 en las concentraciones clínicas pertinentes. No se prevé que la eribulina modifique las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estas enzimas [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Según los hallazgos de un estudio de reproducción con animales y su mecanismo de acción, HALAVEN puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver *Farmacología clínica* (12.1)]. No hay datos disponibles sobre el uso de HALAVEN durante el embarazo. En estudios de reproducción con animales, el mesilato de eribulina provocó toxicidad embriofetal cuando se administró a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis por debajo de la dosis humana recomendada [ver *Datos*]. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para un feto. Los riesgos de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas se desconocen. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal, ratas preñadas recibieron una infusión intravenosa de mesilato de eribulina durante la organogénesis (días 8, 10 y 12 de la gestación) en dosis de aproximadamente 0.04, 0.13, 0.43 y 0.64 veces la dosis recomendada para los seres humanos, en función del área superficial del cuerpo. Se observó un aumento de los abortos y graves malformaciones externas o de los tejidos blandos, incluida la falta de maxilar inferior y lengua, o de estómago y bazo, con dosis 0.64 veces la dosis recomendada para los seres humanos de 1.4 mg/m² en función del área superficial del cuerpo. También se informaron aumento de muerte/reabsorción embriofetal, peso fetal reducido y anomalías óseas menores congruentes con retraso del desarrollo en dosis iguales o superiores a una dosis materno tóxica de aproximadamente 0.43 veces la dosis recomendada para seres humanos.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información con respecto a la presencia de mesilato de eribulina o de sus metabolitos en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. No se realizaron estudios sobre lactancia, incluida la falta de maxilar inferior y lengua, o de estómago y bazo, con dosis 0.64 veces la dosis recomendada para los seres humanos de 1.4 mg/m² en función del área superficial del cuerpo. También se informaron aumento de muerte/reabsorción embriofetal, peso fetal reducido y anomalías óseas menores congruentes con retraso del desarrollo en dosis iguales o superiores a una dosis materno tóxica de aproximadamente 0.43 veces la dosis recomendada para seres humanos.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

Según los hallazgos de un estudio de reproducción con animales y su mecanismo de acción, HALAVEN puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.1)]. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con HALAVEN y durante al menos 2 semanas después de la dosis final.

Hombres

En función de su mecanismo de acción, aconsejar a los hombres con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con HALAVEN y durante al menos 3.5 meses después de la dosis final.

Infertilidad

Hombres

Según datos en animales, HALAVEN puede provocar daño a los tejidos reproductores masculinos lo cual puede dar lugar a un deterioro de la fertilidad de duración desconocida [ver *Toxicología no clínica* (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de HALAVEN en pacientes pediátricos menores de 18 años.

8.5 Uso geriátrico

En el Estudio 1 no se incluyeron cantidades suficientes de sujetos con cáncer de mama metastásico de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de forma diferente de los sujetos más jóvenes. De los 827 sujetos que recibieron la dosis y el esquema recomendados de HALAVEN en estudios clínicos con cáncer de mama avanzado, 15% (121/827) tenían 65 años o más y 2% (17/827) de los pacientes tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en términos de seguridad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

En los estudios clínicos de HALAVEN, en el Estudio 2 no se incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de forma diferente de los sujetos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

La administración de HALAVEN en una dosis de 1.1 mg/m² a pacientes con insuficiencia hepática leve y de 0.7 mg/m² a pacientes con insuficiencia hepática moderada causó una exposición similar a la eribulina que una dosis de 1.4 mg/m² a pacientes con función hepática normal. Por consiguiente, se recomienda una dosis inicial más baja, de 1.1 mg/m², para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y de 0.7 mg/m² para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

HALAVEN no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) [ver Dosificación y administración (2.1), Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia renal

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (CrCl 15-49 ml/min), reducir la dosis inicial a 1.1 mg/m² [ver Dosificación y administración (2.1), Farmacología clínica (12.3)].

