

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eribulina Baxter 0,44 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 0,5 mg de mesilato de eribulina equivalente a 0,44 mg de eribulina.
Cada vial de 2 ml contiene 1,0 mg de mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de 2 ml contiene 78,9 mg (0,1 ml) de etanol anhidro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución acuosa, transparente e incolora esencialmente exenta de partículas visibles (pH: 6,5 – 8,5; osmolalidad: 750 – 950 mOsm/kg).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eribulina Baxter está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada (ver sección 5.1). La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada de eribulina como solución lista para usar es de 1,23 mg/m², que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Atención:

La dosis recomendada hace referencia a la base del principio activo (eribulina). El cálculo de la dosis individual que se administrará a un paciente se debe basar en la concentración de la solución lista para usar que contiene 0,44 mg/ml de eribulina y la recomendación de dosis de 1,23 mg/m². Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis que aparecen a continuación también se muestran como la dosis de eribulina que se administrará basándose en la concentración de la solución lista para usar.

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

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

Retrasos de la administración durante la terapia

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

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

Reducción de la dosis durante la terapia

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

Recomendaciones sobre la reducción de la dosis

Reacción adversa tras la administración previa de eribulina	Dosis recomendada de eribulina
Hematológica:	
RAN $<0,5 \times 10^9/l$ que dura más de 7 días	0,97 mg/m²
Neutropenia con RAN $<1 \times 10^9/l$ complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas $<25 \times 10^9/l$	
Trombocitopenia con plaquetas $<50 \times 10^9/l$ complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de plaquetas	
No hematológica:	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha especificado arriba	
A pesar de reducir a 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m²
A pesar de reducir a 0,62 mg/m ²	Considerar suspensión

La dosis de eribulina no se debe volver a incrementar después de haberla reducido.

Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática por metástasis

La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 0,97 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) es de 0,62 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de la dosis más marcada si se utiliza eribulina en estos pacientes.

Insuficiencia hepática por cirrosis

No se ha estudiado esta población de pacientes. Se pueden utilizar las posologías anteriores para casos de insuficiencia leve y moderada, pero se recomienda un control estrecho ya que podrá ser necesario un reajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Algunos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina $<50 \text{ ml/min}$) pueden presentar una mayor exposición a la eribulina y pueden necesitar una reducción de la dosis. En

todos los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda cautela y un control de seguridad estrecho (ver sección 5.2)

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

El uso de eribulina en la población pediátrica para la indicación de sarcoma de tejidos blandos no es apropiado (ver sección 5.1).

Forma de administración

Eribulina Baxter se debe administrar por vía intravenosa. Se puede diluir la dosis en hasta 100 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. No debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Antes de la administración debe garantizarse un acceso venoso periférico bueno o una vía central permeable. No hay indicios de que el mesilato de eribulina sea un vesicante o un irritante. En caso de extravasación, el tratamiento debe ser sintomático. Para más información relevante sobre la manipulación de citotóxicos, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hematología

La mielosupresión depende de la dosis y principalmente se manifiesta como neutropenia (sección 4.8). Deben controlarse los recuentos sanguíneos completos en todos los pacientes antes de cada dosis de eribulina. El tratamiento con eribulina deberá iniciarse únicamente en pacientes con valores de RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $> 100 \times 10^9/l$.

Se presentó neutropenia febril en $<5 \%$ de los pacientes tratados con eribulina. Los pacientes que muestren signos de neutropenia febril, neutropenia grave o trombocitopenia deben tratarse de acuerdo con las recomendaciones de la sección 4.2.

Los pacientes con alanina aminotransferasa (ALAT) o aspartato aminotransferasa (ASAT) >3 x el límite superior de la normalidad (LSN) presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $>1,5$ x LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y shock séptico.

La neutropenia grave puede tratarse con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes (ver sección 5.1).

Neuropatía periférica

Los pacientes deben estar estrechamente controlados por si presentan signos de neuropatía motora y sensorial periférica. El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere un retraso o una reducción de la dosis (ver sección 4.2)

En los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con neuropatía preexistente superior a grado 2. Sin embargo, los pacientes con neuropatía preexistente de grado 1 o 2 no presentaron más probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

Prolongación QT

En un ensayo no controlado, abierto, de ECG en 26 pacientes, se observó prolongación QT en el día 8, independiente de la concentración de eribulina, sin que se observase prolongación QT en el día 1. Se recomienda una monitorización del ECG si se comienza el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o tratamiento concomitante con medicamentos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarrítmicos de clase Ia y III y anomalías electrolíticas. Deberá corregirse la hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia antes de comenzar el tratamiento con Eribulina y monitorizarse estos electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Deberá evitarse el tratamiento con eribulina en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Excipientes

Este medicamento contiene 78,9 mg (0,1 ml) de alcohol (etanol) en cada vial. La cantidad en 2 ml de este medicamento es equivalente a 2 ml de cerveza o menos de 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La eribulina se elimina principalmente (hasta el 70 %) mediante excreción biliar. Se desconoce la proteína de transporte que interviene en este proceso. La eribulina no es un sustrato de los transportadores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP), del anión orgánico (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), de la proteína relacionada con resistencia a múltiples medicamentos (MRP2, MRP4) ni de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP).

No se esperan interacciones medicamentosas con inhibidores e inductores de CYP3A4. La exposición a la eribulina (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) no se vio afectada por el ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4 y de la glucoproteína P (Pgp), ni por la rifampicina, un inductor de CYP3A4.

