

# Elefix®

## Eribulina Mesilato

### 0,5 mg/ml

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

Eribulina Mesilato, solución inyectable.

Eribulina Mesilato, solución inyectable.

Eribulina Mesilato, solución inyectable.

Eribulina Mesilato, solución inyectable.

Eribulina Mesilato, solución inyectable.

Eribulina Mesilato, solución inyectable.

Eribulina Mesilato, solución inyectable.

Eribulina Mesilato, solución inyectable.

FÓRMULA

Cada un ml de **Elefix**® contiene: Eribulina Mesilato 0,50 mg (equivalente a Eribulina 0,44 mg/ml). Excipientes: alcohol absoluto; ácido clorhídrico; hidróxido de sodio; agua para inyectables. **Este medicamento es Libre de Gluten**.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Elefix**® es un antineoplásico. Es inhibidor de la dinámica de los microtúbulos, pertenece a la clase de antineoplásicos de la halicondrina.

Grupo farmacoterapéutico: otros antineoplásicos.
Código ATC: L01XX41.

**INDICACIONES**

**Elefix**® se encuentra indicado en las siguientes situaciones:

- como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.
- para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma irreseicable que hayan recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) para la enfermedad avanzada o metastásica.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Farmacodinamia**

*Mecanismo de acción*

Mesilato de Eribulina inhibe la función microtubular celular. Es un análogo sintético simplificado de la halicondrina B, producto natural aislado de la esponja marina *Halichondria okadaí*. Eribulina inhibe el crecimiento de los microtúbulos no afectando su fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. A su vez, la tubulina provoca el bloqueo del ciclo celular G<sub>2</sub>/M, la disrupción de los husos mitóticos y finalmente la apoptosis celular debida al bloqueo mitótico irreversible.

**Farmacocinética**

*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 las proteínas plasmáticas (100-1000 ng/ml) osciló entre el 49 % y el 65 % en el plasma humano.

*Metabolismo*

Luego de la administración de <sup>14</sup>C-Eribulina, la forma que más circula en plasma es la Eribulina sin alterar. 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<sub>máx</sub>). Los estudios *in vitro* también han indicado que la Eribulina no es un sustrato de OCT1.

Luego de la administración de <sup>14</sup>C-Eribulina, aproximadamente el 82 % fue eliminado por heces y el 9 % por orina, lo que demuestra que el aclaramiento renal no representa una vía de eliminación significativa.

La Eribulina no alterada presentó la mayor parte de la radiactividad total en heces y orina.

*Insuficiencia hepática*

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 fue evaluada en un ensayo clínico comparándolo con 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 Eribulina 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 Eribulina en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática por cirrosis.

*Insuficiencia renal*

En algunos pacientes con disfunción renal moderada o grave se ha observado una mayor exposición a la Eribulina, con una gran variabilidad entre pacientes. En un estudio Farmacocinético de Fase I en pacientes con función renal normal (aclaramiento de la creatinina: >80 ml/min; n=6) o con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina: 30-50 ml/min; n=7) o grave (aclaramiento de la creatinina: 15-<30 ml/min; n=6) 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. El aclaramiento de la creatinina se calculó con la fórmula de Cockcroft-Gault.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Elefix**® debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el uso de fármacos citotóxicos y medicación oncológica.

**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 de principio activo Eribulina.

Para calcular la dosis individual que se administrará a un paciente debe estar basada en la concentración de la solución lista para usar que contiene 0,44 mg de Eribulina por ml y la dosis recomendada 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 en base a la concentración de la solución lista para usar. (Tener en cuenta que otras regiones como Estados Unidos, pueden tener la dosis expresada en Mesilato de Eribulina.)

*Retrasos de la administración durante la terapia*

En caso de ocurrir alguno de los siguientes eventos se debe retrasar la administración de **Elefix**® el día 1 o el día 8

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1 x 10<sup>9</sup>/l, es decir <1.000/mm³

- Plaquetas <75 x 10<sup>9</sup>/l, <75.000/ mm³

- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4.