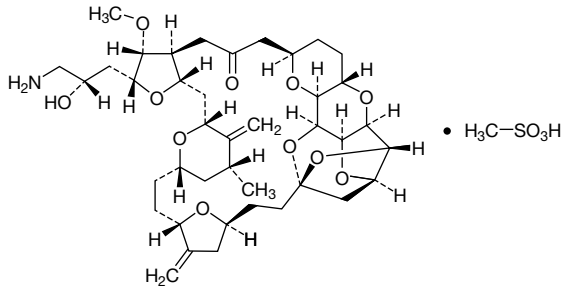
10 SOBREDOSIS

Se ha informado sobredosis con HALAVEN en aproximadamente 4 veces la dosis recomendada, que causó neutropenia de Grado 3 de una duración de siete días y una reacción de hipersensibilidad de Grado 3 que duró un día.

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de HALAVEN.

11 DESCRIPCIÓN

HALAVEN contiene mesilato de eribulina, un inhibidor de la dinámica de microtúbulos. El mesilato de eribulina es un análogo sintético de la halicondrina B, un producto aislado de la esponja marina *Halichondria okadae*. El nombre químico del mesilato de eribulina es 11,15,18,21,24,28-triisopropil-7,9-etano-12,15-metano-9H,15H-furo[3,2-*h*]furo[2',3':5,6]pirano[4,3-*b*][1,4]dioxaciclopentacosin-5(4H)-uno, 2-[(2S)-3-amino-2-hidroxipropil]hexacosahidro-3-metoxi-26-metil-20,27-bis(metileno)-, (2*R*,3*R*,3*a*S,7*R*,8*a*S,9*S*,10*a*R,11*S*,12*R*,13*a*R,13*b*S,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29*a*S)-, metanosulfonato (sal). Tiene un peso molecular de 826.0 (729.9 por base libre). La fórmula empírica es C₄₀H₅₈NO₁₁•CH₃O₃S. El mesilato de eribulina tiene la siguiente fórmula estructural:



HALAVEN es una solución estéril transparente e incolora para administración intravenosa. Cada vial contiene 1 mg de mesilato de eribulina como 0.5 mg/ml de solución en etanol:agua (5:95).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. La eribulina ejerce sus efectos mediante un mecanismo antimitótico basado en la tubulina que culmina en el bloqueo del ciclo celular de G₂/M, alteración de los husos mitóticos y, en última instancia, muerte celular apoptótica después del bloqueo mitótico prolongado.

Además, el tratamiento con eribulina de células de cáncer de mama humano provocó cambios en la morfología y la expresión génica, y reducción de la migración y la capacidad invasiva *in vitro*. En modelos de xenoinjertos de ratón de cáncer de mama humano, el tratamiento con eribulina se asoció con un aumento de la perfusión vascular y la permeabilidad de los núcleos tumorales, lo que dio como resultado una reducción de la hipoxia tumoral y cambios en la expresión de los genes en especímenes del tumor asociados con un cambio de fenotipo.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de HALAVEN en el intervalo QT corregido (QTc) en un ensayo dedicado al QT, abierto, no controlado, multicéntrico, de un único grupo. Un total de 26 pacientes con tumores sólidos recibieron 1.4 mg/m² de HALAVEN los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. Se informó una prolongación demorada del QTc el Día 8, sin que se observara prolongación el Día 1. La media máxima del cambio en el intervalo QT corregido a través de la fórmula de Fridericia (QTcF) respecto del inicio (intervalo de confianza superior del 95%) fue de 11.4 (19.5) ms.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética (farmacocinética, PK) de la eribulina es lineal, con una media de semivida de eliminación de aproximadamente 40 horas, una media de volumen de distribución de 43 l/m² a 114 l/m² y una media de depuración de 1.16 l/h/m² a 2.42 l/h/m² en la dosificación de 0.25 mg/m² a 4.0 mg/m². La unión a proteínas plasmáticas humanas de la eribulina en concentraciones de 100 ng/ml a 1,000 ng/ml oscila entre 49% y 65%. La exposición a la eribulina después de dosis múltiples es comparable a la que sigue a una dosis única. No se observa acumulación de eribulina con la administración semanal.

Eliminación

Metabolismo

La eribulina sin modificaciones fue la principal especie circulante en el plasma después de la administración de ¹⁴C-eribulina a los pacientes. Las concentraciones de metabolitos representaron <0.6% del compuesto original, lo cual confirma que no hay metabolitos humanos importantes de la eribulina. El citocromo P450 3A4 (CYP3A4) metaboliza de forma insignificante la eribulina *in vitro*.

