República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1240-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 6 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2019-38684521- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-38684521- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEÚTICA S.A., solicita la corrección de un error material que se habría deslizado en la Disposición DI-2019-3219-APN-ANMAT#MSYDS, por la cual se autorizan nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada YONDELIS / TRABECTEDINA; Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, TRABECTEDINA 1 mg; aprobada por Certificado Nº 54.849.

Que el error detectado recae en la autorización del prospecto e información para el paciente.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto Nº 1759/72 (T.O. 1991).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en la Disposición DI-2019-3219-APN-ANMAT#MSYDS y autorizase el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2019-103606467-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2019-103606385-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el certificado Nº 54.849 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Cumplido, archívese.

EX-2019-38684521- -APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.06 17:38:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.06 17:38:44 -03:00

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

YONDELIS®
TRABECTEDINA 1mg
Polvo liofilizado para inyectable

Industria alemana
Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco de YONDELIS® contiene 1 mg de trabectedina.
1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina.

Excipientes: Sacarosa, Dihidrogenofosfato de potasio, Ácido fosfórico, Hidróxido de potasio

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, código ATC: L01CX01.

INDICACIONES

YONDELIS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiosarcoma.

YONDELIS® en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

La trabectedina se une al surco menor del ácido desoxirribonucleico (ADN), haciendo que la hélice se doble hacia el surco mayor.

Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de estirpes de células tumorales humanas y tumores experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma (ECG)

En un estudio QT/QTc controlado con placebo en pacientes con tumores sólidos avanzados, trabectedina no prolongó el intervalo QTc.

Eficacia clínica

La eficacia y seguridad de la trabectedina frente al sarcoma de los tejidos blandos se basa en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomiosarcoma metastásico o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o recidivado después del tratamiento con al menos antraciclinas e ifosfamida. En este ensayo se administró a los pacientes una dosis de 1,5 mg/m^2 de trabectedina mediante una perfusión intravenosa de 24 horas de duración cada 3 semanas o, alternativamente, se les administró una dosis semanal de 0,58 mg/m^2 en forma de perfusión intravenosa de 3 horas de duración durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. El análisis especifico en el protocolo para el tiempo hasta la progresión tumoral (TPT) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de perfusión durante 24 h c/ 3 semanas [cociente de riesgos instantáneos (HR) = 0,734; intervalo de confianza (IC): 0,554 - 0,974]. Las medianas del TPT fueron 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) en el grupo que recibió la perfusión 24 h c/ 3 semanas, y de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) en el grupo tratado con perfusión durante 3 h semanal (p = 0,0302). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (SG). La mediana de SG con el régimen de perfusión 24 h c/ 3 semanas fue de 13,9 meses (IC: 12,5-18,6) y el 60,2 % de los pacientes estaban vivos al año (IC: 52,0 %-68,5 %).

Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de 3 ensayos de fase II (de brazo único) con poblaciones similares tratadas con la misma pauta. En estos ensayos se evaluaron un total de 100 pacientes con liposarcoma y leiomiosarcoma y 83 pacientes con otros tipos de sarcoma.

Los resultados del programa de acceso expandido para pacientes con STB (estudio ET743-SAR-3002) mostraron que, entre 903 sujetos evaluados para SG, la mediana de supervivencia fue 11,9 meses (IC del 95%: 11,2, 13,8). La mediana de supervivencia por tipo de tumor clasificado por histología fue 16,2 meses [IC del 95%: 14,1, 19,5] para sujetos con leiomiosarcoma y liposarcoma y 8,4 meses [IC del 95%: 7,1, 10,7] para sujetos con otros tipos de sarcoma. La mediana de la supervivencia para sujetos con liposarcoma fue 18,1 meses [IC del 95%: 15,0, 26,4] y para sujetos con leiomiosarcoma 16,2 meses [IC del 95%: 11,7, 24,3].

Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de un estudio de fase III aleatorizado y con control activo de trabectedina vs. dacarbazina (Estudio ET743-SAR-3007), en pacientes con liposarcoma o leiomiosarcoma irresecable o metastáticos tratados previamente con al menos un régimen con una antraciclina y una ifosfamida o un régimen con una antraciclina y otro régimen de quimioterapia citotóxica. Los pacientes del grupo de la trabectedina recibieron una inyección intravenosa de 20 mg de dexametasona antes de cada infusión de trabectedina. En total, se aleatorizó a 384 pacientes al grupo de trabectedina [1,5 mg/m^2 una vez cada 3 semanas (c/3 semanas 24-h)] y a 193 pacientes al grupo de dacarbazina (1 g/m^2 una vez cada 3 semanas). La mediana de la edad de los pacientes fue de 56 años (intervalo entre 17 y 81), el 30 % eran hombres, el 77 % caucásicos, el 12 % afroamericanos y el 4 % asiáticos. Se administró una mediana de 4 y 2 ciclos a los pacientes de los grupos de trabectedina y dacarbazina, respectivamente. La variable principal de la eficacia del estudio fue la supervivencia global (SG), en el que se incluyeron 381 muertes (el 66 % de los pacientes aleatorizados): 258 (67,2 %) muertes en el grupo de trabectedina y 123 (63,7 %) muertes en el grupo de dacarbazina (HR 0,927 [IC 95 %: 0,748, 1,150; p = 0,4920]). En el análisis final no se observaron diferencias significativas: durante una mediana de seguimiento de la supervivencia de 21,2 meses, la mediana del grupo de trabectedina fue de 13,7 meses (IC 95 %: 12,2, 16,0) y la mediana del grupo de dacarbazina fue de 13,1 meses [IC 95 %: 9,1, 16,2]. Los principales criterios de valoración secundarios se resumen en la tabla siguiente:

Resultados de eficacia del estudio ET743-SAR-3007

Variables / Población del estudio	Trabectedina	Dacarbazina	Cociente de Riesgos / de probabilidad	Valor *p*
Variable principal	**n = 384**	**n = 193**		
Supervivencia global, n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Variables secundarias	**n = 345**	**n = 173**		
SLP (meses; IC del 95%)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
TRG, n (%); Cociente de	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33

probabilidad (IC del 95%)				
DR (meses; IC del 95%)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
TBC, n (%); Cociente de probabilidad (IC del 95%)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

SLP: supervivencia libre de progresión; TRG: tasa de respuesta global; DR: duración de la respuesta; TBC: tasa de beneficio clínico.

Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes del estudio en fase II, aleatorizado, abierto y multicéntrico [JapicCTI-121850] realizado en pacientes japoneses con sarcoma relacionado con una translocación (TRS, por sus siglas en inglés), siendo los más frecuentes liposarcoma mixoide de células redondas (n= 24), sarcoma sinovial (n=18), condrosarcoma mesenquimatoso (n=6) y sarcoma de Ewing extraesquelético/PNET, sarcoma alveolar de partes blandas, rabdomiosarcoma alveolar y sarcoma de células claras (n= 5, cada uno). En el estudio se evaluó la eficacia y la seguridad de la trabectedina frente a los cuidados paliativos (BSC, por sus siglas en inglés) como tratamiento de segunda línea o posterior para pacientes con TRS avanzado que no responden o presentan intolerancia a la pauta quimioterapéutica estándar. Los pacientes recibieron la dosis de trabectedina de 1,2 mg/m^2 recomendada para pacientes japoneses [1,2 mg/m^2 una vez cada 3 semanas (c/3 semanas 24-h)]. En el estudio participó un total de 76 pacientes japoneses, entre los cuales se incluyó a 73 en el grupo de análisis final. La variable principal del estudio fue la SLP, que mostró una mejora estadísticamente significativa a favor de la trabectedina sobre los BSC [HR=0,07; IC del 95%: 0,03-0,16; p<0,0001], y la mediana de la SLP en el grupo que recibió trabectedina de 5,6 meses [IC del 95%: 4,1-7,5] y en el grupo de BSC de 0,9 meses [IC del 95 %: 0,7-1,0]. Las variables secundarias incluyeron la tasa de respuesta objetiva usando los criterios RECIST y Choi. Con los criterios RECIST, la tasa de respuesta global (TRG) entre los pacientes tratados con trabectedina fue 3 (8,1 %; IC del 95 %: 1,7-21,9%) y 0 (0 %, IC del 95 %: 0,0-9,7%) entre los pacientes tratados con cuidados paliativos, mientras que la tasa de beneficio clínico (TBC) fue de 24 (64,9%, IC del 95%: 47,5-79,9%) frente a 0 (0%, IC del 95%: 0,0-9,7%), respectivamente. Con los criterios Choi, la TRG entre los pacientes tratados con trabectedina fue 4 (10,8%; IC del 95 %: 3,0-25,4%) y 0 (0%, IC del 95%: 0,0-9,7%) entre los pacientes tratados con cuidados paliativos, mientras que la TBC fue de 7 (18,9%, IC del 95%: 8,0-35,2%) frente a 0 (0%, IC del 95%: 0,0-9,7%), respectivamente.

La eficacia de la combinación YONDELIS®- Doxorubicina Liposomal Pegilada (DLP) frente al cáncer de ovario recidivante se basa en ET743-OVA-301, un estudio aleatorizado de fase 3 con 672

pacientes que recibieron trabectedina (1,1 mg/m^2) y DLP (30 mg/m^2) cada 3 semanas o DLP (50 mg/m^2) cada 4 semanas. El análisis principal de la supervivencia libre de progresión (SLP) se hizo con 645 pacientes con enfermedad mensurable y fue evaluado mediante una revisión radiológica independiente. El tratamiento en el grupo de combinación redujo en un 21% el riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con DLP sola (HR=0,79, IC: 0,65-0,96, p=0,0190). El análisis secundario de SLP y la tasa de respuesta también fue favorable al grupo de tratamiento combinado. Los resultados del análisis principal de la eficacia se resumen en la tabla siguiente:

Análisis de la eficacia en ET743-OVA-301

	YONDELIS® + DLP	**DLP**	**Cociente de riesgos instantáneos/de probabilidad**	**Valor p**
Supervivencia sin progresión				
Revisión radiológica independiente ***enfermedad mensurable ****	**n = 328**	**n = 317**		
Mediana de SLP (IC del 95 %) (meses)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190[a]
Tasa de SLP en 12 meses (IC del 95%) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Revisión oncológica independiente, ***todos los pacientes aleatorizados***	**n = 336**	**n = 335**		
Mediana de SLP (IC del 95 %) (meses)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 [a]
Supervivencia global (SG) (análisis final – n = 522 acontecimientos)				
Todos los pacientes aleatorizados	**n = 337**	**n = 335**		
Mediana de SG (IC del 95 %) (meses)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 [a]
Supervivencia global en población sensible a platino (análisis final n=316 acontecimientos)				
	n=218	n=212		
Mediana de SG (IC del 95 %) (meses)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056[a]
Tasa de respuesta global (TRG)				
Revisión radiológica independiente, ***todos los pacientes aleatorizados***	**n = 337**	**n = 335**		

TRG (IC del 95 %) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 [b]

*Análisis principal de la eficacia
[a]Prueba log rank
[b]Prueba de Fisher

Según una revisión oncológica independiente, los pacientes con un intervalo libre de platino (ILP) < 6 meses (35% en el grupo de YONDELIS® + DLP y 37% en el de DLP) arrojaron valores similares de SLP en los dos grupos, con una mediana de SLP de 3,7 meses (HR = 0,89; IC: 0,67-1,20). En pacientes con un ILP ≥ 6 meses (65% en el grupo de YONDELIS® + DLP y 63% en el de DLP), la mediana de la SLP fue de 9,7 meses en el grupo de YONDELIS® + DLP y de 7,2 meses en el de DLP en monoterapia (HR = 0,66; IC: 0,52-0,85).

En el análisis final, el efecto de la combinación YONDELIS®+DLP *vs.* DLP sola sobre la supervivencia global fue más pronunciado en pacientes con un ILP ≥ 6 meses (población sensible a platino: 27,0 vs 24,1 meses; HR = 0,83; IC: 0,67-1,04) que cuando el ISP era < 6 meses (población resistente a platino: 14,2 y 12,4 meses; HR = 0,92; IC: 0,70-1,21).

El beneficio en la SG de YONDELIS® con DLP no se debió al efecto de tratamientos posteriores los cuales estuvieron distribuidos equitativamente en los dos brazos de tratamiento.

En el análisis multivariante que incluye el ILP, el efecto del tratamiento en la supervivencia global fue favorable de forma estadísticamente significativa a la combinación YONDELIS® + DLP sobre DLP sola (todos los pacientes aleatorizados: p= 0,0285; población sensible a platino, p= 0,0319).

No se dispone de datos de comparación entre YONDELIS® + DLP y un esquema basado en platino en pacientes sensibles al platino.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las mediciones generales de calidad de vida.

Población pediátrica

En el estudio de fase I-II SAR-2005 se reclutaron un total de 50 pacientes pediátricos con rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing o sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma. Ocho pacientes fueron tratados con dosis de 1,3 mg/m^2 y 42 con dosis de 1,5 mg/m^2. Trabectedina se administró cada 21 días en perfusión intravenosa de 24 horas. Cuarenta pacientes fueron evaluables para respuesta. Se observó una respuesta parcial (RP) confirmada centralmente: TRG: 2,5% IC del 95% (0,1% - 13,2%). La RP correspondió a un paciente con rabdomiosarcoma alveolar. La duración de la respuesta fue de 6,5 meses. No se observaron respuestas en sarcoma de Ewing ni en sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma [TR: 0% IC del 95% (0%-

30,9%)]. Tres pacientes tuvieron enfermedad estable (uno con rabdomiosarcoma después de 15 ciclos, uno con sarcoma de células fusiformes después de 2 ciclos y uno con sarcoma de Ewing después de 4 ciclos.

Las reacciones adversas notificadas incluyeron elevación reversible de enzimas hepáticas y trastornos hematológicos. Además, se notificaron fiebre, infección, deshidratación y trombosis/embolismo.

Propiedades Farmacocinéticas

Distribución
La exposición sistémica tras una administración intravenosa en forma de perfusión a velocidad constante es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m^2, incluida. El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartimental.

Tras la administración intravenosa, se ha demostrado que la trabectedina posee un volumen aparente de distribución elevado, acorde con una unión elevada a proteínas plasmáticas y tisulares (el 94 % - 98 % de la trabectedina en plasma está unida a proteínas). El volumen de distribución en estado estacionario de la trabectedina en humanos supera el valor de 5.000 l.

Biotransformación
La isoenzima P450 3A4 del citocromo P450 es responsable mayoritariamente del metabolismo oxidativo de la trabectedina a concentraciones clínicamente relevantes. Otras enzimas del P450 pueden contribuir al metabolismo. La trabectedina no induce ni inhibe las principales enzimas del citocromo P450.

