



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0296**

BUENOS AIRES, **15 ENE 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019188-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada YONDELIS / TRABECTEDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, TRABECTEDINA 0,25 mg - 1 mg, aprobada por Certificado N° 54.849.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0296

Que a fojas 237 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada YONDELIS / TRABECTEDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, TRABECTEDINA 0,25 mg – 1 mg, aprobada por Certificado N° 54.849 y Disposición N° 7559/08, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 31 a 114.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7559/08 los prospectos autorizados por las fojas 31 a 58, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

d
FL



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

0296

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.849 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019188-12-6

DISPOSICIÓN Nº

0296

Jfs


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0296** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.849 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: YONDELIS / TRABECTEDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, TRABECTEDINA 0,25 mg - 1 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7559/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012936-08-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4248/10.	Prospectos de fs. 31 a 114, corresponde desglosar de fs. 31 a 58.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

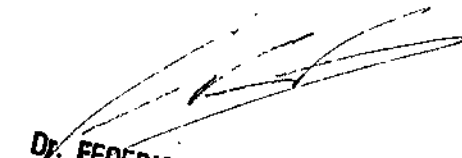
Autorización N° 54.849 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de.....**15 ENE 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-019188-12-6

DISPOSICIÓN N°

Jfs

0296


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROSPECTO**YONDELIS®****TRABECTEDINA**

Polvo liofilizado para inyectables

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Archivada

Para infusión intravenosa**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene:

Trabectedina	0,25 mg ⁽¹⁾	1mg ⁽²⁾
<i>Excipientes:</i>		
Sacarosa †	100 mg	400 mg
Dihidrogenofosfato de potasio	6,8 mg	27,2 mg
Ácido fosfórico	c.s.p. pH 3.6 – 4.2	c.s.p. pH 3.6 – 4.2
Hidróxido de potasio	c.s.p. pH 3.6 – 4.2	c.s.p. pH 3.6 – 4.2
Agua para inyectables ⁽³⁾	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 4 ml

c.s.p: cantidad suficiente para

(1) La concentración de 0,25 mg por vial está dosificada con 1 ml de la solución a granel.

(2) La concentración de 1 mg por vial está dosificada con 4 ml de la solución a granel.

(3) se evapora durante el proceso de manufactura.

Después de la reconstitución 1 ml de solución contiene 0,05 mg de trabectedina.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES

Yondelis está indicado para el tratamiento de pacientes 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 leiomiomasarcoma.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

La trabectedina se une al surco menor del 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. 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 de pulmón no microcítico, cáncer de ovario y melanoma.

Eficacia clínica:

Monoterapia

La eficacia y seguridad de la trabectedina se basa en un ensayo randomizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomiomas localmente avanzado o metastásico, 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/m² de trabectedina mediante una infusión intravenosa de 24 horas de duración cada 3 semanas o, alternativamente, se les administró una dosis semanal de 0,58 mg/m² en forma de infusión intravenosa de 3 horas de duración durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. El análisis especificado en el protocolo para el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de infusión durante 24 h c/ 3 semanas (HR = 0,734 IC 0,554 - 0,974). Las medianas del TTP fueron 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) en el grupo que recibió la infusión 24 h c/3 semanas, y de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) en el grupo tratado con infusión durante 3 h semanal (p = 0,0302). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (OS). La mediana de OS con el régimen de infusión 24 h c/3 semanas

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 13414

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 no controlados (de brazo único) con poblaciones similares tratadas con la misma pauta. En estos ensayos se evaluaron un total de 100 pacientes con lipo y leiomiomasarcoma y 83 pacientes con otros tipos de sarcoma.

Terapia Combinada

La eficacia de la combinación Yondelis-DLP frente al cáncer de ovario recidivante se basa en ET743-OVA-301, un estudio aleatorio de fase 3 con 672 pacientes que recibieron Trabectedina (1.1 mg/m²) y DLP (30 mg/m²) cada 3 semanas o DLP (50 mg/m²) cada 4 semanas.