*Reducción de la dosis durante la terapia*

En la siguiente tabla se detallan las recomendaciones respecto a la reducción de la dosis:

Reacción adversa luego de la administración previa de Elefix®	Dosis recomendada de Eribulina
<b>Hematológica:</b>	
RAN <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l (< 500/mm³) que dura más de 7 días	
Neutropenia con RAN <1 x 10 <sup>9</sup> /l ( 1.000 /mm³ ) complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas <25 x 10 <sup>9</sup> /l (<25.000/mm²)	0,97 mg/m²
Trombocitopenia con plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l (<50.000/mm³)complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de plaquetas	
<b>No hematológica:</b>	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
<b>Reparación de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha señalado arriba</b>	
A pesar de reducir a 0,97 mg/m²	0,62 mg/m²
A pesar de reducir a 0,62 mg/m²	Considerar la suspensión

Luego de haber reducido la dosis de Eribulina no se debe volver a incrementar.

*Pacientes con insuficiencia hepática*

*Insuficiencia hepática por metástasis*

La dosis recomendada de **Elefix**® 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 **Elefix**® en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh B) es de 0,62 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de la dosis más marcada si se utiliza Eribulina en estos pacientes.

*Insuficiencia hepática por cirrosis*

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

*Pacientes con insuficiencia renal*

Algunos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina <50 ml/min) pueden presentar una mayor exposición a la Eribulina y pueden necesitar una reducción de la dosis. En todos los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda cautela y un control de seguridad estrecho (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

*Pacientes de edad avanzada*

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

*Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eribulina en menores de 18 años.

**MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Elefix**® debe ser administrado exclusivamente por vía endovenosa en 2 a 5 minutos.

La dosis puede diluirse hasta en 100 ml de solución de cloruro de sodio estéril para uso inyectable de 0,9 mg/ml (0,9 %). No se debe diluir en solución de glucosa para perfusión 0,5 %, tampoco debe administrarse en a través de un acceso venoso que contenga soluciones con dextrosa. No administrar en la misma línea intravenosa concurrente con los otros medicamentos.

Antes de la administración se debe garantizar un buen acceso venoso periférico o contar con una vía central permeable. En caso de extravasación el tratamiento debe ser sintomático. No existe evidencia hasta el momento de que el Mesilato de Eribulina sea vesicante o irritante. Para más información ver PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.

- Lactancia.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Hematológicas**

La mielosupresión es dosis dependiente manifestándose principalmente como neutropenia. (Ver REACCIONES ADVERSAS). Antes de la administración de cada dosis de Eribulina, deben ser controlados los parámetros hematológicos sanguíneos en todos los pacientes. El tratamiento con Eribulina deberá iniciarse únicamente en pacientes con valores de RAN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas >100 x 10<sup>9</sup>/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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

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 presentaron 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 ser tratada con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes (ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

**Neuropatía periférica**

Los pacientes deben estar debidamente monitorizados 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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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 monitoreo del ECG si se comienza el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o tratamiento concomitante con medicamentos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT, incluidos antiaritmicos de clase Ia y III, y anomalidades electrofíticas. Antes de comenzar el tratamiento con **Elefix**® se deberá corregir la hipocaliemia o hipomagnesemia y monitorizar estos electrolitos en forma periódica durante el tratamiento. El tratamiento con Eribulina en pacientes con síndrome de QT largo congénito deberá ser evitado.

**EXCIPIENTES**

**Elefix**® contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

Eribulina es un medicamento citotóxico, su manipulación debe realizarse siguiendo las directrices para la manipulación de fármacos citotásticos. La preparación de la solución y la administración debe realizarla personal capacitado y entrenado en la manipulación de fármacos citostáticos. Las mujeres embarazadas no deben manipular **Elefix**®. Si la piel entra en contacto con la solución lavar con agua y jabón. Si entra en contacto con superficies mucosas, enjuagar abundantemente con agua. **Elefix**® se puede diluir hasta 100 ml con solución de cloruro de sodio 0,9 mg/ml (0,9 %) estéril inyectable, siguiendo técnica aséptica. Luego de la administración se recomienda irrigar la vía endovenosa con solución inyectable de cloruro de sodio de concentración 0,9 mg/ml (0,9 %), para asegurar la administración de la dosis completa.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente.

No se debe mezclar con otros medicamentos. No se debe diluir con solución de glucosa al 5 %.

El medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él se eliminarán de acuerdo a la normativa vigente.