Eliminación
La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es baja (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Tras la administración de una dosis de trabectedina marcada radiactivamente a pacientes con cáncer, la media de la recuperación de la radioactividad total en heces (SD) es del 58 % (17 %) y la media de la recuperación en orina (SD) es del 5,8 % (1,73 %). Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (30,9 l/h) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 35 l/h. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación

poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 49 %, y la variabilidad intra-individual fue del 28 %.

Una población de análisis farmacocinético mostró que, cuando se administra en combinación con DLP, el aclaramiento en plasma de la trabectedina disminuye un 31%; la farmacocinética en plasma de la DLP no se ve influenciada por la administración concomitante de trabectedina.

Poblaciones especiales

Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (intervalo 19-83 años) ni el sexo, ni el peso corporal total (intervalo: 36 a 148 kg) o la superficie corporal (intervalo: 0,9 a 2,8 m^2) afectan al aclaramiento plasmático de trabectedina. Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que las concentraciones en plasma de trabectedina observadas en la población japonesa al nivel de dosis de 1,2 mg/m^2 fueron equivalentes a las obtenidas en la población occidental no japonesa a 1,5 mg/m^2.

Insuficiencia renal

En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, no se observó que la función renal de los pacientes, medida mediante el aclaramiento de creatinina en un rango de valores (≥ 30,3 ml/min), tuviese una influencia relevante sobre la farmacocinética de la trabectedina. No se dispone de datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30,3 ml/min. La baja recuperación (< 9 % en todos los pacientes estudiados) de la radiactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ^{14}C indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia hepática

El efecto que ejerce la insuficiencia hepática en la farmacocinética de la trabectedina se evaluó en 15 pacientes con cáncer, empleando dosis de entre 0,58 y 1,3 mg/m^2 administradas como infusiones de 3 horas de duración. La media geométrica de exposición a trabectedina normalizada en función de la dosis (AUC) aumentó en un 97% (IC del 90%: 20%, 222%) en 6 pacientes con insuficiencia hepática moderada (aumento en los niveles de bilirrubina sérica de 1,5 a 3 veces el LSN y aumento de aminotransferasas (AST o ALT) inferior a 8 veces el LSN), después de la administración de una sola dosis de trabectedina de 0,58 mg/m^2 (n=3) o 0,9 mg/m^2 (n=3) en comparación con 9 pacientes con una función hepática normal a quienes se proporcionó una sola dosis de trabectedina de 1,3 mg/m^2 [*ver Posología y Forma de Administración y Advertencias y Precauciones especiales de Empleo*]

Datos preclínicos sobre seguridad

Farm. HUEI PING TOANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Los datos preclínicos indican que la trabectedina posee un efecto limitado sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso central a exposiciones por debajo del intervalo clínico terapéutico en términos de AUC.

Los efectos de la trabectedina sobre la función cardiovascular y respiratoria se han investigado mediante estudios *in vivo* (en monos *Cynomolgus* anestesiados). Se seleccionó un régimen de infusión de 1 hora para alcanzar niveles máximos en plasma (valores de $C_{máx}$) del orden de los observados en la práctica clínica. Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron 10,6 ± 5,4 ($C_{máx}$), superiores a los obtenidos en los pacientes después de la infusión de 1.500 $\mu g/m^2$ durante 24 h ($C_{máx}$ de 1,8 ± 1,1 ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante perfusión de 3 horas ($C_{máx}$ de 10,8 ± 3,7 ng/ml).

La mielosupresión y la hepatotoxicidad fueron los principales efectos tóxicos detectados con trabectedina. Los hallazgos observados incluyeron toxicidad hematopoyética (leucopenia grave, anemia y depleción linfoide y de médula ósea), así como incrementos en las pruebas de función hepática, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones locales graves en el lugar de inyección. Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina; no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estos hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

La trabectedina es genotóxica tanto *in vitro* como *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.
No se han realizado estudios de fertilidad con trabectedina, sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se ha observado un número limitado de cambios histopatológicos en las gónadas. Dada la naturaleza del compuesto (citotóxico y mutagénico), es probable que afecte a la capacidad de reproducción.

En un estudio con ratas gestantes que recibieron una dosis única i.v. de 0,061 mg/kg de trabectedina marcada con ^{14}C, se observó transferencia placentaria de trabectedina y exposición fetal a la misma. La concentración máxima de radioactividad en el tejido fetal fue similar a la del plasma o la sangre maternos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

YONDELIS® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. Su uso debe limitarse a oncólogos cualificados o a otros profesionales sanitarios especializados en la administración de agentes citotóxicos.

Posología

Para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos, la dosis recomendada es de 1,5 mg/m^2 de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Para el tratamiento del cáncer de ovario, YONDELIS® se administra cada tres semanas mediante infusión a lo largo de 3 horas a una dosis de 1,1 mg/m^2 inmediatamente después de 30 mg/m^2 de DLP. Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión de DLP, la dosis inicial se administra a una tasa no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la infusión, las infusiones de DLP pueden administrarse a lo largo de 1 hora (ver también la información de prescripción de DLP, que contiene consejos concretos sobre su administración).

30 minutos antes de recibir DLP (en tratamiento combinado) o YONDELIS® (en monoterapia), se les debe administrar a todos los pacientes corticosteroides, por ejemplo 20 mg de dexametasona por vía intravenosa, no sólo como profilaxis antiemética, sino también porque parece que produce efectos hepatoprotectores. Si fuera necesario, se pueden administrar además otros antieméticos.

Para permitir el tratamiento con YONDELIS®, es necesario que se cumplan los siguientes criterios:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1.500/mm^3.
- Recuento de plaquetas ≥ 100.000/mm^3.
- Bilirrubina ≤ límite superior de la normalidad (LSN).
- Fosfatasa alcalina ≤ 2,5 x LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo, se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o gamma glutamil transpeptidasa [GGT]).
- Albúmina ≥ 25 g/l.
- Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) ≤ 2,5 x LSN.
- Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (monoterapia), creatinina sérica ≤1,5 mg/dl (≤ 132,6 µmol/l) o aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min (tratamiento combinado).
- Creatina fosfoquinasa (CPK) ≤ 2,5 x LSN.
- Hemoglobina ≥ 9 g/dl.

Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mismos criterios. En caso contrario, el tratamiento debe retrasarse durante un periodo máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios.

IF-2019-69669328-APN-DGA#ANMAT
Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-103606467-APN-DERM#ANMAT

Deben realizarse controles adicionales de los parámetros hematológicos bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y CPK cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento, y en los ciclos posteriores, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos.

En todos los ciclos se administrará la misma dosis, siempre que no se observe toxicidad de grado 3-4 y que el paciente cumpla los criterios de repetición del tratamiento.

Ajuste de la dosis durante el tratamiento
Antes de repetir el tratamiento, los pacientes deben cumplir los criterios basales definidos anteriormente. En caso de que se produzca alguno de los siguientes acontecimientos en cualquier momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse un nivel, según las indicaciones de la tabla 1, para los ciclos siguientes:

- Neutropenia < 500/mm^3 de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección
- Trombocitopenia < 25.000/mm^3
- Incremento de los valores de bilirrubina > LSN y/o fosfatasa alcalina > 2,5 x LSN
- Incremento de los niveles de aminotransferasas (AST o ALT) > 2,5 x LSN (monoterapia) o >5 x LSN (tratamiento combinado) que no se haya recuperado en el día 21.
- Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (como náuseas, vómitos, cansancio)

Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar un escalado de dosis en los ciclos siguientes. Si alguna de estas toxicidades reaparece en los ciclos posteriores en un paciente que muestre un beneficio clínico, la dosis podría reducirse aún más (véase a continuación). En caso de toxicidad hematológica, pueden administrarse factores estimulantes de colonias siguiendo la práctica habitual local.