Efectos de la eribulina en la farmacocinética de otros medicamentos

Los datos in vitro indican que la eribulina es un inhibidor leve de la importante enzima CYP3A4 que metaboliza medicamentos. No hay datos in vivo disponibles. Se recomienda precaución y control para detectar los acontecimientos adversos con el uso concomitante de sustancias que tienen un estrecho índice terapéutico, y que se eliminan principalmente a través del metabolismo mediado por CYP3A4 (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

La eribulina no inhibe las siguientes enzimas CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 a concentraciones clínicas relevantes.

La eribulina no inhibió la actividad mediada por los transportadores BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicas relevantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de eribulina en mujeres embarazadas. La eribulina es embriotóxica, fetotóxica y teratogénica en ratas. No debe utilizarse Eribulin Baxter durante el embarazo, a no ser que sea claramente necesario y después de considerar cuidadosamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

Se debe informar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras ellas o sus parejas reciben Eribulin Baxter y que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si la eribulina/metabolitos se excreta en la leche materna humana o animal. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños y, por lo tanto, Eribulin Baxter está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se ha observado toxicidad testicular en ratas y perros (ver sección 5.3). Los pacientes varones deben asesorarse sobre la conservación del esperma antes de iniciar el tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad irreversible por la terapia con Eribulin Baxter.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Eribulin Baxter puede causar reacciones adversas tales como cansancio y mareos que pueden tener una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si se encuentran cansados o mareados.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación con Eribulin Baxter son supresión de la médula ósea, que se manifiesta como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas. También se ha notificado neuropatía periférica o empeoramiento de la neuropatía periférica ya existente. Las reacciones adversas notificadas incluyen toxicidades gastrointestinales, manifestadas como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, la tabla muestra las incidencias de las reacciones adversas observadas en pacientes con cáncer de mama y sarcoma de tejidos blandos que recibieron la dosis recomendada en los estudios de fase II y fase III.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia. Se muestran las reacciones con la frecuencia total real y con la frecuencia de grado 3 o 4 si se produjeron reacciones de grado 3 o 4.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto urinario (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Neumonía (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Candidiasis oral Herpes oral Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Rinitis Herpes zóster	Sepsis (0,5 %) (G3/4: 0,5 %)ª Sepsis neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %)ª Shock séptico (0,2 %) (G3/4: 0,2 %)ª	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leucopenia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Linfopenia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Neutropenia febril (4,5 %) (G3/4: 4,4 %)ª Trombocitopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Coagulación intravascular diseminada ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido (22,5 %) (G3/4: 0,7 %)ᵈ	Hipopotasemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnesemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Deshidratación (2,8 %) (G3/4: 0,5 %)ᵈ Hiperglucemia Hipofosfatemia Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Cefalea (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Disgeusia Mareo (9,0 %) (G3/4: 0,4 %)ᵈ Hipoestesia Letargia Neurotoxicidad		
Trastornos oculares		Lagrimo aumentado (5,8 %) (G3/4: 0,1 %)ᵈ Conjuntivitis		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Acúfenos		
Trastornos cardiacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Bochornos Embolia pulmonar (1,3 %) (G3/4: 1,1 %)ª	Trombosis venosa profunda	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (15,2 %)ª (G3/4: 3,5 %)ª Tos (15,0 %) (G3/4: 0,5 %)ᵈ	Dolor orofaríngeo Epistaxis Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (35,7 %) (G3/4: 1,1 %)ᵈ Estreñimiento (22,3 %) (G3/4: 0,7 %)ᵈ Diarrea (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Vómitos (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Dolor abdominal Estomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %)ᵈ Boca seca Dispepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %)ᵈ Enfermedad por reflujo gastroesofágico Distensión abdominal	Ulceración de la boca Pancreatitis	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas – todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
Trastornos hepato biliares		Aspartato aminotransferasa elevada (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d Alanina aminotransferasa elevada (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d Gamma glutamiltransferasa elevada (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Prurito (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Trastorno de las uñas Sudores nocturnos Piel seca Eritema Hiperhidrosis Eritrodisestesia palmoplantar (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioedema	**Síndrome de Stevens Johnson/ Necrolisis epidérmica tóxica ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia y mialgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Dolor de espalda (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Dolor en una extremidad (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Dolor óseo (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Espasmos musculares (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Hematuria Proteinuria Fracaso renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga/astenia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pirexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Inflamación de las mucosas (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Edema periférico Dolor Escalofríos Dolor torácico Enfermedad de tipo gripal		
Exploraciones complementarias	Peso disminuido (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

^a Incluye acontecimientos de grado 5

^b De notificaciones espontáneas

^c Incluye términos preferentes de neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, polineuropatía, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensorial motora periférica y polineuropatía desmielinizante

^d Ningún acontecimiento de grado 4

* Raras

** Frecuencia no conocida

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9/l$) fue de 8 días. Los recuentos de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$ que duraron más de 7 días tuvieron lugar en el 13 % de los pacientes con cáncer de mama tratados con eribulina en el estudio EMBRACE.

La neutropenia se notificó como acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) en 151/404 pacientes (37,4 % para todos los grados) de la población con sarcoma, frente a 902/1559 pacientes (57,9 % para todos los grados) de la población con cáncer de mama. Las frecuencias combinadas de AAET y de anomalías analíticas en el recuento de neutrófilos agrupados en ambos grupos fueron de 307/404 (76,0 %) y 1314/1559 (84,3 %), respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 12,0 semanas para los pacientes con sarcoma y de 15,9 semanas para los pacientes con cáncer de mama.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico. De los 1963 pacientes con cáncer de mama y sarcoma de tejidos blandos tratados con eribulina a la dosis recomendada en los ensayos clínicos, se produjo un acontecimiento mortal de septicemia neutropénica (0,1 %) y otro de neutropenia febril (0,1 %). Además, hubo 3 acontecimientos mortales de septicemia (0,2 %) y uno de choque séptico (0,1 %).