No utilizar este medicamento si está vencida la fecha. Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aun estando en el periodo de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS**

Eribulina es eliminada principalmente por excreción biliar (hasta 70 %). No se conoce hasta el momento la proteína que interviene en este proceso.

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<sub>máx</sub>) 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 sobre la farmacocinética de otros medicamentos**

Experiencia *in vitro* evidencian que Eribulina es un inhibidor leve de la enzima CYP3A4, que participa en el metabolismo de medicamentos. No se disponen de datos *In vivo*. Se recomienda precaución y control para detectar los eventos 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.

**DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

Eribulina resultó no ser mutagénica en la prueba de Ames, ensayo de mutación inversa bacteriana. En el ensayo de mutagénesis de linfoma de ratón Eribulina resultó positiva, resultó clastogénica en el ensayo de núcleos de rata *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Eribulina.

No se realizaron estudios de fertilidad con Eribulina, pero de acuerdo a los hallazgos no clínicos a dosis repetidas se observó toxicidad testicular en ratas (hipocelularidad, epitelio seminífero con hipospermia/aspermia) y perros, por lo tanto puede verse afectada la fertilidad masculina debido al 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 relacionado con la dosis, con dosis ≥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.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

**Embarazo**

No se dispone de datos relativos al uso de Eribulina en mujeres embarazadas. Eribulina resultó ser embriotóxica y fetotóxica en ratas. **Elefix**® no debe ser utilizado 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.

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas, de modo que eviten quedar embarazadas mientras ellas o sus parejas reciben el tratamiento con **Elefix**® y que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses luego de finalizado el tratamiento.

**Lactancia**

Se desconoce si Eribulina o sus metabolitos se excretan en la leche humana o animal. **Elefix**® se encuentra contraindicado durante la lactancia ya que no se puede excluir el riesgo en recién nacidos y niños.

**Fertilidad**

En ratas y perros se observó toxicidad testicular. Los pacientes varones deben asesorarse sobre la conservación de semen antes de iniciar el tratamiento con **Elefix**® debido a la posibilidad de esterilidad irreversible debida a la terapia con **Elefix**®.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR VEHÍCULOS Y MAQUINARIAS**

**Elefix**® puede producir efectos adversos como cansancio (muy frecuente) y mareos (frecuente). Se debe recomendar a los pacientes tratados con **Elefix**® que no conduzcan o utilicen máquinas o herramientas en caso de que padezcan cualquiera de estos síntomas.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas relacionadas con Eribulina, notificadas con mayor frecuencia han sido mielosupresión, manifestada como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas. Asimismo, se notificaron casos de neuropatía periférica o empeoramiento, en caso de neuropatía periférica ya existente.

Las reacciones adversas incluyen toxicidad gastrointestinal manifestada por náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis.

Otras reacciones adversas incluyen fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, sepsis y síndrome de dolor musculoesquelético.

**Listado de reacciones adversas**

A continuación, se listan las reacciones adversas observadas en pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas que recibieron la dosis recomendada en los estudios de fase II y fase III.

Las frecuencias se definen como: *Muy Frecuentes* (≥1/10), *Frecuentes* (≥1/100 a <1/10), *Poco Frecuentes* (≥1/1.000 a <1/100), *Raras* (≥1/10.000 a <1/1.000) y *Muy Raras* (<1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia. Se muestran las reacciones con la frecuencia total real incluyendo reacciones de grado 3 o 4.

**Infecciones e infestaciones:** *Frecuentes:* infección de las vías urinarias (8,5 %), neumonía (1,6 %), candidiasis bucal, herpes bucal, infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, rinitis, herpes zóster. *Poco Frecuentes:* septicemia neutropénica (0,2 %), shock séptico (0,2 %).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** *Muy Frecuentes:* neutropenia (53,6 %), leucopenia (27,9 %), anemia (21,8 %). *Frecuentes:* linfocitopenia (5,7 %), neutropenia febril (4,5 %), trombocitopenia (4,2 %). *Rara o frec. no conocida:* coagulación intravascular diseminada.

**Trastornos del metabolismo y nutrición:** *Muy Frecuentes:* disminución del apetito (22,5 %). *Frecuentes:* hipopotasemia (6,8 %), hipomagnesemia (2,8 %), deshidratación (2,8 %), hiperglucemia, hipofosfatemia.