Tabla 1: Modificación de las dosis de YONDELIS® (en monoterapia para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos (STB) o en combinación para el tratamiento del cáncer de ovario) y DLP

	Sarcoma de los tejidos blandos	**Cáncer de ovario**	
	YONDELIS®	YONDELIS®	DLP
Dosis inicial	1,5 mg/m^2	1,1 mg/m^2	30 mg/m^2
Primera reducción	1,2 mg/m^2	0,9 mg/m^2	25 mg/m^2
Segunda reducción	1 mg/m^2	0,75 mg/m^2	20 mg/m^2

Véase información más detallada sobre el ajuste de la dosis de DLP en la información de prescripción de ésta.

En caso de que fuera necesario seguir reduciendo la dosis, debe considerarse la suspensión del tratamiento.

Duración del tratamiento
En los ensayos clínicos no hubo límites predefinidos en cuanto al número de ciclos administrados. El tratamiento continuó mientras persistió el beneficio clínico. YONDELIS® se ha administrado durante 6 o más ciclos al 29,5 % y al 52% de pacientes tratados con la dosis y la pauta de monoterapia y de tratamiento combinado, respectivamente. Estos regímenes de monoterapia y combinado se han utilizado hasta 38 y 21 ciclos, respectivamente. No se han observado toxicidades acumuladas en pacientes a los que se les administraron múltiples ciclos.

Población pediátrica
YONDELIS® no se debe administrar a niños menores de 18 años con sarcomas pediátricos por falta de eficacia (ver "Propiedades farmacodinámicas" para los resultados del estudio en sarcomas pediátricos).

Personas de edad avanzada
No se han realizado ensayos específicos en pacientes de edad avanzada. En general, el 20 % de los 1.164 pacientes del análisis de seguridad integrado de ensayos clínicos de monoterapia tenían más de 65 años de edad. De las 333 pacientes con cáncer de ovario que recibieron trabectedina en combinación con DLP, el 24% tenían 65 años o más y el 6%, más de 75 años. En esta población de pacientes, no se observaron diferencias relevantes en el perfil de seguridad. No parece que ni el aclaramiento plasmático ni el volumen de distribución de la trabectedina se vean afectados por la edad.
Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad de forma rutinaria.

Insuficiencia hepática
Se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática, ya que la exposición sistémica a trabectedina está aumentada, lo que podría aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con niveles séricos basales elevados de bilirrubina no deben ser tratados con YONDELIS®. Durante el tratamiento con YONDELIS®, se deben controlar las pruebas de función hepática, ya que podrían necesitarse ajustes de dosis (ver Tabla 1 y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Insuficiencia renal
No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min en monoterapia y < 60 ml/min en el tratamiento combinado) y, por tanto, YONDELIS® no debe utilizarse en esta población de pacientes (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Considerando las características farmacocinéticas de la trabectedina (ver "Propiedades farmacocinéticas"), no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Forma de administración
Es muy recomendable la administración intravenosa de este fármaco a través de una vía venosa central (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones").

Ver las instrucciones para la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración en "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

Incompatibilidades

YONDELIS® no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en la sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación para perfusión intravenosa
YONDELIS® debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión intravenosa. Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas para preparar la solución para perfusión (ver Instrucciones para la reconstitución y para la dilución).

Cuando se utilice en combinación con DLP, la vía intravenosa debe lavarse bien con 50 mg/ml (5 %) de solución de glucosa para perfusión después de la administración de DLP y antes de la administración de YONDELIS®. El uso para la perfusión de un diluyente distinto de la solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para este lavado de línea puede provocar la precipitación de la DLP (ver también la información de prescripción del producto de DLP, que contiene instrucciones concretas sobre su manipulación).

Instrucciones para la reconstitución

Cada vial con 1 mg de trabectedina se reconstituye con 20 ml de agua para preparaciones inyectables. La solución obtenida posee una concentración de 0,05 mg/ml y está destinada a un solo uso.

Se debe utilizar una jeringa para inyectar 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial. Se debe agitar el vial hasta que el fármaco se disuelva completamente. La solución reconstituida es transparente, incolora o ligeramente amarillenta sin partículas visibles.

Esta solución reconstituida contiene 0,05 mg/ml de trabectedina. Requiere diluciones posteriores y está indicada para un solo uso.

Instrucciones para la dilución
La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. El volumen necesario se calcula del siguiente modo:

$$\textit{Volumen (ml)} = \frac{\textit{SC (m}^2\textit{) x dosis individual (mg/m}^2\textit{)}}{0{,}05 \text{ mg/ml}}$$

SC = superficie corporal

Si la administración se realiza a través de una vía venosa central, se debe extraer del vial la cantidad de solución reconstituida adecuada y añadirla a una bolsa de perfusión que contenga 500 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5%) para perfusión), siendo la concentración de trabectedina en la solución para perfusión ≤ 0,030 mg/ml.

Si no se puede utilizar una vía venosa central y hay que recurrir a una vía venosa periférica, la solución reconstituida debe añadirse a una bolsa de perfusión que contenga ≥ 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión).

Antes de la administración se realizará una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar la posible presencia de partículas. La solución para perfusión preparada deberá administrarse de inmediato.

Instrucciones de manipulación y eliminación
YONDELIS® es un medicamento antineoplásico citotóxico y, como otros compuestos potencialmente tóxicos, debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. El personal debe haber recibido formación en las técnicas correctas de reconstitución y dilución del medicamento y, durante la reconstitución y la dilución del fármaco, debe llevar ropa protectora, incluyendo mascarilla, gafas protectoras y guantes. Las mujeres del personal que estén embarazadas no deben trabajar con este medicamento.

El contacto accidental con la piel, los ojos o las membranas mucosas debe tratarse inmediatamente con agua en abundancia.

No se han observado incompatibilidades entre YONDELIS® y los frascos de vidrio tipo I, ni con las bolsas y los tubos de policloruro de vinilo (PVC) y polietileno (PE), ni con los reservorios de poliisopreno ni los sistemas de acceso vascular implantables de titanio.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la trabectedina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Composición Cualitativa y Cuantitativa".
- Infección concurrente grave o no controlada.
- Lactancia (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").
- Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Insuficiencia hepática

Los pacientes deben cumplir unos criterios específicos respecto a los parámetros de la función hepática para poder iniciar el tratamiento con YONDELIS®. Dado que la exposición sistémica a trabectedina es, en promedio, aproximadamente el doble (ver Propiedades Farmacocinéticas) debido a insuficiencia hepática y, por lo tanto, el riesgo de presentar toxicidad puede aumentar, los pacientes con hepatopatías clínicamente relevantes, como hepatitis crónica activa, deben someterse a una monitorización estrecha para, en caso necesario, realizar un ajuste de la dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina en suero no deben ser tratados con trabectedina (ver "Posología y forma de administración").

Insuficiencia renal
El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar YONDELIS® ni en monoterapia ni en combinación en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o < 60 ml/min, respectivamente (ver "Posología y forma de administración").