La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes. El 18 % y el 13 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF en los dos estudios de fase III sobre cáncer de mama (estudios 305 y 301, respectivamente). En el estudio de fase III sobre sarcoma (estudio 309), un 26 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF.

La neutropenia dio lugar a la suspensión del tratamiento en <1 % de los pacientes que recibieron eribulina.

Coagulación intravascular diseminada

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada asociados generalmente a neutropenia y/o sepsis.

Neuropatía periférica

Entre los 1559 pacientes con cáncer de mama, la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con eribulina fue la neuropatía periférica (3,4 %). La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 12,6 semanas (después de 4 ciclos). De los 404 pacientes con sarcoma, 2 pacientes abandonaron el tratamiento con eribulina debido a la aparición de neuropatía periférica. La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 18,4 semanas.

El desarrollo de neuropatía periférica de grado 3 o 4 se produjo en el 7,4 % de los pacientes con cáncer de mama y en el 3,5 % de los pacientes con sarcoma. En los ensayos clínicos, los pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección. En los pacientes con cáncer de mama con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de neuropatía periférica de grado 3 emergente del tratamiento fue del 14 %.

Hepatotoxicidad

En algunos pacientes con valores de las enzimas hepáticas normales/anormales antes del tratamiento con eribulina, se notificaron aumentos de las enzimas hepáticas al comenzar el tratamiento con eribulina. Dichos aumentos parecieron ocurrir al inicio del tratamiento con eribulina en el ciclo 1–2 en la mayoría de estos pacientes y, aunque se crea que probablemente sean un fenómeno de adaptación del hígado al tratamiento con eribulina y no un signo de toxicidad hepática significativa en la mayoría de los pacientes, también se ha notificado hepatotoxicidad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 1559 pacientes con cáncer de mama tratados con la dosis recomendada de eribulina, 283 pacientes (18,2 %) tenían ≥ 65 años. De los 404 pacientes con sarcoma, 90 pacientes (22,3 %) tratados con eribulina tenían ≥ 65 años. El perfil de seguridad de la eribulina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fue similar al de los pacientes que tenían < 65 años excepto por la astenia/fatiga que mostró una tendencia al alza con la edad. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con ALAT o ASAT > 3 x LSN presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $> 1,5$ x LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril (ver también secciones 4.2 y 5.2).

Población pediátrica

Se realizaron tres estudios en régimen abierto, los estudios 113, 213 y 223, en pacientes pediátricos con tumores sólidos y linfomas recurrentes o resistentes al tratamiento, aunque se excluyeron los tumores del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 5.1).

La seguridad de eribulina en monoterapia se evaluó en 43 pacientes pediátricos que recibieron hasta $1,58 \text{ mg/m}^2$ los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (estudios 113 y 223). La seguridad de eribulina en combinación con irinotecán también se evaluó en 40 pacientes pediátricos que recibieron $1,23 \text{ mg/m}^2$ de eribulina los días 1 y 8 y 20 o 40 mg/m^2 de irinotecán los días 1 y 5 de un ciclo de 21 días, o 100 o 125 mg/m^2 los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (estudio 213).

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En un caso de sobredosis, el paciente recibió de forma inadvertida $7,6 \text{ mg}$ de eribulina (aproximadamente 4 veces la dosis prevista) y posteriormente presentó una reacción de hipersensibilidad (grado 3) el día 3 y neutropenia (grado 3) el día 7. Ambas reacciones adversas remitieron con tratamiento de soporte.

No se conoce antídoto para una sobredosis de eribulina. En caso de sobredosis, el paciente deberá ser estrechamente controlado. El tratamiento de la sobredosis debe incluir intervenciones médicas complementarias para tratar las manifestaciones clínicas que se presenten.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antineoplásicos, código ATC: L01XX41

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

La eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. La eribulina ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico basado en la tubulina que da lugar al bloqueo del ciclo celular G₂/M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado e irreversible.

Eficacia clínica

Cáncer de mama

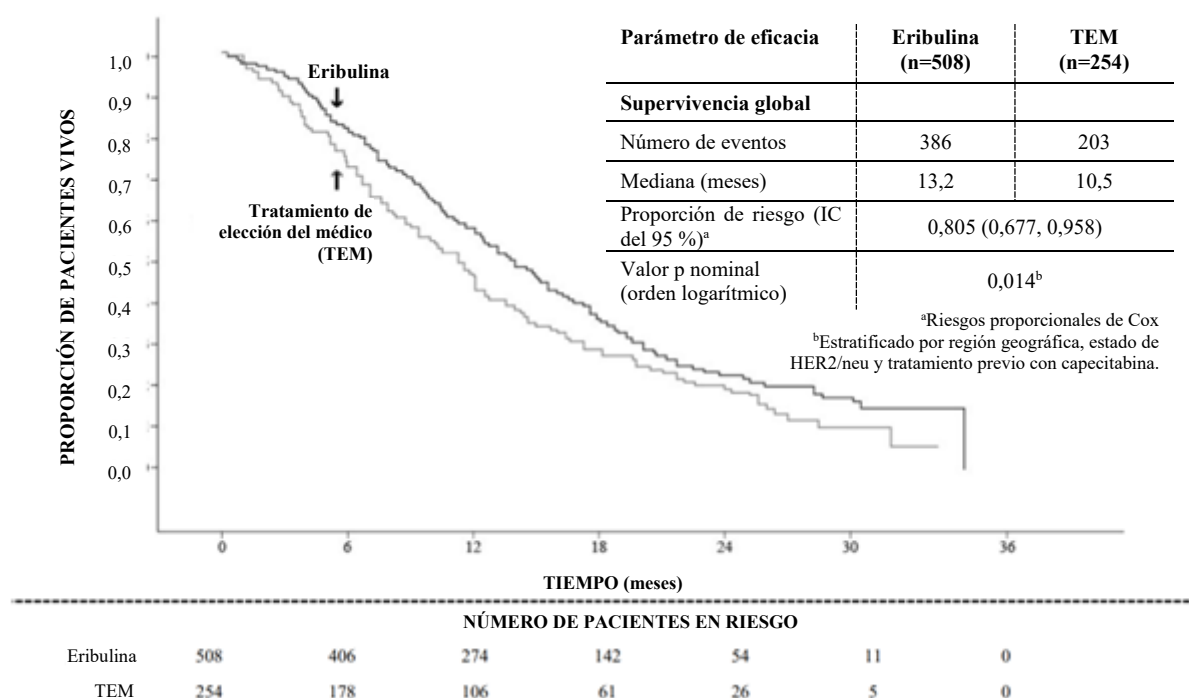
La eficacia de Eribulin Baxter en el cáncer de mama está respaldada principalmente por dos estudios comparativos aleatorizados de fase III.