**Trastornos psiquiátricos:** *Frecuentes:* insomnio y depresión.

**Trastornos del sistema nervioso:** *Muy Frecuentes:* neuropatía periférica, (35,9 %), cefalea (17,5 %). *Frecuentes:* disgeusia, mareos (9,0 %), hipoestesia, letargo, neurotoxicidad.

**Trastornos oculares:** *Frecuentes:* aumento del lagrimejo (5,8 %), conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto; *Frecuentes:* vértigo y acúfenos.

**Trastornos cardíacos:** *Frecuentes:* taquicardia.

**Trastornos vasculares:** *Frecuentes:* sofocos, embolia pulmonar (1,3 %). *Poco Frecuentes:* trombosis venosa profunda.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Muy Frecuentes:* disnea (15,2 %), tos (15,0 %). *Frecuentes:* dolor orofaríngeo, epistaxis, rinoorrea. *Poco Frecuentes:* enfermedad pulmonar intersticial (0,2%).

**Trastornos gastrointestinales:** *Muy Frecuentes:* náuseas (35,7 %), estreñimiento (22,3 %), diarrea (18,7 %), vómitos (18,1%). *Frecuentes:* dolor abdominal, estomatitis (11,1 %), sequedad de boca, dispepsia (6,5 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal. *Poco Frecuentes:* úlceras bucales, pancreatitis

**Trastornos hepatobiliares:** *Frecuentes:* aumento de aspartato aminotransferasa (7,7 %), aumento de alanina aminotransferasa (7,66 %), aumento de gamma-glutamilttransferasa (1,7 %), hiperbilirrubinemia (1,4%). *Poco Frecuente:* hepatotoxicidad (0,8 %).

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Muy Frecuente:* alopecia. *Frecuente:* exantema (4,9 %), prurito (3,9 %), trastorno de las uñas, sudoración nocturna, sequedad de piel, eritema, hiperhidrosis, eritrodisestesias palmo plantar (1,0 %). *Poco Frecuente:* angioedema. *Frec. no conocida:* (por ser de notificación espontánea: síndrome de Stevens Jonhson/ necrólisis epidérmica tóxica.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *Muy Frecuentes:* artralgia y mialgia (20,4 %), dolor de espalda (12,8 %), dolor en las extremidades (10,0 %). *Frecuentes:* dolor óseo (6,7 %), espasmos musculares (5,3 %), dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, debilidad muscular.

**Trastornos renales y urinarios:** *Frecuentes:* disuria. *Poco Frecuentes:* hematuria, proteinuria, fallo renal.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Muy Frecuentes:* fatiga/astenia (53,2 %), pirexia (21,8 %). *Poco Frecuentes:* inflamación de las mucosas (6,4 %), edema periférico, dolor, escalofríos, dolor torácico, enfermedadseudogripal.

**Exploraciones complementarias:** *Muy Frecuentes:* disminución de peso (11,4 %).

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

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

**Neutropenia**

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia severa (<0.5 x 10<sup>9</sup>/l) fue de 8 días.

En ensayos clínicos se notificó neutropenia como acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) en 37,4 % (para todos los grados) de la población con sarcoma, frente a 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 76,0 % y 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 shock séptico. De los 1963 pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas tratados con Eribulina a la dosis recomendada en los ensayos clínicos, ocurrió un acontecimiento mortal de septicemia neutropénica (0,1 %) y otro de neutropenia febril (0,1 %). Además, ocurrieron 3 acontecimientos mortales de septicemia (0,2 %) y uno de shock séptico (0,1 %). La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes o pautas de tratamiento. El 13 a 18 % de los pacientes tratados con Eribulina en ensayos clínicos de cáncer de mama recibieron G-CSF. En un estudio fase III en paciente con sarcoma 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**

La neuropatía periférica fue la reacción adversa que más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con Eribulina (3,4 %) en ensayos en cáncer de mama. La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 12,6 semanas (después de 4 ciclos).

En los ensayos clínicos de sarcoma, 2/404 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.

**Reporte de reacciones adversas**

Es importante el reporte de posibles reacciones adversas luego de la aprobación del medicamento, ya que permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Se ha reportado un caso de un paciente que recibió de forma inadvertida 7,6 mg de Eribulina, aproximadamente 4 veces la dosis recomendada y provocando luego una reacción de hipersensibilidad (grado 3) el día 3 y neutropenia de grado 3 el día 7. Las dos reacciones (hipersensibilidad y neutropenia) remitieron con tratamiento de soporte.