Neutropenia y trombocitopenia
Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 ó 4 asociados al tratamiento con YONDELIS®. Se deben realizar hemogramas completos, que incluyan fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento (momento basal), cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento y, posteriormente, al menos una vez entre ciclos (ver "Posología y forma de administración"). Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. En este caso, se iniciará inmediatamente un tratamiento de soporte activo.

YONDELIS® no debe administrarse a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm^3 y de plaquetas inferiores a 100.000 células/mm^3. Si se presenta neutropenia intensa (RAN <500 células/mm^3) de más de 5 días de duración o asociada con fiebre o infección, se recomienda reducir la dosis (ver "Posología y forma de administración").

Náuseas y vómitos
Todos los pacientes deberán recibir tratamiento profiláctico antiemético con corticosteroides, como dexametasona (ver "Posología y forma de administración").

Rabdomiólisis y elevaciones graves de la CPK (> 5 x LSN)
No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK > 2,5 x LSN (ver "Posología y forma de administración"). Raramente se han notificado casos de rabdomiólisis que generalmente se asociaron con mielotoxicidad, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal o multiorgánica. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades o debilidad o dolor muscular se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiólisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con YONDELIS® hasta que el paciente se recupere por completo.

Se deben tomar medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con rabdomiólisis (por ejemplo, estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiólisis.

Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH)
En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). YONDELIS® no debe utilizarse en pacientes con niveles elevados de bilirrubina. Los pacientes con incrementos de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar un ajuste de la dosis (ver "Posología y forma de administración").

Reacciones en el punto de inyección
Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central (ver "Posología y forma de administración"). Cuando se administra la trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en el lugar de inyección.

La extravasación de trabectedina puede provocar necrosis de los tejidos y requerir desbridamiento. No se dispone de un antídoto específico para la extravasación de trabectedina. La extravasación debe tratarse según la práctica habitual local.

Reacciones alérgicas
Durante la experiencia post comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad con una frecuencia muy rara para los casos con desenlace fatal, asociadas a la administración de trabectedina sola o en combinación con DLP (ver "Contraindicaciones" y "Reacciones adversas").

Disfunción cardíaca
Se recomienda controlar los síntomas o signos clínicos cardíacos de los pacientes. También se recomienda controlar la FEVI a nivel basal y periódicamente durante el tratamiento, especialmente en pacientes con riesgo de cardiomiopatía por exposición previa a antraciclinas y en pacientes con síntomas de disminución de la actividad cardíaca.

Síndrome de fuga capilar (SFC)
Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar (SFC) con trabectedina (incluyendo casos con desenlaces fatales). En caso de desarrollar síntomas de SFC, tales como edema sin causa aparente con o sin hipotensión, el médico debe revaluar la concentración de albúmina sérica. Una disminución rápida de la concentración de albúmina sérica podría indicar SFC. En caso de confirmarse el diagnóstico de SFC, tras excluir otras posibles causas, el médico debe interrumpir el tratamiento con trabectedina e iniciar el tratamiento para el SFC de acuerdo con las directrices institucionales (ver "Posología y forma de administración" y "Reacciones Adversas").

Otros

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Debe evitarse la administración concomitante de YONDELIS® con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Si esto no es posible, se requiere una monitorización estrecha de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir la dosis de trabectedina.

Se deben tomar medidas de precaución si se administran medicamentos asociados con hepatotoxicidad de forma concomitante con trabectedina, ya que se puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.

El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la combinación de trabectedina ni con fenitoína ni con vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados. Está específicamente contraindicada la administración de trabectedina junto con la vacuna de la fiebre amarilla (ver "Contraindicaciones").

Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 3 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Los varones en edad fértil deben utilizar medidas contraceptivas durante el tratamiento y hasta 5 meses después del tratamiento (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por vial; esto es, esencialmente "exento de potasio".

Véase también la información de prescripción de DLP, que contiene información más detallada sobre advertencias y precauciones.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina
Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Puesto que trabectedina es metabolizada principalmente por CYP3A4, las concentraciones de trabectedina en plasma, probablemente estarán aumentadas en pacientes a quienes se les han administrado de forma conjunta fármacos que potencialmente inhiben la actividad de esta isoenzima.
De manera similar, la administración de trabectedina junto con potentes inductores de CPY3A4 puede aumentar la eliminación metabólica de trabectedina. Dos estudios *in vivo* fase 1 de interacción fármaco-fármaco han confirmado tendencias hacia exposiciones de trabectedina incrementadas y reducidas cuando se administró con ketoconazol y rifampicina, respectivamente.

Cuando ketoconazol fue administrado junto con trabectedina, la exposición de trabectedina en plasma aumentó aproximadamente un 21% para la C_{max} y un 66% para el AUC, pero no se identificaron nuevas cuestiones relativas a seguridad. Se requiere un seguimiento cercano de la toxicidad en pacientes que reciben trabectedina en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol oral, fluconazol, ritonavir, claritromicina o aprepitant) y, si es posible, tales combinaciones deberían ser evitadas. En caso de que tales combinaciones fueran necesarias, se deberían aplicar los ajustes de dosis apropiados en caso de toxicidad (ver "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Cuando rifampicina fue administrado junto con trabectedina, la exposición de trabectedina en plasma disminuyó aproximadamente un 22% para la C_{max} y un 31% para el AUC. Por lo tanto, el uso concomitante de trabectedina con fuertes inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan), si es posible, debería ser evitado (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Durante el tratamiento con trabectedina se debe evitar el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Los datos preclínicos han demostrado que la trabectedina es un sustrato de la P-gp. La administración concomitante de inhibidores de la P-gp, por ejemplo, ciclosporina y verapamilo, puede alterar la distribución de la trabectedina y/o su eliminación. Todavía no se ha establecido la relevancia de esta interacción, por ejemplo, en cuanto a la toxicidad para el sistema nervioso central (SNC). En estas situaciones deberán tomarse medidas de precaución.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre exposición a este medicamento durante el embarazo.
No obstante, dado su mecanismo de acción, la trabectedina puede producir defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. La trabectedina atravesó la placenta cuando se administró a ratas gestantes. La trabectedina no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se informará a la paciente del posible riesgo para el feto (ver "Datos preclínicos sobre seguridad") y se monitorizará estrechamente. Si se administra trabectedina al final del embarazo, deberán monitorizarse cuidadosamente las posibles reacciones adversas en los neonatos.

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 3 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético.

Lactancia
Se desconoce si trabectedina se excreta en la leche humana. No se ha estudiado la excreción de trabectedina en la leche en animales. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización del mismo (ver "Contraindicaciones").

Fertilidad
Los varones en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 5 meses después del tratamiento (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con YONDELIS® produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de óvulos o esperma. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se ha notificado la aparición de cansancio y/o astenia en pacientes en tratamiento con

Farm. HUEI PING TSAI
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

trabectedina. Los pacientes que experimenten cualquiera de estas reacciones adversas durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Cabe esperar que la mayoría de los pacientes tratados con YONDELIS® presenten reacciones adversas de cualquier grado (el 91% en monoterapia y el 99% en tratamiento combinado) y que menos de un tercio sean reacciones adversas severas de una intensidad de grado 3 ó 4 (10% en monoterapia y 25% en tratamiento combinado). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron neutropenia, náuseas, vómitos, aumento de AST/ALT, anemia, fatiga, trombocitopenia, anorexia y diarrea.

Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % y el 0,9 % de los pacientes tratados en monoterapia y en tratamiento combinado, respectivamente. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal o multiorgánica y rabdomiólisis.