Eliminación

La eribulina se elimina sin modificaciones principalmente a través de las heces. Después de la administración de ¹⁴C-eribulina a los pacientes, aproximadamente un 82% de la dosis se eliminó a través de las heces y un 9% en la orina. La eribulina intacta representó aproximadamente un 88% y 91% de la eribulina total en las heces y la orina, respectivamente.

Poblaciones específicas

Edad, sexo y raza/origen étnico: En función de un análisis de farmacocinética demográfica con datos recopilados de 340 pacientes, el sexo, la raza y la edad no tienen un efecto clínicamente significativo en la exposición de la eribulina.

Deterioro hepático

En un estudio que evaluó el efecto de la insuficiencia hepática en la PK de la eribulina, las exposiciones a la eribulina aumentaron hasta 1.8 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n = 7) y hasta 2.5 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B; n = 5) en comparación con los pacientes con función hepática normal (n = 6). La administración de HALAVEN en una dosis de 1.1 mg/m² a pacientes con insuficiencia hepática leve y de 0.7 mg/m² a pacientes con insuficiencia hepática moderada causó una exposición similar a la eribulina a una dosis de 1.4 mg/m² a pacientes con función hepática normal [ver Dosificación y administración (2.1), Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Insuficiencia renal

En un estudio que evalúa el efecto de la insuficiencia renal en la PK de la eribulina, los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-49 ml/min; n = 7) y grave (CrCl 15-29 ml/min; n = 6) tuvieron exposiciones normalizadas de acuerdo con la dosis de eribulina 1.5 veces más altas que las de los pacientes con función renal normal (CrCl ≥80 ml/min; n = 6). No hubo cambios clínicamente significativos en los pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl 50-79 ml/min; n = 27) [ver Dosificación y administración (2.1), Uso en poblaciones específicas (8.7)].

Estudios de interacción farmacológica

Efecto de los inductores e inhibidores potentes de CYP3A4 en la eribulina: Se estudió el efecto de un inhibidor potente del CYP3A4 y de un inhibidor de la P-gp, ketoconazol, en la PK de la eribulina en un ensayo cruzado de 12 pacientes con tumores sólidos avanzados. No se observó ninguna interacción de PK clínicamente pertinente cuando HALAVEN se administró con o sin ketoconazol (cociente de la media geométrica del AUC: 0.97; intervalo de confianza (confidence interval, CI) del 90%: 0.83, 1.12).

Se estudió el efecto de un inductor del CYP3A4, la rifampicina, en la PK de la eribulina en un ensayo cruzado de 14 pacientes con tumores sólidos avanzados. No se observó ninguna interacción de PK clínicamente pertinente cuando HALAVEN se administró con o sin rifampicina (cociente de la media geométrica del AUC: 1.10; CI del 90%: 0.91, 1.34).

Efecto de la eribulina en los sustratos de CYP: La eribulina no muestra potencial de inducción por CYP1A, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A en hepatocitos humanos primarios. La eribulina inhibe la actividad del CYP3A4 en microsomas hepáticos humanos, pero es improbable que la eribulina aumente sustancialmente los niveles plasmáticos de los sustratos del CYP3A4. No se detectó inhibición significativa de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1 con concentraciones de eribulina de hasta 5 μM en mezcla de microsomas hepáticos humanos. Estudios de interacciones farmacológicas *in vitro* indican que la eribulina no inhibe fármacos que son sustratos de estas enzimas y es improbable que la eribulina afecte los niveles plasmáticos de fármacos que son sustratos de las enzimas CYP.

Efecto de los transportadores en la eribulina: Datos *in vitro* sugieren que la eribulina en concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico es un sustrato de P-gp, pero no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), las proteínas de resistencia multifármaco (MRP2, MRP4), la bomba de extrusión de sales biliares (bile salt extrusion pump, BSEP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (organic-anion-transporting polypeptide, OATP) (OATP1B1, OATP1B3), los transportadores de aniones orgánicos (OAT1, OAT3), los transportadores de cationes orgánicos (OCT1, OCT2) o la proteína 1 de extrusión de multifármacos y toxinas (multidrug and toxin extrusion 1, MATE1).