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

El ensayo cumplió la variable primaria con un resultado de supervivencia global (SG) estadística y significativamente mejor en el grupo de eribulina en comparación con el tratamiento de elección del médico en el 55 % de los eventos.

Se confirmó este resultado con un análisis de supervivencia global actualizado llevado a cabo con el 77 % de los eventos.

Estudio 305: Supervivencia global actualizada (Población ITT)



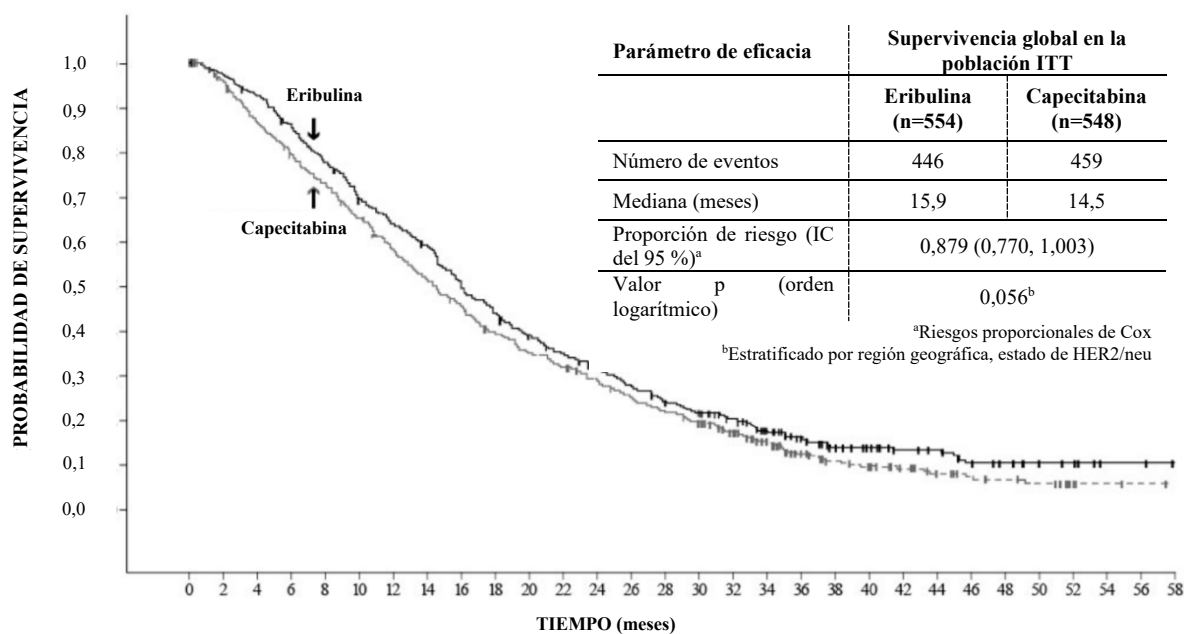
Según la revisión independiente, la mediana de supervivencia sin progresión fue de 3,7 meses para eribulina en comparación con 2,2 meses para el grupo de TEM (HR 0,865, IC del 95 %: 0,714, 1,048, p=0,137). En los pacientes con respuestas evaluables, la tasa de respuesta objetiva conforme a los criterios RECIST fue del 12,2 % (IC del 95 %: 9,4 %, 15,5 %) según la revisión independiente para el grupo de eribulina en comparación con 4,7 % (IC del 95%: 2,3 %, 8,4 %) para el grupo de TEM.

El efecto positivo en la supervivencia global se observó en los grupos de pacientes tanto refractarios como no refractarios a taxanos. En la actualización de la supervivencia global, la proporción de riesgo para la eribulina frente al tratamiento de elección del médico fue de 0,90 (IC del 95 %: 0,71, 1,14) a favor de la eribulina para los pacientes refractarios a taxanos y de 0,73 (IC del 95 %: 0,56, 0,96) para los pacientes no refractarios a taxanos.

El efecto positivo en la supervivencia global se observó tanto en los pacientes que no recibieron previamente capecitabina como en los pacientes previamente tratados con capecitabina. El análisis de la supervivencia global actualizada mostró un beneficio en la supervivencia en el grupo de la eribulina en comparación con el grupo del tratamiento de elección del médico tanto en los pacientes previamente tratados con capecitabina con una proporción de riesgo de 0,787 (IC del 95 %: 0,645, 0,961) como en los pacientes no tratados previamente con capecitabina con una proporción de riesgo correspondiente de 0,865 (IC del 95 %: 0,606, 1,233).