Tabla de reacciones adversas

El siguiente resumen del perfil de seguridad de YONDELIS® está basado en las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos, estudios de seguridad posteriores a la autorización y reportes espontáneos.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en pacientes tratados con YONDELIS® con la pauta recomendada en cada indicación para el sarcoma de los tejidos blandos y cáncer de ovario. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio.

Las reacciones adversas se listan según la Clasificación por Órganos y Sistemas y según frecuencia. Las frecuencias se clasifican en:

muy frecuentes	(≥ 1/10)
frecuentes	(≥ 1/100 a < 1/10)
poco frecuentes	(≥ 1/1000 a < 1/100)
raras	(≥ 1/10.000 a < 1/1000)

Clasificación por	Muy frecuentes	frecuentes	Poco frecuentes	Raras

Órganos y Sistemas				
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica	Sepsis	Shock séptico	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Deshidratación Hipokalemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos Disgeusia Neuropatía sensorial periférica Síncope*		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones* Disfunción ventricular izquierda*		
Trastornos vasculares		Hipotensión Sofocos	Síndrome de fuga capilar	
Trastornos respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Disnea Tos	Embolismo pulmonar*	Edema pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Nauseas Vómitos Constipación Diarrea Estomatitis	Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato	Aumento de la gamma-glutamiltransferasa		Falla hepática

	aminotransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea Aumento de la bilirrubina en sangre			
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar*	Rash Alopecia Hiperpigmentación de la piel*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgias Dolor de espalda Aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea	Mialgia	Rabdomiólisis	
Trastornos generales y Alteraciones en el sitio de administración	Fatiga Pirexia Edema Inflamación de las mucosas*	Reacciones en el sitio de inyección	Extravasación Necrosis del tejido blando	
Investigaciones	Aumento de la creatinina sanguínea Disminución de la albúmina sanguínea	Disminución de peso		

* Reacción adversa solo para el cáncer de ovario

En el grupo de YONDELIS® + DLP, las pacientes de razas distintas de la caucásica (sobre todo las asiáticas) presentaron una incidencia mayor que las caucásicas de reacciones adversas de grado 3 ó 4 (96% frente a 87%) y de reacciones adversas graves (44% frente a 23% para todos los grados). Las diferencias se observaron sobre todo en relación con la neutropenia (93% frente a 66%), la anemia (37% frente a 14%) y la trombocitopenia (41% frente a 19%). No obstante, la incidencia de complicaciones clínicas relacionadas con la toxicidad hematológica, como infecciones o

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

hemorragias graves, o las que provocaron la muerte o la suspensión del tratamiento, fueron similares en las dos subpoblaciones.

Descripciones de reacciones adversas particulares

Reacciones adversas más frecuentes

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Neutropenia

La neutropenia es el tipo de toxicidad hematológica más frecuente. Sigue una pauta previsible de inicio rápido y reversibilidad, y raramente se asocia con fiebre o infección. Los mínimos de neutrófilos ocurren con una mediana de 15 días y se recuperan en una semana. El análisis por ciclos realizado en pacientes tratados en monoterapia mostró neutropenia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 19 % y 8 % de los ciclos respectivamente. En esta población se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos.

Trombocitopenia

Se observaron reacciones hemorrágicas relacionadas con trombocitopenia en < 1 % de los pacientes tratados en monoterapia. El análisis por ciclos realizado con estos pacientes mostró trombocitopenia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente.

Anemia

En el 93 % y el 94% de los pacientes tratados con pautas de monoterapia y de combinación, respectivamente, se produjo anemia. Los porcentajes de pacientes con anemia en el momento basal fueron del 46% y del 35%, respectivamente. El análisis por ciclos realizado con los pacientes tratados en monoterapia mostró anemia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3% y el 1% de los ciclos respectivamente.

Trastornos hepatobiliares

Incrementos de los niveles de AST/ALT

La mediana del tiempo para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). El análisis por ciclo realizado con pacientes tratados en monoterapia mostró incrementos de grado 3 de AST y ALT en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25

días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos severas en el tiempo.

Hiperbilirrubinemia
Los valores máximos de bilirrubina aparecen aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resuelven en aproximadamente dos semanas después de su aparición.

Las pruebas de la función hepática predictivas de toxicidad intensa (en cumplimiento de la ley de Hy) y las manifestaciones clínicas de lesiones hepáticas graves fueron poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1 % de los signos y síntomas individuales, entre los que se incluyen ictericia, hepatomegalia o dolor hepático. La mortalidad por lesión hepática se produjo en menos del 1 % de los pacientes en las dos pautas de tratamiento.

Otras reacciones adversas

Fallo hepático: Se han notificado casos raros de fallo hepático (incluyendo casos con desenlace fatal) en pacientes con enfermedades subyacentes graves tratados con trabectedina, tanto en ensayos clínicos como durante la experiencia post comercialización. Algunos factores de riesgo potenciales, que pueden haber contribuido al aumento de la toxicidad de trabectedina observados en estos casos, fueron: el manejo inadecuado de la dosis de acuerdo con las directrices recomendadas, la interacción potencial a través del CYP3A4 debido a múltiples sustratos competidores del CYP3A4 o inhibidores del CYP3A4, o la falta de profilaxis con dexametasona.

Síndrome de fuga capilar (SFC): casos de síndrome de fuga capilar (SFC) han sido reportados con trabectedina (incluyendo casos con desenlaces fatales) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se dispone de pocos datos sobre los efectos de una sobredosis de trabectedina. Las principales toxicidades previstas son de naturaleza gastrointestinal, supresión de médula ósea y hepática. En la actualidad, no se dispone de un antídoto específico para la trabectedina. En caso de sobredosis, se monitorizará estrechamente a los pacientes y se instaurarán medidas de apoyo sintomatológico cuando sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

YONDELIS® se suministra en un vial de vidrio incoloro de tipo I con un cierre de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-off.
Cada vial contiene 1 mg de trabectedina.
Cada envase contiene un vial.

ALMACENAMIENTO

Conservar en la heladera (2°C – 8°C). No congelar.
Después de la reconstitución, se ha demostrado una estabilidad química y física de 30 horas hasta 25°C.
Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida deberá diluirse y usarse inmediatamente. Si no se diluye y utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso del producto reconstituido son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas 2°C - 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.
Tras la dilución, se ha demostrado estabilidad química y física durante 30 horas hasta 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Farm. HUFI PING TSANG
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Elaborado por: Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Alemania.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta archivada
Certificado N° 54.849
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 9 de abril de 2019

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103606467-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-38684521- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod YONDELIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:01:28 -03:00

E/E Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:01:29 -03:00

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

YONDELIS®
TRABECTEDINA 1 mg
Polvo liofilizado para inyectables

Industria Alemana | Venta Bajo Receta Archivada

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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver "Posibles Efectos Adversos".

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es YONDELIS® y para qué se utiliza

YONDELIS® tiene como principio activo trabectedina. YONDELIS® es un medicamento anticanceroso que funciona impidiendo la multiplicación de las células tumorales.

YONDELIS® se usa para el tratamiento de pacientes con sarcoma de los tejidos blandos en estado avanzado, cuando el tratamiento anterior con otros medicamentos no haya tenido efecto o cuando los pacientes no puedan utilizar otros medicamentos. El sarcoma de los tejidos blandos es una neoplasia maligna que se inicia en algún lugar de los tejidos blandos, como los músculos, la grasa u otros tejidos (por ejemplo, los cartílagos o los vasos sanguíneos).