Efecto de la eribulina en los transportadores: Datos *in vitro* sugieren que la eribulina en concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico puede inhibir a P-gp, pero no inhibe a BCRP, OATP1B1, OCT1, OAT1, OAT3 ni a MATE1.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con el mesilato de eribulina. El mesilato de eribulina no fue mutágeno en ensayos *in vitro* de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames). El mesilato de eribulina fue positivo en ensayos de mutagénesis en linfoma de ratón y fue clastógeno en un ensayo de micronúcleo de médula ósea de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios de fertilidad con mesilato de eribulina en seres humanos o animales; sin embargo, los hallazgos no clínicos en estudios de toxicología de dosis repetidas realizados en perros y ratas indican que la fecundidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con el mesilato de eribulina. Las ratas exhibieron toxicidad testicular (hipocelularidad del epitelio seminífero con hipospermia/aspermia) después de la administración de mesilato de eribulina a 0.43 veces la dosis recomendada para seres humanos o más (en función del área superficial corporal) administrada una vez a la semana durante 3 semanas, o a 0.21 veces la dosis recomendada para seres humanos o más (en función del área superficial corporal) administrada una vez a la semana durante 3 de 5 semanas, repetida por 6 ciclos. También se observó toxicidad testicular en perros a los que se administró la dosis recomendada para seres humanos multiplicada por 0.64 (en función del área superficial corporal) semanalmente durante 3 de 5 semanas, repetida por 6 ciclos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer de mama metastásico

El Estudio 1 fue un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico, de 762 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron al menos dos regímenes de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica y presentaron evolución de la enfermedad en un plazo de 6 meses de su último régimen de quimioterapia. Los pacientes debían recibir quimioterapia previa a base de antraciclinas y taxanos para la enfermedad metastásica o adyuvante. Se aleatorizó a los pacientes (2:1) para recibir HALAVEN (n = 508) o una monoterapia elegida antes de la aleatorización (grupo de control, n = 254). La aleatorización se estratificó por región geográfica, estado de receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)/*neu* y exposición previa a la capecitabina. HALAVEN se administró a una dosis de 1.4 mg/m² los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. Los pacientes tratados con HALAVEN recibieron una mediana de 5 ciclos (rango: 1 a 23 ciclos) de terapia. La terapia del grupo de control consistió en 97% de quimioterapia (26% de vinorelbina, 18% de gemcitabina, 18% de capecitabina, 16% de taxano y 9% de antraciclina, 10% de otras quimioterapias) y en 3% de hormonoterapia. El principal criterio de valoración de eficacia fue la supervivencia general. Las características demográficas e iniciales de los pacientes fueron comparables entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 55 (rango: 27 a 85 años) y el 92% eran de raza blanca. Sesenta y cuatro por ciento de los pacientes se inscribieron en América del Norte/Europa Occidental/Australia, 25% en Europa Oriental/Rusia y 11% en América Latina/Sudáfrica. Noventa y uno por ciento de los pacientes tuvieron un estado general inicial según el ECOG de 0 o 1. Las características de pronóstico tumoral, incluidos el estado de los receptores estrogénicos (positivo: 67%, negativo: 28%), el estado de los receptores de progesterona (positivo: 49%, negativo: 39%), el estado de los receptores de HER2/*neu* (positivo: 16%, negativo: 74%), el estado triple negativo (receptor de estrógeno negativo [negative estrogen receptor, ER-], receptor de progesterona negativo [negative progesterone receptor, PR-], HER2/*neu*-: 19%), la presencia de enfermedad visceral (82%, incluidos 60% hepática y 38% pulmonar) y la enfermedad ósea (61%), así como la cantidad de lugares de metástasis (más de dos: 50%), también fueron similares en los grupos de HALAVEN y de control. Los pacientes recibieron una mediana de cuatro regímenes de quimioterapia previos en ambos grupos.

En el Estudio 1, se observó una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia general en pacientes aleatorizados al grupo de HALAVEN en comparación con el grupo de control (ver la Tabla 5). Un análisis de la supervivencia actualizado y no planificado, realizado cuando se había observado un 77% de los eventos (ver la Figura 1), fue congruente con el análisis principal. En los pacientes aleatorizados a HALAVEN, la tasa de respuesta objetiva según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) fue del 11% (CI del 95%: 8.6%, 14.3%) y la mediana de la duración de la respuesta fue de 4.2 meses (CI del 95%: 3.8, 5.0 meses).