La mediana de edad de las pacientes en el estudio fue 57 años (rango 26; 87), 78% fueron Caucásicas, 20% Asiáticas y 2% Negras/otras. La demografía basal y características del padecimiento son provistas en la tabla debajo:

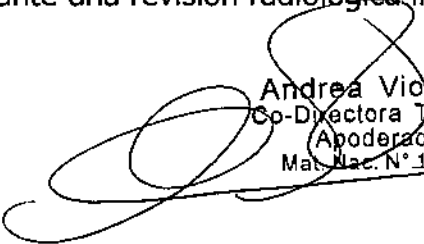
Tabla - Resumen de características basales de las pacientes y enfermedad.

	YONDELIS® + DLP N=337	DLP N=335
Mediana de edad (rango)	56 (26;82)	58 (27;87)
Estatus de rendimiento basal ECOG (%)		
0	68	57
1	29	39
2	3	3
Sensibilidad a Platino (%)		
Sensible a Platino	65	63
Resistente a Platino	35	37
Terapia previa a Taxane (%)	80	81
Intervalo libre de Platino (PFI)*	n (%)	n (%)
<6	118 (35)	124 (37)
≥6-12	123 (37)	90 (27)
≥12	95 (28)	121 (36)

*PFI: fin de la última terapia de platino al tiempo de progresión.

El beneficio clínico de YONDELIS® + DLP fue observado en la supervivencia libre de progresión (PFS) y la tasa de respuesta objetiva, con una tendencia en la supervivencia en favor de la rama de combinación al momento del análisis final.

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.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Hac. N° 11414

0296



El tratamiento combinado de Yondelis® + DLP 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 DLP y la tasa de respuesta también era favorable al grupo tratamiento combinado. El análisis final de supervivencia fue llevado a cabo en base a 522 eventos con una mediana de seguimiento de 47.4 meses. Los resultados del análisis principal de la eficacia se resumen en la siguiente tabla:

Análisis de la eficacia en ET743-OVA-301

	Yondelis + DLP	DLP	Cociente de riesgos instantáneos/de probabilidad	Valor p
Supervivencia libre de progresion				
Revisión radiológica independiente <i>enfermedad mensurable *</i>	n = 328	n = 317		
Mediana de SLP (IC 95 %) (meses)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Mediana de duración de respuesta (meses)*	7.9 (7.4;9.2)	7.7 (6.5;9.0)	0.95 (0.62;1.46)	0.8203 ^a
Revisión oncológica independiente <i>todos los pacientes aleatorizados</i>	n = 336	n = 335		
Mediana de SLP (IC 95 %) (meses)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Tasa de respuesta objetiva) (%)	30,4	19,1	1.846 (1.290;2.641)	0.0009 ^b
Supervivencia global (análisis final – n = 522 eventos , censura del 38%)				
Todos los pacientes aleatorizados	n = 337	n = 335		
Mediana de SG (IC 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 eventos)				
	n=218	n=212		
Mediana de SG (IC 95 %) (meses)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Supervivencia global en población resistente al platino (análisis final n=206 eventos)				
	n=119	n=123		
Mediana de SG (IC 95 %) (meses)	14,2 (11,1-16,8)	12,4 (10,6-14,8)	0,92 (0,70-1,21)	0,5452
Tasa de respuesta global (TRG)				

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Revisión radiológica independiente <i>todos los pacientes aleatorizados</i>	n = 337	n = 335		
TRG (IC 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

^aPrueba log Rank

^bPrueba de Fisher

Según una revisión oncológica independiente, los pacientes con un intervalo sin 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 SSP de 3.7 meses (HR=0.89; IC de 95%: 0.67-1.20). La tasa de respuesta objetiva fue 14.3% en la rama de YONDELIS® +DLP vs. 11.4% en la rama de monoterapia con PLD. En pacientes con un ILP>o igual 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 de 95%: 0.51-0.85; valor-p=0.0010). Tasa de respuesta objetiva fue 39.2% en la rama de YONDELIS®+DLP vs. 23.6% en la rama de monoterapia con DLP.

En el análisis final, el efecto de la combinación de Yondelis+DLP sobre la supervivencia global fue más acusado en pacientes con un ILP ≥ 6 meses (población sensible al platino: 27.0 y 24.1 meses; HR=0.83; IC: 0.67-1.04) que cuando el ILP era < 6 meses (14.2 y 12.4 meses; HR=0.92; IC: 0.70-1.21).