No existe antídoto conocido para tratar la sobredosis. En caso de sobredosis el paciente debe ser fuertemente monitorizado. El tratamiento en caso de sobredosificación debe incluir intervenciones médicas complementarias para tratar las manifestaciones clínicas que se presenten.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: - HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Lea toda esta información detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

• Conserve este prospecto porque puede necesitar leerlo nuevamente.

• Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

• Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

• Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**CONTENIDO DEL PROSPECTO**

**1. ¿Qué es Elefix® y para qué se utiliza?**

**2. ¿Qué necesita saber antes de comenzar a recibir Elefix®?**

**3. ¿Cómo se administra Elefix®?**

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Elefix®?**

**5. ¿Cómo conservar Elefix®?**

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

**1. ¿Qué es Elefix® y para qué se utiliza?**

**Elefix®** es un medicamento que tiene como principio activo Eribulina, es un agente antineoplásico o citotóxico, que se utiliza para tratar algunos tipos de cáncer deteniendo el crecimiento del tumor y la extensión de las células cancerosas.

**Elefix®** se encuentra indicado 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) luego de haber recibido al menos un tratamiento previo con otro medicamento, el cual ha dejado de hacer efecto.

**Elefix®** se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma (un tipo de cáncer en el tejido adiposo) avanzado o metastásico, luego de haber recibido un tratamiento previo con otro medicamento, el cual ha dejado de hacer efecto.

**2. ¿Qué necesita saber antes de comenzar a recibir Elefix®?**

***No debe recibir Elefix®:***

- si es alérgico a Mesilato de Eribulina o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

- si está amamantando

***Antes de iniciar el tratamiento con Elefix® su médico necesita conocer si usted presenta alguna de las siguientes condiciones:***

- si tiene problemas en el hígado.

- si tiene fiebre o alguna infección.

- si presenta entumecimiento, hormigueo, pinchazos, sensibilidad al tacto o debilidad muscular.

- si tiene problemas de corazón.

-si está tomando otros medicamentos:

Consulte a su médico si alguna de las situaciones descriptas anteriormente le afecta, ya que, tal vez, su médico crea conveniente suspenderle el tratamiento o reducirle la dosis.

***Antes de iniciar el tratamiento con Elefix® Ud. debe conocer la siguiente información:***

***Niños y adolescentes:*** no se recomienda el uso de **Elefix®** en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y el beneficio en este grupo de pacientes.

***Uso concomitante con otra medicación:***

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

***Fertilidad, embarazo y lactancia:***

Debido a que Eribulina puede producir malformaciones congénitas, no debe recibir **Elefix®** si está embarazada, a menos que a menos que se considere claramente necesario después de considerar detenidamente todos los riesgos, tanto para usted como para el bebé. Eribulina también puede provocar problemas permanentes en la fertilidad en hombres que recibieron tratamiento con Eribulina. Deben consultar con el médico antes de iniciar el tratamiento. Su médico deberá advertirle que utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por lo menos hasta 3 meses después de haber recibido la última dosis de **Elefix®**.

***Conducción y uso de maquinarias:***

**Elefix®** puede producir efectos adversos como cansancio (muy frecuente) y mareos (frecuente). Si se encuentra en alguna de estas situaciones que puede afectarle la concentración o la capacidad de reacción no conduzca no utilice máquinas o herramientas hasta la desaparición de estos síntomas.

**Elefix®** contiene etanol (alcohol): Este medicamento contiene pequeñas cantidades de alcohol (etanol), menos de 100 mg por cada vial.

**3. ¿Cómo se administra Elefix®?**

Un profesional de la salud realizará la administración de **Elefix®** como inyección endovenosa (en una vena), durante un período de 2 a 5 minutos.

Su médico calculará la dosis en función a su peso y su altura y podrá ajustarla en ciertas situaciones.

La dosis se le administra en “ciclos” de tratamiento, de 21 días de duración.

**Elefix®** habitualmente se administra el 1º y el 8º día de cada ciclo de tratamiento.

Dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre su médico puede retrasar la administración de **Elefix®** hasta que los resultados de los análisis de sangre vuelvan a los valores normales. En ese momento su médico también puede decidir reducir la dosis de medicamento.