YONDELIS® en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP, otro medicamento antitumoral) se utiliza en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario que hayan sufrido una recaída después de al menos 1 tratamiento previo y que no sean resistentes a los medicamentos anticancerosos que contienen compuestos de platino.

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar YONDELIS®

No use YONDELIS®:
- si es alérgico (hipersensible) a la trabectedina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si sufre una infección grave;
- si está en periodo de lactancia;
- si le van a administrar la vacuna contra la fiebre amarilla.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar YONDELIS®.

No debe utilizar YONDELIS® o su combinación con DLP si tiene problemas graves de hígado, de riñón o cardíacos. Consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con YONDELIS®, si sabe o sospecha que tiene problemas de hígado, de riñón o cardíacos.

Acuda al médico de inmediato si aparece alguna de las siguientes alteraciones:

- Si tiene fiebre, ya que YONDELIS® puede producir efectos secundarios que afecten a la sangre y al hígado.

- Si a pesar de estar tomando medicamentos contra los vómitos tiene náuseas, vomita o no puede beber líquidos y, por tanto, orina menos, acuda al médico inmediatamente.

- Si nota un dolor o debilidad musculares intensos, ya que podría ser un signo de daño en los músculos (rabdomiólisis, ver "Posibles Efectos Adversos").

- Si observa que la perfusión de YONDELIS® se sale de la vena durante la administración. Ésta podría dañar o destruir las células de los tejidos próximos al lugar de inyección (necrosis tisular; ver también "Posibles Efectos Adversos"), lo que podría requerir una intervención quirúrgica.

- Si usted tiene una reacción alérgica (hipersensibilidad). En este caso puede experimentar uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, dificultad al respirar, rojez o enrojecimiento de la piel o erupción, sensación de mareo (náusea) o sensación de malestar (vómitos, ver "Posibles Efectos Adversos").

- Si nota hinchazón general o parcial sin causa aparente (edema), posiblemente acompañada de mareos, vértigos o sed (presión sanguínea baja). Esto podría ser la manifestación de un trastorno (síndrome de fuga capilar) que puede ocasionar una acumulación excesiva de líquido en sus tejidos, y que requiere una evaluación clínica urgente por su médico.

Niños y adolescentes

YONDELIS® no se debe utilizar en niños menores de 18 años con sarcomas pediátricos.

Uso de YONDELIS® con otros medicamentos

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

No debe utilizar YONDELIS® si se va a vacunar contra la fiebre amarilla y tampoco se recomienda su uso si le van a administrar una vacuna que tenga partículas de virus vivos. No se recomienda la utilización de medicamentos que contienen fenitoína (para el tratamiento de la epilepsia) junto con YONDELIS®, ya que el efecto de la fenitoína puede disminuir.

Si usa alguno de los medicamentos siguientes durante su tratamiento con YONDELIS®, usted necesita ser vigilado estrechamente ya que los efectos de YONDELIS® son:

- disminuidos (por ejemplo, usar medicamentos que contienen rifampicina (para infecciones bacterianas), fenobarbital (para la epilepsia) o hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, una planta medicinal utilizada para el tratamiento de la depresión)) o
- aumentados (por ejemplo, medicamentos que contienen ketoconazol o fluconazol (para infecciones producidas por hongos), ritonavir (para la infección por el virus de inmunodeficiencia humana [VIH], claritromicina (para infecciones bacterianas), aprepitant (para evitar las náuseas y los vómitos), ciclosporina (inhiben el sistema de defensa del organismo) o verapamilo (para la hipertensión y otras alteraciones del corazón)).

El uso de YONDELIS® con alguno de esos medicamentos debería evitarse si es posible.

Si, a la vez que YONDELIS® o la combinación de YONDELIS® y DLP, le están administrando otro medicamento capaz de causar daños al hígado o a los músculos (rabdomiólisis), puede que le vigilen estrechamente ya que podría aumentar el riesgo de lesiones de hígado o musculares. Los medicamentos que contienen estatinas (para reducir los niveles de colesterol y prevenir enfermedades cardiovasculares) son un ejemplo de medicamentos que pueden causar daños musculares.

Uso de YONDELIS® con alcohol

Debe evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento con YONDELIS®, ya que puede dañar al hígado.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

YONDELIS® no debe usarse durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con YONDELIS® y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Si se queda embarazada, debe decírselo inmediatamente a su médico; además, se recomienda que reciba asesoramiento genético, ya que YONDELIS® puede producir daños genéticos en el feto.

Lactancia

YONDELIS® no debe administrase a pacientes que se encuentren en período de lactancia. Por tanto, antes de iniciar el tratamiento usted debe suspender la lactancia y no reanudarla hasta que el médico le confirme que es seguro hacerlo.

Fertilidad

Los varones en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con YONDELIS® y hasta 5 meses después del tratamiento.

Debido a que existe el riesgo de que el tratamiento con YONDELIS® produzca infertilidad irreversible, se recomienda que los pacientes soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de conservar sus óvulos o su esperma antes del tratamiento.

El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Puede que se sienta cansado y que note pérdida de fuerzas durante el tratamiento con YONDELIS®. No conduzca ni use herramientas ni máquinas si experimenta alguno de estos efectos secundarios.

YONDELIS® contiene potasio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por frasco; esto es esencialmente "exento de potasio".

3. Cómo usar YONDELIS®

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

YONDELIS® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de la quimioterapia. Su uso debe limitarse a oncólogos cualificados y a otros profesionales sanitarios especializados en la administración de medicamentos citotóxicos.

Para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos, la dosis normal es de 1,5 mg/m^2 de superficie corporal. Durante el periodo de tratamiento, su médico le vigilará estrechamente y decidirá cuál es la dosis de YONDELIS® más adecuada para usted. La dosis recomendada en pacientes japoneses es inferior a la dosis habitual para las demás razas y es 1,2 mg/m^2 del área de superficie corporal.

Para el tratamiento del cáncer de ovario, la dosis habitual es de 1,1 mg/m^2 de superficie corporal después de la administración de 30 mg/m^2 de superficie corporal de DLP.

Antes de la administración, YONDELIS® debe reconstituirse y diluirse para uso intravenoso. Cada vez que le administren YONDELIS® para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos, necesitará aproximadamente unas 24 horas para que toda la solución pase a su sangre. El tratamiento del cáncer de ovario durará 3 horas.
Con el fin de evitar irritación en el lugar de la inyección, es recomendable que le administren YONDELIS® a través de una vía venosa central.

Con el fin de proteger el hígado y reducir el riesgo de efectos adversos como malestar (náuseas) y vómitos, le administrarán otros medicamentos antes del tratamiento con YONDELIS® y siempre que los necesite durante el tratamiento.

Le administrarán una perfusión cada 3 semanas, aunque ocasionalmente el médico puede recomendar retrasos de la dosis para que reciba la dosis de YONDELIS® más adecuada.

La duración total del tratamiento dependerá de su evolución y de cómo se sienta. Su médico le dirá cuanto puede durar su tratamiento. 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, YONDELIS® o su combinación con DLP puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si no está seguro de lo que son los siguientes efectos de la siguiente lista, pida a su médico que se los explique más detalladamente.

Efectos adversos graves causados por el tratamiento con YONDELIS®:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Es posible que presente niveles elevados del pigmento amarillo bilirrubina en la sangre, lo que podría causar ictericia (pigmentación amarilla de la piel, las membranas mucosas y los ojos).