En el análisis multivariado que incluye el ILP, el efecto del tratamiento fue favorable a la combinación Yondelis + DLP de forma estadísticamente significativa (SLP, p=0.0157; SG, p=0.0285).

Propiedades Farmacocinéticas

La exposición sistémica tras una administración en forma de infusión intravenosa a velocidad constante durante 24 horas es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m², incluida. El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartmental.

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11444

(el 94 % al 98 % de la trabectedina en plasma está unido a proteínas). El volumen de distribución en equilibrio de la trabectedina en humanos supera el valor de 5.000 l.

La isoenzima P450 3A4 del citocromo P450 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.

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 de la depuración plasmática de la trabectedina (31,5 L/h) y la proporción sangre/plasma (0,89), la depuración 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 de la depuración plasmática de trabectedina fue del 51 %, y la variabilidad intra-individual fue del 28 %.

Una población de análisis farmacocinético mostro 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 (19-83 años) ni el sexo afectan a la depuración plasmática de la trabectedina. No se han estudiado los efectos de la raza ni la etnia sobre la farmacocinética de la trabectedina.

Insuficiencia renal:

En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, no se observó que la función renal de los pacientes, medida mediante la depuración de creatinina en un rango de valores ($\geq 30,3$ ml/min), tuviese una influencia relevante sobre la farmacocinética de la trabectedina. No se dispone de datos en pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30,3 ml/min. La baja recuperación

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

(< 9 % en todos los pacientes estudiados) de radioactividad total en orina después de una única de trabectedina marcada con ^{14}C , indica que la insuficiencia renal afecta poco la eliminación de la droga o sus metabolitos.

Insuficiencia hepática:

Aunque los análisis poblacionales no mostraron relación entre las concentraciones de enzimas hepáticas en suero y la depuración plasmática de trabectedina, en pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica a esta droga, por lo que debe garantizarse un control estricto de la toxicidad.

Datos preclínicos sobre seguridad

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 $C_{\text{máx}}$) del orden de los observados en la práctica clínica. Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron $10,6 \pm 5,4$ ($C_{\text{máx}}$), superiores a los obtenidos en los pacientes después de la infusión de $1.500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ durante 24 h ($C_{\text{máx}}$ de $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante infusión de 3 horas ($C_{\text{máx}}$ de $10,8 \pm 3,7$ 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 linfocítica 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.

En ratones, ratas, conejos y monos, inflamación local dependiente de la dosis fue regularmente observada en el sitio de aplicación después de la inyección i.v. particularmente después de ciclos repetidos. En estudios de toxicidad de dosis repetida en macacos, tromboflebitis severa con inflamación peri-vascular extensiva y fibrosis generalmente con necrosis pronunciada, también afectando tejidos circundantes fue observado después del cuarto ciclo, y llevó a sacrificio

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

prematureo o muerte en algunos animales. Estos efectos adversos fueron observados cuando se administró trabectedina a animales de menos de 3 kg. Las mortalidades fueron vistas en 0.42 mg/m² y más arriba (ver sección POSOLOGIA, poblaciones de pacientes especiales -pacientes pediátricos).

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 tejidos que rodea, 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Yondelis debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. Su uso debe limitarse a oncólogos calificados y a otros profesionales sanitarios especializados en la administración de agentes citotóxicos.

Para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos, la dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante infusión 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 de 3 horas a una dosis de 1.1 mg/m² inmediatamente después de 30 mg/m² 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.

(Véase también el resumen de las características del producto DLP, que contiene consejos concretos sobre su administración.)



Es muy recomendable la administración de esta droga a través de una vía venosa central (ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Todos los pacientes deberían ser premedicados 30 minutos antes de recibir DLP (en tratamiento combinado) o Yondelis (en monoterapia), con 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) $\geq 1.500/\text{mm}^3$

- Recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$

- Bilirrubina \leq límite superior de la normalidad (LSN)

- Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo, se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGT).

- Albúmina ≥ 25 g/l.

- Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) $\leq 2,5 \times$ LSN

- Depuración de creatinina ≥ 30 ml/min

- Creatina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2,5$ LSN

- Hemoglobina ≥ 9 g/dl

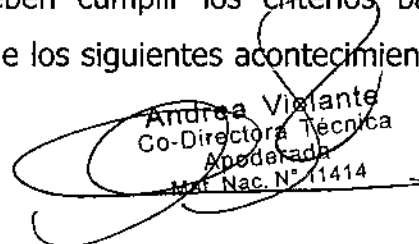
Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mismos criterios. En caso contrario, el tratamiento debe retrasarse durante un periodo máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios.