Tabla 5: Comparación de la supervivencia general en el grupo de HALAVEN y en el grupo de control - Estudio 1

| Supervivencia general | HALAVEN (n = 508) | Grupo de control (n = 254) |
|---|-------------------|----------------------------|
| Análisis de supervivencia principal | | |
| Cantidad de muertes | 274 | 148 |
| Mediana, en meses (CI del 95%) | 13.1 (11.8, 14.3) | 10.6 (9.3, 12.5) |
| Cociente de riesgos (CI del 95%) ^a | 0.81 (0.66, 0.99) | |
| Valor de p ^b | 0.041 | |

Análisis de supervivencia actualizado

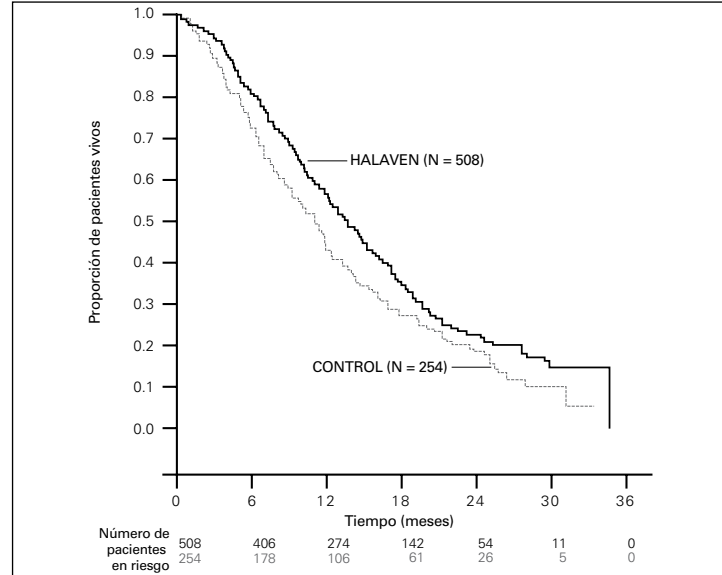
| | | |
|--------------------------------|-------------------|------------------|
| Cantidad de muertes | 386 | 203 |
| Mediana, en meses (CI del 95%) | 13.2 (12.1, 14.4) | 10.6 (9.2, 12.0) |

CI = intervalo de confianza

^a En función del modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado por región geográfica, estado de HER2 y terapia previa con capecitabina.

^b En función de una prueba de rango logarítmico estratificada por región geográfica, estado de HER2 y terapia previa con capecitabina.

Figura 1: Análisis actualizado de supervivencia general para el Estudio 1



14.2 Liposarcoma

La eficacia y seguridad de HALAVEN se evaluaron en el Estudio 2, un ensayo de etiqueta abierta, aleatorizado (1:1), multicéntrico y controlado con tratamiento activo. Los pacientes elegibles debían tener liposarcoma o leiomiomasarcoma no extirpable, localmente avanzado o metastásico, como mínimo dos quimioterapias sistémicas previas (una de las cuales debía haber incluido una antraciclina) y evolución de la enfermedad dentro de los 6 meses del régimen de quimioterapia más reciente. A los pacientes se los aleatorizó para recibir HALAVEN 1.4 mg/m² administrado por vía intravenosa los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días o dacarbazina a una dosis de 850 mg/m², 1000 mg/m² o 1200 mg/m² administrada por vía intravenosa cada 21 días (la dosis de dacarbazina fue seleccionada por el investigador antes de la aleatorización). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad no aceptable. La aleatorización se estratificó por histología (liposarcoma o leiomiomasarcoma), número de terapias anteriores (2 vs. >2) y región geográfica (EE. UU. y Canadá vs. Europa Occidental, Australia e Israel vs. Europa Oriental, América Latina y Asia). El principal criterio de valoración de eficacia fue la supervivencia general (overall survival, OS). Otros indicadores de eficacia adicionales fueron la supervivencia sin progresión (progression-free survival, PFS) y la tasa de respuesta objetiva (objective response rate, ORR) confirmada según lo evaluado por el investigador de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos (RECIST v1.1). A los pacientes en el grupo de la dacarbazina no se les ofreció HALAVEN en el momento de la evolución de la enfermedad.