El segundo estudio de fase III en cáncer de mama metastásico en una línea anterior, estudio 301, fue un estudio abierto y aleatorizado en pacientes (n=1102) con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico para investigar la eficacia de eribulina en monoterapia en comparación con capecitabina en monoterapia en cuanto a la supervivencia global y la supervivencia sin progresión como variable coprimaria. Los pacientes habían recibido anteriormente hasta 3 regímenes previos de quimioterapia que incluían tanto una antraciclina como un taxano y un máximo de dos para la enfermedad avanzada, siendo el porcentaje que había recibido 0, 1 o 2 tratamientos de quimioterapia previos para el cáncer de mama metastásico del 20,0 %, 52,0 % o 27,2 %, respectivamente. El estado de HER2 de los pacientes era: positivo en el 15,3 %, negativo en el 68,5 % y desconocido en el 16,2 %, mientras que era triple negativo en el 25,8 % de los pacientes.

Estudio 301: Supervivencia global (Población ITT)



	NÚMERO DE PACIENTES EN RIESGO																													
Eribulina	554	530	505	464	423	378	349	320	268	243	214	193	173	151	133	119	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0
Capecitabina	548	513	466	426	391	352	308	277	242	214	191	175	155	135	122	108	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0

La supervivencia sin progresión evaluada por la revisión independiente fue similar entre eribulina y capecitabina con medianas de 4,1 meses frente a 4,2 meses (HR 1,08; [IC del 95 %: 0,932, 1,250]) respectivamente. La tasa de respuesta objetiva según la evaluación de revisión independiente también fue similar entre eribulina y capecitabina; 11,0 % (IC del 95 %: 8,5, 13,9) en el grupo de eribulina y 11,5 % (IC del 95 %: 8,9, 14,5) en el grupo de capecitabina.

La supervivencia global en los pacientes con HER2 negativo y HER2 positivo en el grupo de eribulina y en el grupo de control en el estudio 305 y el estudio 301 se muestra a continuación:

Parámetro de eficacia	Estudio 305 Supervivencia global actualizada en la población ITT			
	HER2 negativo		HER2 positivo	
	Eribulina (n=373)	TEM (n=192)	Eribulina (n=83)	TEM (n=40)
Número de eventos	285	151	66	37
Mediana (meses)	13,4	10,5	11,8	8,9
Proporción de riesgo (IC del 95 %)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
Valor p (log-rango)	0,106		0,015	

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

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

Liposarcoma

La eficacia de eribulina en el liposarcoma está respaldada por el estudio pivotal de fase III sobre sarcoma (estudio 309). Los pacientes de este estudio (n=452) tenían sarcoma de tejidos blandos localmente recurrente, irreseccable y/o metastásico de uno de los dos subtipos: leiomiomasarcoma o liposarcoma. Los pacientes habían recibido previamente al menos dos regímenes de quimioterapia, uno de los cuales debía haber sido una antraciclina (a menos que estuviera contraindicada).

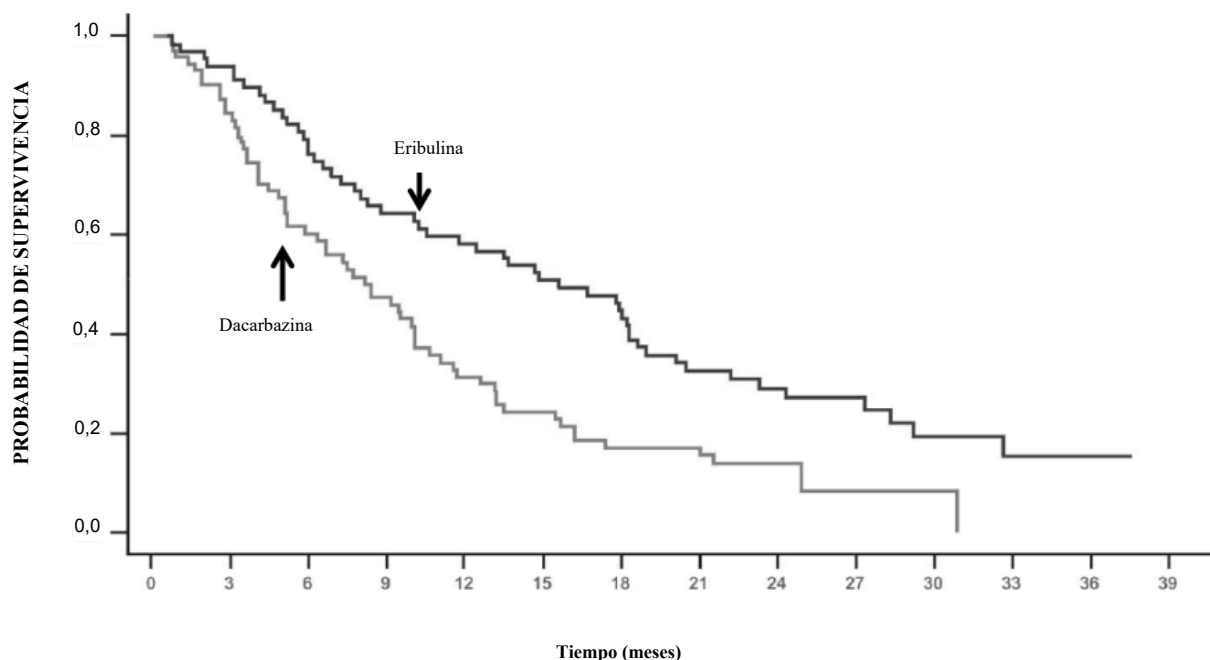
Los pacientes tenían que haber presentado progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último régimen de quimioterapia. Fueron aleatorizados 1:1 para recibir 1,23 mg/m de eribulina² en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días u 850 mg/m², 1000 mg/m² o 1200 mg/m² de dacarbazina (dosis determinada por el investigador antes de la aleatorización) cada 21 días.