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


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse a $1,2 \text{ mg/m}^2$ para los ciclos siguientes en monoterapia, y a $0,9 \text{ mg/m}^2$ en tratamiento combinado.

- Neutropenia $< 500/\text{mm}^3$ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección
- Trombocitopenia $< 25.000/\text{mm}^3$
- Incremento de los valores de bilirrubina $> \text{LSN}$ y/o fosfatasa alcalina $> 2,5 \times \text{LSN}$
- Incremento de los niveles de aminotransferasas (AST o ALT) $> 2,5 \times \text{LSN}$ (monoterapia) o $> 5 \times \text{LSN}$ (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 de Yondelis® podría reducirse más hasta 1 mg/m^2 para monoterapia o $0,75 \text{ mg/m}^2$ cuando Yondelis® es usado en tratamiento combinado con DLP. En caso de toxicidad hematológica, pueden administrarse factores estimulantes de colonias siguiendo la práctica habitual local.

	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 mas detallada sobre el ajuste de la dosis de DLP en el Resumen de las Características del Producto 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. La trabectedina se ha administrado

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

durante 6 o más ciclos a 29,5 % y al 52% de pacientes tratados con la dosis y la pauta de monoterapia y de tratamiento combinado, respectivamente. Estos regímenes 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.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de la utilización de trabectedina en pacientes pediátricos no se ha establecido todavía. Por tanto, este medicamento no debe utilizarse en niños ni adolescentes mientras no se disponga de más datos.

Estudios pre-clínicos en macacos de menos de 3 kg han mostrado un incremento en el riesgo de daño en tejido relacionado a la infusión local aún cuando fue administrado a través de una línea venosa central (ver sección Datos Preclínicos sobre seguridad).

Pacientes ancianos:

No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos. En general, el 20 % de los 1.164 pacientes del análisis de seguridad integrado tenían más de 65 años de edad. En esta población de pacientes, no se observaron diferencias relevantes en el perfil de seguridad. No parece que ni la depuración plasmática ni el volumen de distribución de la trabectedina se vean afectados por la edad.

Por tanto, no se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad de forma rutinaria.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se han realizado ensayos con el régimen propuesto en pacientes con disfunción hepática. Por tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis en estos pacientes, ya que es probable que se incremente la exposición sistémica, lo que podría aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con Yondelis (ver *Advertencias y Precauciones*).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia renal (depuración 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*).

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.

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 otras drogas, a excepción de los mencionados en *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación para infusión intravenosa:

Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis debe reconstituirse y diluirse antes de la infusión.

Yondelis 0,25 mg: Cada vial con 0,25 mg de trabectedina se reconstituye con 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. La solución obtenida posee una concentración de 0,05 mg/ml y está destinada a un solo uso.

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

Instrucciones para la reconstitución:

Yondelis 0,25 mg: Debe utilizarse una jeringa para inyectar 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial. Agitar el vial hasta que la droga se disuelva completamente. La solución reconstituida es transparente, incolora o ligeramente amarillenta sin partículas visibles.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 14414



0296

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

Yondelis 1 mg: Debe utilizarse una jeringa para inyectar 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial. Agitar el vial hasta que la droga 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 esta indicada para un solo uso.

Instrucciones para la dilución:

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

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

SC = superficie corporal

Se debe extraer del vial la cantidad de solución adecuada y añadirla a una bolsa de infusión que contenga ≥ 500 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para infusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para infusión) si la administración se va a realizar a través de una vía venosa central.

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 infusión que contenga ≥ 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para infusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para infusión).

Cuando se utilice en combinación, después de la administración de DLP, la vía intravenosa debe lavarse bien con solución de glucosa 50 mg/ml (5 %) para perfusión antes de la administración de Yondelis. DLP no debe mezclarse con solución salina.

Antes de la administración se realizará una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar la posible presencia de partículas. La solución para infusión 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 una adecuada

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nad. N° 11414

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 de la droga, 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.

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.