Se aleatorizó a un total de 446 pacientes, 225 al grupo de HALAVEN y 221 al grupo de dacarbazina. La mediana de la edad fue de 56 años (rango: 24 a 83); 33% eran hombres; 73% de raza blanca; 44% tenían un estado general (performance status, PS) de ECOG 0 y 53% tenían un PS de ECOG 1; 68% tenía leiomiomasarcoma y 32% tenía liposarcoma; 39% se inscribieron en EE. UU. y Canadá (Región 1) y 46% en Europa Occidental, Australia e Israel (Región 2), y 47% recibieron más de dos quimioterapias sistémicas previas. Las quimioterapias sistémicas previas más frecuentes (>40%) fueron doxorubicina (90%), ifosfamida (62%), gemcitabina (59%), trabectedina (50%) y docetaxel (48%).

De los 143 pacientes con liposarcoma, la mediana de la edad fue de 55 años (rango: 32 a 83); 62% eran hombres, 72% de raza blanca; 41% tenían un PS de ECOG 0 y 53% tenían un PS de ECOG 1; 35% se inscribieron en la Región 1 y 51% se inscribieron en la Región 2, y el 44% recibió más de dos quimioterapias sistémicas previas. La distribución de subtipos de liposarcoma, en función de la evaluación histológica local, fue 45% desdiferenciados, 37% mixoides/células redondas y 18% pleomórficos.

El Estudio 2 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS en pacientes aleatorizados a HALAVEN en comparación con la dacarbazina (ver Tabla 6). No hubo una diferencia significativa en la supervivencia sin progresión en la población general. Los efectos del tratamiento con HALAVEN se limitaron a los pacientes con liposarcoma en función de análisis de subgrupos exploratorios y planificados de antemano de la OS y la PFS (ver Tablas 6 y 7 y Figura 2). No hubo evidencia de eficacia de HALAVEN en pacientes con leiomiomasarcoma metastásico o avanzado en el Estudio 2 (ver Tabla 7).

Tabla 6: Resultados de eficacia para el estrato de liposarcoma y todos los pacientes* en el Estudio 2^a

| | Liposarcoma Estrato | | Todos los pacientes* | |
|--|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | Halaven (n = 71) | Dacarbazina (n = 72) | Halaven (n = 225) | Dacarbazina (n = 221) |
| Supervivencia general | | | | |
| Muertes, n (%) | 52 (73) | 63 (88) | 173 (77) | 179 (81) |
| Mediana, en meses (CI del 95%) | 15.6 (10.2, 18.6) | 8.4 (5.2, 10.1) | 13.5 (11.1, 16.5) | 11.3 (9.5, 12.6) |
| Cociente de riesgos (HR) (CI del 95%) | 0.51 (0.35, 0.75) | | 0.75 (0.61, 0.94) | |
| Valor p de rango logarítmico estratificado | N/C [†] | | 0.011 | |

Supervivencia sin progresión

| | | | | |
|--------------------------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| Eventos, n (%) | 57 (80) | 59 (82) | 194 (86) | 185 (84) |
| Evolución de la enfermedad | 53 | 52 | 180 | 170 |
| Muerte | 4 | 7 | 14 | 15 |
| Mediana, en meses (CI del 95%) | 2.9 (2.6, 4.8) | 1.7 (1.4, 2.6) | 2.6 (2.0, 2.8) | 2.6 (1.7, 2.7) |
| HR (CI del 95%) | 0.52 (0.35, 0.78) | | 0.86 (0.69, 1.06) | |

Tasa de respuesta objetiva

| | | | | |
|---|--------------|------------|----------------|----------------|
| Tasa de respuesta objetiva (%) (CI del 95%) | 1.4 (0, 7.6) | 0 (0, 4.2) | 4.0 (1.8, 7.5) | 5.0 (2.5, 8.7) |
|---|--------------|------------|----------------|----------------|

^a Se excluyeron los datos de eficacia de un centro del estudio en el que se inscribieron seis pacientes.

* Todos los pacientes = liposarcoma y leiomiomasarcoma.