En el estudio 309, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) en el grupo de pacientes aleatorizados al grupo de eribulina en comparación con el grupo de control. Esto se tradujo en una mejoría de dos meses en la mediana de SG (13,5 meses para los pacientes tratados con eribulina frente a los 11,5 meses para los pacientes tratados con dacarbazina). No se observó ninguna diferencia significativa ni en la supervivencia sin progresión ni en la tasa de respuesta global entre los grupos de tratamiento de la población general.

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

	Estudio 309 Subgrupo de liposarcoma		Estudio 309 Subgrupo de leiomiomasarcoma		Estudio 309 Población ITT	
	Eribulina (n=71)	Dacarbazina (n=72)	Eribulina (n=157)	Dacarbazina (n=152)	Eribulina (n=228)	Dacarbazina (n=224)
Supervivencia global						
Número de eventos	52	63	124	118	176	181
Mediana (meses)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Proporción de riesgo (IC del 95 %)	0,511 (0,346, 0,753)		0,927 (0,714, 1,203)		0,768 (0,618, 0,954)	
Valor p nominal	0,0006		0,5730		0,0169	
Supervivencia sin progresión						
Número de eventos	57	59	140	129	197	188
Mediana (meses)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Proporción de riesgo (IC del 95 %)	0,521 (0,346, 0,784)		1,072 (0,835, 1,375)		0,877 (0,710, 1,085)	
Valor p nominal	0,0015		0,5848		0,2287	

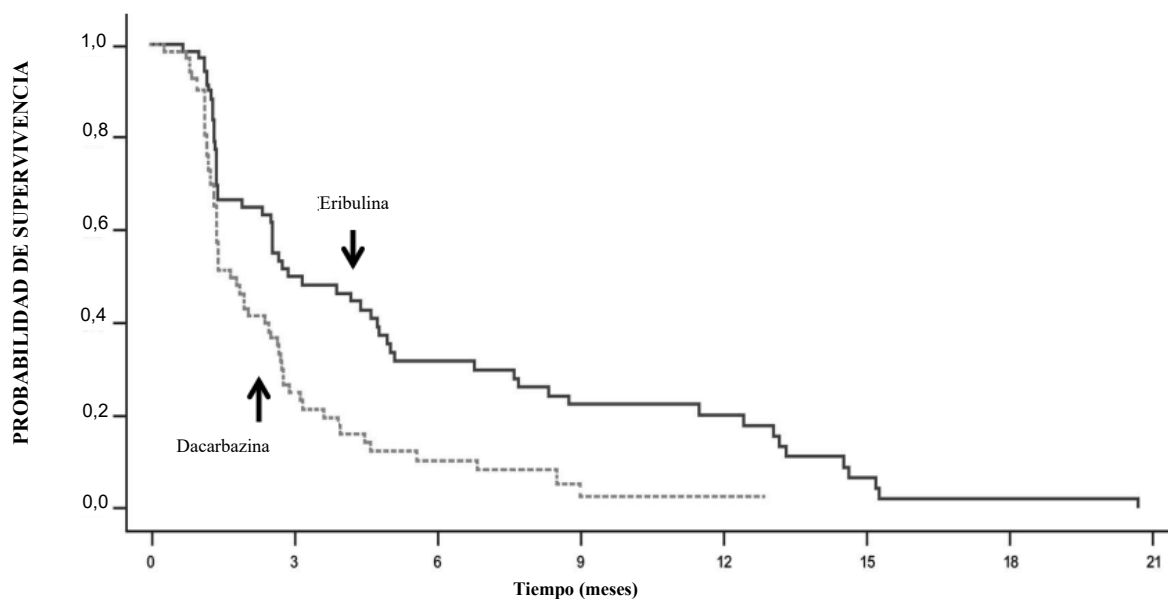
Study 309: Supervivencia global en el subgrupo de liposarcoma



NÚMERO DE PACIENTES EN RIESGO:

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

Study 309: Supervivencia sin progresión en el subgrupo de liposarcoma



NÚMERO DE PACIENTES EN RIESGO:

Eribulina	71	28	17	12	9	3	1	0
Dacarbazina	72	15	5	2	1	0	0	0

Población pediátrica

Cáncer de mama

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con eribulina en todos los grupos de la población pediátrica en la

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

Sarcoma de tejidos blandos

La eficacia de eribulina se evaluó en tres estudios en régimen abierto, aunque no pudo establecerse:

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

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

El estudio 213 era un estudio de fase I/II, abierto y multicéntrico para evaluar la seguridad y la eficacia de eribulina en combinación con clorhidrato de irinotecán en pacientes pediátricos con tumores sólidos y linfomas recidivantes/resistentes al tratamiento aunque se excluyeron los tumores del SNC (fase I), y para evaluar la eficacia del tratamiento combinado en pacientes pediátricos con RMS, STBNRMS y SEW recidivantes/resistentes al tratamiento (fase II). En este estudio se incluyeron y trataron un total de 40 pacientes pediátricos. En la fase I se incluyó y se trató a 13 pacientes pediátricos (intervalo de edad: 4 a 17 años); se determinó que la DRF2 de eribulina era de 1,23 mg/m² los días 1 y 8 con 40 mg/m² de clorhidrato de irinotecán los días 1 a 5 de un ciclo de 21 días. En la fase II, se incluyó a 27 pacientes pediátricos (intervalo de edad: 4 a 17 años) que se trataron con la DRF2. Tres pacientes presentaron una RP confirmada (1 paciente de cada una de las cohortes histológicas de RMS, STBNRMS y SEW). La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 11,1 %.