- Su médico le pedirá regularmente análisis de sangre para detectar cualquier anomalía en la sangre.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Podría tener infecciones sanguíneas (sepsis) si su sistema inmune está muy comprometido. *Si presenta fiebre debe buscar ayuda médica inmediatamente.*

- También puede que sienta dolor muscular (mialgias). También, puede sufrir daños en los nervios, esto produce dolor muscular, debilidad y entumecimiento. Puede experimentar hinchazón general o de las extremidades y sensación de hormigueo en la piel.

- Puede que tenga una reacción en el lugar de la inyección. La perfusión de YONDELIS® puede salirse de la vena durante la administración y provocar la lesión y la destrucción de las células de los tejidos próximos al lugar de inyección (necrosis tisular; ver también la sección 2 "Advertencias y precauciones"), lo que podría requerir una intervención quirúrgica.

- Puede que tenga una reacción alérgica. En este caso, podría experimentar fiebre, dificultad en la respiración, sofocos o sonrojes de la piel o rash, sentirse enfermo (nauseas) o estar enfermo (vómitos).

- Cuando se usa YONDELIS® en combinación con DLP (doxorubicina liposomal pegilada), usted podría tener síncopes, también llamado desmayos. Además, usted podría sentir que su corazón late muy fuerte o muy rápido en su pecho (palpitaciones), tener debilidad en los ventrículos, las cámaras de bombeo más grandes del corazón (disfunción ventricular izquierda), o un bloqueo repentino en una arteria pulmonar (embolismo pulmonar).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Usted podría sentir dolores musculares severos y dolor, rigidez y debilidad muscular. También podría experimentar un oscurecimiento del color de la orina. Todos los efectos adversos previamente descriptos podrían ser un signo de daño a sus músculos (rabdomiólisis).

- Su médico puede requerir análisis de sangre en algunas situaciones para evitar que usted desarrolle un daño muscular (rabdomiólisis). En algunos casos muy severos, esto puede llevar a falla renal. *Si usted experimenta dolor muscular severo o debilidad, debe buscar ayuda médica de inmediato.*

HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

- Usted puede experimentar dificultad al respirar, ritmo cardiaco irregular, disminución de la eliminación urinaria, cambios bruscos en el estado mental, zonas de piel moteada, presión sanguínea muy baja asociada con resultados de laboratorio anormales (disminución del recuento de plaquetas). Si experimenta cualquiera de estos síntomas o signos, **acuda al médico inmediatamente**.

- Usted podría experimentar una aparición anormal de fluidos en los pulmones, lo cual lleva a inflamación (Edema pulmonar).

- Usted puede notar hinchazón general o parcial sin causa aparente (edema), posiblemente acompañada de mareos, vértigos o sed (presión sanguínea baja). Esto podría ser la manifestación de un trastorno (síndrome de fuga capilar) que puede ocasionar una acumulación excesiva de líquido en sus tejidos. En caso de que estos síntomas o signos se presenten, **acuda al médico inmediatamente**.

- Es posible que note que la perfusión de YONDELIS® sale de su vena mientras está siendo tratado con él (extravasación). Por lo tanto, podría notar enrojecimiento, hinchazón, picazón y molestias en el lugar de la inyección. Si experimenta cualquiera de estos síntomas o signos, **informe a su médico o enfermera inmediatamente**.

  Esto podría dar lugar a daños y a la muerte del tejido celular alrededor del punto de inyección (necrosis tisular), lo que podría requerir cirugía.

  Algunos de los síntomas o signos de extravasación podrían no ser visibles hasta varias horas después de que ocurriera. En la zona podrían aparecer ampollas, descamación y oscurecimiento de la piel. Antes de que la extensión del daño tisular sea visible podrían pasar unos días. Si experimenta cualquiera de estos síntomas o signos, **acuda al médico inmediatamente**.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

- Puede experimentar coloración amarillenta de la piel y del globo ocular (ictericia), dolor en la zona superior derecha del abdomen, náuseas, vómitos, sensación general de malestar, dificultad de concentración, desorientación o confusión, somnolencia. Estos signos pueden ser indicativos de la incapacidad del hígado para realizar su función normal. Si experimenta cualquiera de estos síntomas o signos, **acuda al médico inmediatamente**.

Otros efectos adversos menos graves:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Usted puede:
  - sentirse cansado
  - sentir dificultad para respirar y tos
  - sentir dolor de espalda y articulaciones
  - sentir un exceso de fluido en el cuerpo (edema)
  - desarrollar moratones (hematomas) con más facilidad
  - presentar hemorragias nasales
  - tener más facilidad para sufrir infecciones. Una infección también podría producir fiebre.

  Si experimenta cualquiera de estos síntomas, acuda al médico inmediatamente.

- Puede presentar algunos síntomas digestivos, tales como, perdida del apetito, sentirse enfermo (náuseas) o vomitar, dolor abdominal, diarrea o constipación. *Si a pesar de estar tomando medicamentos contra los vómitos tiene náuseas, vomita o no puede beber líquidos y, por tanto, orina menos, acuda al médico inmediatamente.*

- Puede sufrir dolor de cabeza y problemas para dormir.

  Puede sufrir inflamación de las mucosas, que se presenta como enrojecimiento e hinchazón del interior de la boca que provoca úlceras dolorosas y llagas en la boca (estomatitis), o como inflamación del tubo digestivo cuando YONDELIS® es usado con DLP.

- Los pacientes que reciben YONDELIS® con DLP para el cáncer de ovario también podrían tener el síndrome de mano y pie. Se puede presentar como enrojecimiento de la piel de las palmas, dedos, y plantas de los pies que luego se podrían hinchar y volver violáceas. Las lesiones podrían secarse y descamarse, o ampollarse con ulceraciones.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Puede sufrir pérdida de líquidos, pérdida de peso, molestias digestivas y alteración del sentido del gusto.

- Es posible que pierda pelo (alopecia).

- También puede experimentar mareos, tensión baja y sofocos o rash cutáneo.

- Aumento de la pigmentación de la piel podría ocurrir en pacientes que reciben YONDELIS® con DLP para el cáncer de ovario.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de YONDELIS®

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta del frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en heladera (2 °C – 8 °C).

La información sobre la estabilidad durante el uso de las soluciones reconstituidas y diluidas está incluida en la sección para los profesionales médicos y sanitarios.

No utilice este medicamento si observa partículas visibles después de la reconstitución o dilución del medicamento.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de YONDELIS®

- El principio activo es la trabectedina.
  YONDELIS® 1 mg: cada frasco de polvo liofilizado contiene 1 mg de trabectedina.

- Los demás componentes son sacarosa, dihidrogenofosfato de potasio, ácido fosfórico (para ajuste de pH) e hidróxido de potasio (para ajuste de pH)

Aspecto del producto y contenido del envase

YONDELIS® es un polvo liofilizado para solución inyectable. El polvo tiene un color blanco a casi blanco y se presenta en un frasco de vidrio.
Cada envase contiene 1 frasco de 1 mg de trabectedina.

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
o
llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Alemania.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta archivada
Certificado N° 54.849
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 9 de abril de 2019

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date: 9 de abril de 2019

MAF revision: FCO
QC: BDM

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103606385-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-38684521- -APN-DGA#ANMAT INFORMACIÓN PACIENTE prod YONDELIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:01:15 -03:00

E/E Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:01:16 -03:00