[†] N/C = no corresponde.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia general en el estrato de liposarcoma en el Estudio 2

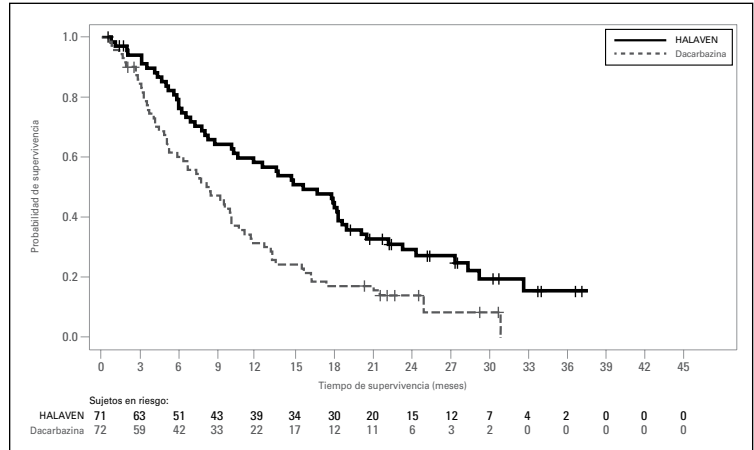


Tabla 7: Resultados de eficacia para el estrato de leiomiomasarcoma en el Estudio 2^a

| | Estrato de leiomiomasarcoma | |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| | Halaven (n = 154) | Dacarbazina (n = 149) |
| Supervivencia general | | |
| Muertes, n (%) | 121 (79) | 116 (78) |
| Mediana, en meses (CI del 95%) | 12.8 (10.3, 14.8) | 12.3 (11.0, 15.1) |
| HR (CI del 95%) | 0.90 (0.69, 1.18) | |
| Supervivencia sin progresión | | |
| Eventos, n (%) | 137 (89) | 126 (85) |
| Evolución de la enfermedad | 127 | 118 |
| Muerte | 10 | 8 |
| Mediana, en meses (CI del 95%) | 2.2 (1.5, 2.7) | 2.6 (2.2, 2.9) |
| HR (CI del 95%) | 1.05 (0.81, 1.35) | |
| Tasa de respuesta objetiva (%) (CI del 95%) | 5.2 (2.3, 10) | 7.4 (3.7, 12.8) |

^a Se excluyeron los datos de eficacia de un centro del estudio en el que se inscribieron seis pacientes.

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

NDC 62856-389-01

Inyección: 1 mg/2 ml, en un vial de uso único. Un vial por caja de cartón.

Almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten desviaciones a 15° – 30 °C (59° – 86 °F). No congelar.

Almacenar los viales en sus cajas de cartón originales.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconsejar a los pacientes que lean el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Información del paciente).

Neutropenia

Asesorar a los pacientes con respecto a que deben comunicarse con su proveedor de atención médica en caso de fiebre de 100.5 °F o superior, u otros signos o síntomas de infección como escalofríos, tos, ardor o dolor al orinar [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Neuropatía periférica

Aconsejar a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica si presentan casos nuevos o que empeoran de entumecimiento, hormigueo y dolor en las extremidades [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

Toxicidad embriofetal

- Advertir a las mujeres con potencial reproductivo sobre el posible riesgo para un feto y que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o presunto [ver Advertencias y precauciones (5.3), *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].
- Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con HALAVEN y durante al menos 2 semanas después de la dosis final [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].
- Aconsejar a los hombres con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con HALAVEN y durante al menos 3.5 meses después de la dosis final [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con HALAVEN y por 2 semanas después de la dosis final [ver *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Distribuido por:
Eisai Inc.
Woodcliff Lake, NJ 07677

HALAVEN® es una marca comercial registrada utilizada por Eisai Inc. con licencia de Eisai R&D Management Co., Ltd.

© 2017 Eisai Inc. Todos los derechos reservados. HALA-US2724
Impreso en EE. UU./Diciembre de 2017



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE sobre la inyección HALAVEN® (HAL-ih-ven) (mesilato de eribulina), para uso intravenoso

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre HALAVEN? HALAVEN puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia).** Esto puede dar lugar a infecciones graves que podrían causar la muerte. Su proveedor de atención médica le controlará los recuentos de células sanguíneas antes de que reciba cada dosis de HALAVEN y durante el tratamiento. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta cualquiera de estos síntomas de infección:
 - fiebre (temperatura superior a 100.5 °F)
 - escalofríos
 - tos
 - ardor o dolor al orinar
- **Entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o los pies (neuropatía periférica).** La neuropatía periférica es frecuente con HALAVEN y a veces puede ser grave. Informe a su proveedor de atención médica si tiene síntomas nuevos o que empeoran de neuropatía periférica.
- Su proveedor de atención médica puede retrasar, reducir su dosis, o interrumpir el tratamiento con HALAVEN si usted presenta efectos secundarios.