No se observaron nuevas señales de seguridad en los tres estudios pediátricos (ver sección 4.8); no obstante, debido al pequeño tamaño de las poblaciones de pacientes no pueden obtenerse conclusiones sólidas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

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

La eribulina se une débilmente a las proteínas plasmáticas. La unión de eribulina a la proteína plasmáticas (100-1000 ng/ml) osciló entre el 49 % y el 65 % en el plasma humano.

Biotransformación

La eribulina sin alterar fue la especie circulante principal en plasma tras la administración de ¹⁴C-eribulina a los pacientes. Las concentraciones de metabolitos representaron <0,6 % del compuesto original, lo que confirma que no hay metabolitos importantes de la eribulina en seres humanos.

Eliminación

La eribulina tiene un aclaramiento bajo (rango de medias: 1,16 a 2,42 l/h/m²). No se observa ninguna acumulación significativa de eribulina con la administración semanal. Las propiedades farmacocinéticas no dependen ni de la dosis ni del tiempo en el rango de dosis de eribulina de 0,22 a 3,53 mg/m².

La eribulina se elimina principalmente mediante excreción biliar. Actualmente se desconoce la proteína de transporte que interviene en la excreción. Los estudios preclínicos in vitro indican que la eribulina es transportada por la Pgp. Sin embargo, se ha demostrado que a concentraciones clínicamente relevantes la eribulina no es un inhibidor de la Pgp in vitro. Además, in vivo, la administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor de la Pgp, no tiene ningún efecto en la exposición a la eribulina (AUC y C_{máx}). Los estudios in vitro también han indicado que la eribulina no es un sustrato de OCT1.

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

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

Insuficiencia hepática

Un ensayo evaluó la farmacocinética de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n=7) y moderada (Child-Pugh B; n=4) debida a metástasis hepáticas. En comparación con los pacientes con una función hepática normal (n=6), la exposición a la eribulina aumentó 1,8 veces y 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente. La administración de Eribulin Baxter a una dosis de 0,97 mg/m² a pacientes con insuficiencia hepática leve y de 0,62 mg/m² a pacientes con insuficiencia hepática moderada dio lugar a una exposición algo superior a la obtenida tras una dosis de 1,23 mg/m² a pacientes con una función hepática normal. No se ha estudiado Eribulin Baxter en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis. Ver recomendación posológica en la sección 4.2.

Insuficiencia renal

Se ha observado una mayor exposición a la eribulina en algunos pacientes con disfunción renal moderada o grave, con una gran variabilidad entre pacientes. Se ha evaluado la farmacocinética de eribulina en un estudio de Fase I en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina: ≥80 ml/min; n=6) o con insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min; n=7) o grave (15-<30 ml/min; n=6). El aclaramiento de creatinina se calculó con la fórmula de Cockcroft-Gault. Se observó una AUC_(0-inf) normalizada con la dosis más alta de 1,5 veces (IC 90 %: 0,9-2,5) en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Ver recomendaciones del tratamiento en la sección 4.2.

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La eribulina no fue mutagénica *in vitro* en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames). La eribulina dio positivo en el ensayo de mutagénesis de linfoma de ratón y fue clastogénica en el ensayo de micronúcleos de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con eribulina.

No se han realizado estudios de fertilidad con eribulina, aunque en función de los hallazgos preclínicos de los estudios con dosis repetidas, en los que se observó toxicidad testicular en ratas (hipocelularidad del epitelio seminífero con hipospermia/aspermia) y perros, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con eribulina. Un estudio de desarrollo embriofetal en ratas confirmó toxicidad para el desarrollo y potencial teratogénico de la eribulina. Ratas preñadas recibieron tratamiento con mesilato de eribulina equivalente a 0,009, 0,027, 0,088 y 0,133 mg/kg de eribulina en los días 8, 10 y 12 de gestación. Se observó un aumento del número de resorciones y una reducción del peso fetal relacionados con la dosis, con dosis $\geq 0,088$ mg/kg, y se registró un aumento de la incidencia de malformaciones (ausencia de mandíbula inferior, lengua, estómago y bazo) con dosis de 0,133 mg/kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico, concentrado (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

2 años.

Periodo de validez en uso

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución sin diluir en una jeringa durante 4 horas entre 15 °C y 25 °C y 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución diluida durante 24 horas entre 15 °C y 25 °C y 72 horas entre 2 °C y 8 °C.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

El tamaño del envase es una caja de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

Los viales de Eribulin Baxter son exclusivamente para un solo uso. Desechar el medicamento no utilizado.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1819/001

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

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

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

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior: vial de 2 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eribulina Baxter 0,44 mg/ml solución inyectable EFG
eribulina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial de 2 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

Citotóxico

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1819/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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

Vial de 2 ml

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

Eribulina Baxter 0,44 mg/ml solución inyectable EFG
eribulina
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Contiene 0,88 mg de eribulina en 2 ml

6. OTROS

Citotóxico

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Eribulina Baxter 0,44 mg/ml solución inyectable EFG eribulina

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Eribulin Baxter y para qué se utiliza

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

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Eribulin Baxter

No use Eribulin Baxter

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Eribulin Baxter:

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

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Eribulin Baxter

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Eribulin Baxter puede producir defectos de nacimiento graves y no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se considere claramente necesario después de considerar detenidamente todos los riesgos tanto para usted como para el bebé. Puede también producir problemas de fertilidad permanentes en el futuro en los hombres si lo toman, y deben consultarlo con el médico antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento con Eribulin Baxter.