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Elefix®?**

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

Si presenta efectos adversos comuníquese con su médico, incluso si experimenta efectos adversos no mencionados en este prospecto.

***Si sufre alguno de los efectos adversos graves que se mencionan a continuación, deje de tomar Elefix® y acuda inmediatamente al médico.***

- Fiebre, con latido cardíaco muy rápido, respiración rápida y superficial, piel fría, pálida, húmeda o moteada y/o confusión. Pueden ser signos de una afección llamada sepsis, una reacción severa y grave a una infección. La septicemia es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) y puede poner la vida en peligro y dar lugar a la muerte.

- Dificultad para respirar o hinchazón de cara, boca, lengua o garganta. Pueden ser signos de una reacción alérgica poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

- Erupciones cutáneas graves con ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales. Pueden ser signos de una afección llamada síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. No se conoce la frecuencia de esta afección, pero puede ser potencialmente mortal.

***Otros efectos adversos:***

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

- disminución del número de glóbulos blancos o glóbulos rojos.

- cansancio o debilidad.

- náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea.

- entumecimiento, hormigueo o pinchazos.

- fiebre.

- pérdida de apetito, pérdida de peso.

- dificultad para respirar, tos.

- dolor en las articulaciones, en los músculos y de espalda.

- dolor de cabeza.

- pérdida de cabello.

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

- disminución del número de plaquetas (que puede dar lugar a moratones o a que se tarde más en detener una hemorragia).

- infección con fiebre, neumonía, escalofríos.

- frecuencia cardíaca rápida, sofocos.

- vértigo, mareos.

- aumento de la producción de lágrimas, conjuntivitis (enrojecimiento y escozor de la superficie del ojo), hemorragia nasal.

- deshidratación, sequedad de boca, herpes labial, hongos en la boca, indigestión, ardores de estómago, dolor abdominal o hinchazón.

- hinchazón de las partes blandas, dolores (en concreto dolor de pecho, espalda y huesos), espasmo o debilidad muscular.

- infecciones en la boca, en las vías respiratorias y en las vías urinarias, dolor al orinar.

- dolor de garganta, dolor de nariz, aumento de secreción nasal, síntomas parecidos a los de la gripe, faringitis.

- anomalías en las pruebas de la función hepática, nivel de azúcar, bilirrubina, fosfatos, potasio o magnesio en sangre alterados.

- incapacidad para dormir, depresión, alteración del sentido del gusto.

- exantema, picor, problemas en las uñas, sequedad o enrojecimiento de la piel.

- sudoración excesiva (incluida sudoración nocturna).

- silbidos en los oídos.

- coágulos de sangre en los pulmones.

- herpes zóster.

- hinchazón de la piel y entumecimiento en manos y pies.

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

- coágulos en la sangre.

- anomalías en las pruebas de la función hepática (hepatotoxicidad).

- fallo de los riñones, sangre o proteínas en la orina.

- inflamación pulmonar extensa que puede dar lugar a cicatrización.

- inflamación del páncreas.

- úlceras en la boca.

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

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

***Comunicación de efectos adversos***

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532**.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Alternativamente puede reportar cualquier tipo de efecto adverso ante ANMAT.

***Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.***

**5. Conservación de Elefix®**

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. No congelar.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada vial. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Una vez abierto, utilizar inmediatamente.

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

**Composición de Elefix®**

El principio activo es Eribulina Mesilato

Cada un ml contiene: Eribulina Mesilato 0,50 mg (equivalente a Eribulina 0,44 mg/ml). Excipientes: alcohol absoluto; ácido clorhídrico; hidróxido de sodio; agua para inyectables. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

**Aspecto del producto y contenido del envase**

**Elefix® es una solución inyectable acuosa, transparente e incolora contenida en vial de vidrio que contiene 2 ml de solución.**

**Presentación:**

Envase conteniendo un vial de 2 ml.

**Envase conteniendo un vial de 2 ml.**

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ÉSTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234. Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532**.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.465. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | [elea.com](http://www.elea.com)** Elaborado en Nazarete 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.*

Fecha de última revisión: Junio/2021

508011-00 1 ep-ep



**Elea**