Vea “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HALAVEN?” para más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es HALAVEN?

HALAVEN es un medicamento de venta con receta médica que se usa para tratar a personas con:

- Cáncer de mama
 - que se ha diseminado a otras partes del cuerpo **y**;
 - que ya han recibido ciertos tipos de medicamentos antineoplásicos después de que el cáncer se diseminó.
- Liposarcoma
 - que no se puede tratar con cirugía o que se ha diseminado a otras partes del cuerpo **y**;
 - que han recibido tratamiento con un tipo determinado de medicamento antineoplásico.

No se sabe si HALAVEN es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

Antes de recibir HALAVEN, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, por ejemplo si usted:

- tiene problemas hepáticos o renales;
- tiene problemas cardíacos, incluido un problema denominado síndrome de prolongación congénita del intervalo QT;
- tiene niveles bajos de potasio o magnesio en la sangre;
- está embarazada o planea quedar embarazada. HALAVEN puede dañar a su bebé en gestación. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si queda embarazada o piensa que está embarazada durante el tratamiento con HALAVEN.
 - **Las mujeres** que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con HALAVEN y durante al menos 2 semanas después de la dosis final de HALAVEN.
 - **Los hombres** deben usar un método anticonceptivo eficaz cuando tienen relaciones sexuales con parejas de sexo femenino que pueden quedar embarazadas durante el tratamiento con HALAVEN y por 3 meses y medio (14 semanas) después de la dosis final de HALAVEN.
- están amamantando o planean amamantar. Se desconoce si HALAVEN pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con HALAVEN y por 2 semanas después de la dosis final de HALAVEN.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré HALAVEN?

- HALAVEN se administra por vía intravenosa (i.v.) en la vena.
- HALAVEN se administra en “ciclos” de tratamiento; cada ciclo dura 21 días.
- HALAVEN por lo general se administra el Día 1 y el Día 8 de un ciclo de tratamiento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HALAVEN?

HALAVEN puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre HALAVEN?”.
- **HALAVEN puede causar cambios en sus latidos cardíacos (lo que se denomina prolongación del intervalo QT).** Esto puede provocar latidos cardíacos irregulares. Su proveedor de atención médica podrá hacerle un monitoreo cardíaco (electrocardiograma o ECG) o análisis de sangre durante su tratamiento con HALAVEN para detectar problemas cardíacos.

Los efectos secundarios más frecuentes de HALAVEN en las personas con cáncer de mama incluyen:

- recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia)
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- debilidad o cansancio
- caída del cabello (alopecia)
- náuseas
- estreñimiento

Los efectos secundarios más frecuentes de HALAVEN en las personas con liposarcoma incluyen:

- cansancio
- náuseas
- caída del cabello (alopecia)
- estreñimiento
- dolor estomacal
- fiebre

Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre antes del tratamiento y durante el tratamiento mientras esté recibiendo HALAVEN. Los cambios más frecuentes en los análisis de sangre en las personas con liposarcoma incluyen:

- recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia)
- reducción de los niveles de potasio o calcio en la sangre

Informe a su proveedor de atención médica acerca de cualquier efecto secundario que le provoque molestias o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de HALAVEN. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico con respecto a los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre HALAVEN

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines que no son los indicados en un folleto informativo para el paciente. Puede pedir a su farmacéutico o proveedor de atención médica más información sobre HALAVEN que ha sido escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de HALAVEN?

Ingrediente activo: mesilato de eribulina

Ingredientes inactivos: etanol, agua

HALAVEN® es una marca comercial registrada utilizada por Eisai Inc. con licencia de Eisai R&D Management Co., Ltd.

Distribuido por:

Eisai Inc.

Woodcliff Lake, NJ 07677

Para obtener más información, visite www.HALAVEN.com o llame a Eisai Inc. al 1-877-873-4724. Si desea un folleto con letras más grandes, comuníquese con Eisai Inc. al 1-877-873-4724.

Esta Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: 01/2016