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

Conducción y uso de máquinas

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

Eribulin Baxter contiene etanol anhidro

Este medicamento contiene 78,9 mg (0,1 ml) de etanol (alcohol) en cada vial. La cantidad en 2 ml de este medicamento es equivalente a 2 ml de cerveza o menos de 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Eribulin Baxter contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Eribulin Baxter

Un profesional sanitario cualificado le administrará Eribulin Baxter como una inyección en una vena durante un periodo de 2 a 5 minutos. La dosis que reciba se basa en su área de superficie corporal (expresada en metros cuadrados, o m²) calculada a partir de su peso y altura. La dosis habitual de Eribulin Baxter es 1,23 mg/m², aunque su médico podrá ajustarla en función de los resultados de los análisis de sangre o de otros factores. Tras la administración de Eribulin Baxter, se recomienda irrigar la vena con una solución salina a fin de asegurar que se administra la dosis completa de Eribulin Baxter.

Frecuencia de administración de Eribulin Baxter

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas graves, deje de tomar Eribulin Baxter y acuda al médico inmediatamente:

- Fiebre, con latido cardiaco muy rápido, respiración rápida y superficial, piel fría, pálida, húmeda o moteada y/o confusión. Pueden ser signos de una afección llamada septicemia, una reacción severa

y grave a una infección. La septicemia es poco frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas) y puede poner la vida en peligro y provocar la muerte.

- Dificultad para respirar o hinchazón de cara, boca, lengua o garganta. Pueden ser signos de una reacción alérgica poco frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas).
- Erupciones cutáneas graves con formación de ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales. Pueden ser signos de una afección llamada síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. No se conoce la frecuencia de esta afección, pero puede ser mortal.

Otros efectos adversos:

Los efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- Disminución del número de glóbulos blancos o de glóbulos rojos
- Cansancio o debilidad
- Náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea
- Entumecimiento, hormigueo o pinchazos
- Fiebre
- Pérdida de apetito, pérdida de peso
- Dificultad para respirar, tos
- Dolor en las articulaciones, en los músculos y de espalda
- Dolor de cabeza
- Pérdida del pelo

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

- Disminución del número de plaquetas (que puede dar lugar a moratones o a que se tarde más en detener un sangrado)
- Infección con fiebre, neumonía, escalofríos
- Frecuencia cardíaca rápida, sofocos
- Vértigo, mareos
- Aumento de la producción de lágrimas, conjuntivitis (enrojecimiento y escozor de la superficie del ojo), sangrado de nariz
- Deshidratación, boca seca, herpes labial, aftas bucales, indigestión, ardor de estómago, dolor abdominal o hinchazón
- Hinchazón de los tejidos blandos, dolores (en concreto dolor de pecho, espalda y huesos), espasmo o debilidad muscular
- Infecciones en la boca, en las vías respiratorias y en las vías urinarias, dolor al orinar
- Dolor de garganta, nariz irritada o moqueo, aumento de secreción nasal, síntomas parecidos a los de la gripe, faringitis
- Anomalías en las pruebas de función hepática, nivel alterado de azúcar, bilirrubina, fosfatos, potasio, magnesio o calcio en sangre
- Incapacidad para dormir, depresión, alteración del sentido del gusto
- Erupción, picazón, problemas en las uñas, sequedad o enrojecimiento de la piel
- Sudoración excesiva (incluidos sudores nocturnos)
- Pitidos en los oídos
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Herpes zóster
- Hinchazón de la piel y entumecimiento en manos y pies

Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- Coágulos en la sangre
- Pruebas de función hepática anormales (hepatotoxicidad)
- Fallo de los riñones, sangre o proteínas en la orina
- Inflamación pulmonar extensa que puede dar lugar a cicatrización
- Inflamación del páncreas
- Úlceras en la boca

Los efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas) son:

- Un trastorno grave de la coagulación de la sangre que puede dar lugar a la formación extensa de coágulos sanguíneos y sangrado interno.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eribulin Baxter

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

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

Conservar por debajo de 30 °C.

Si Eribulin Baxter está diluido para perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución diluida durante 24 horas entre 15 °C y 25 °C y 72 horas entre 2 °C y 8 °C.

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

Si Eribulin Baxter como solución sin diluir se ha transferido a una jeringa:

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución sin diluir en una jeringa durante 4 horas entre 15 °C y 25 °C y 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Los viales de Eribulin Baxter son exclusivamente para un solo uso. Desechar el medicamento no utilizado.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eribulin Baxter

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

Aspecto de Eribulin Baxter y contenido del envase

Eribulin Baxter es una solución inyectable acuosa, transparente e incolora, esencialmente exenta de partículas visibles, que viene en un vial de vidrio que contiene 2 ml de solución. Cada caja contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542 CE, Utrecht
Países Bajos

Fabricante

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

Baxter Holding B.V.
Тел.: +31 (0)30 2488 911

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Česká republika

BAXTER CZECH spol. s r.o.
Tel: +420 225 774 111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 31701-0
info_de@baxter.com

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 (0)30 2488 911
utrecht_reception@baxter.com

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.,
Τηλ: +30 210 28 80 000

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel: +43 1 71120 0
austria_office_healthcare@baxter.com

España

Baxter S.L.
Tel: +34 91 678 93 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 488 37 77

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

Hrvatska

Baxter Healthcare d.o.o.
Tel: +385 1 6610314

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Ireland

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κόπος

Baxter Holding B.V.
Τηλ: +31 (0)30 2488 911

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 (0)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Baxter es una marca comercial registrada de Baxter International Inc.

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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