No se han observado incompatibilidades entre Yondelis y las bolsas y los tubos de policloruro de vinilo (PVC) y polietileno (PE) ni con los sistemas de acceso vascular implantables de titanio.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la trabectedina o a alguno de los excipientes.
- Infección concurrente grave o no controlada
- Lactancia (ver *Embarazo y lactancia*)
- Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla (ver *Advertencias y Precauciones*).

ADVERTENCIAS

Insuficiencia hepática

Los pacientes deben cumplir unos criterios específicos respecto a los parámetros de la función hepática para poder iniciar el tratamiento con Yondelis. Es probable que, debido a la insuficiencia hepática, aumente la exposición sistémica a la trabectedina y se incremente consecuentemente el riesgo de hepatotoxicidad. Por esta razón, los pacientes con hepatopatías clínicamente relevantes, como hepatitis crónica activa, deben someterse a un control estricto para, en caso necesario, realizar un ajuste de la dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con trabectedina (ver *Posología y modo de administración*).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 71414

Insuficiencia renal

La depuración de creatinina debe controlarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con una depuración de creatinina < 30 ml/min en monoterapia o en pacientes tratados en combinación con DLP con una depuración de creatinina < 60 ml/min (ver *Posología y modo de administración*).

Neutropenia y trombocitopenia

Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 ó 4 asociados al tratamiento con trabectedina. Se deben realizar hemogramas completos, que incluyan fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento (admisión) cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento y, posteriormente, al menos una vez entre ciclos (ver *Posología y modo 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 1500 células/mm³ y de plaquetas inferiores a 100.000 células/mm³. Si se presenta neutropenia intensa (RAN < 500 células/mm³) de más de 5 días de duración o asociada con fiebre o infección, se recomienda reducir la dosis.

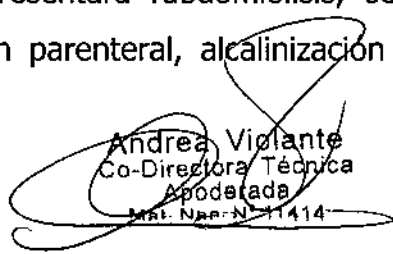
Náuseas y vómitos

Todos los pacientes deberán recibir tratamiento profiláctico antiemético con dexametasona (ver *Posología y modo de administración*).

Rabdomiolisis y elevaciones severas de la CPK ($> 10 \times$ LSN)

No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK $> 2,5$ LSN (ver *Posología y modo de administración*). Raramente se han notificado casos de rabdomiolisis que generalmente se asociaron con mielotoxicidad, anomalías severas de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades se deben controlar estrictamente los niveles de CPK.

Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiolisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

0296



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 rabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiolisis.

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 una reducción de la dosis (ver *Posología y modo 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 modo 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.

Otros

Debe evitarse la administración concomitante de Yondelis con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (ver *Interacciones con otros medicamentos*). Si esto no es posible, se requiere un control estricto de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir de 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Méd. N.º. 11414

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 secciones *Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos*).

Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol (Ver *Interacciones con otros medicamentos*).

Los hombres y las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los hombres deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato (ver *Embarazo y lactancia*).

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

Véase también el resumen de las características del producto de DLP, que contiene información más detallada sobre advertencias y precauciones.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina:

No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*. La trabectedina se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que la coadministración de sustancias que inhiben esta isoenzima, tales como ketoconazol, fluconazol, ritonavir, claritromicina o aprepitant, podría disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de trabectedina. En el caso de que estas combinaciones fueran necesarias, se requeriría un control estricto de las toxicidades (ver *Advertencias y Precauciones*). Asimismo, la coadministración con inductores potentes de esta enzima (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede disminuir la exposición sistémica a la trabectedina.

Durante el tratamiento con trabectedina debe evitarse el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento (ver *Advertencias y Precauciones*).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



0296

Los datos preclínicos han demostrado que la trabectedina es un sustrato de la P-gp, por lo que 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 SNC. En estas situaciones deberán tomarse medidas de precaución.

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 no debe utilizarse durante el embarazo salvo que fuera claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, se informará al paciente del posible riesgo para el feto (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*) y se controlará estrictamente. Si se administra trabectedina al final del embarazo, deberán controlarse cuidadosamente las posibles reacciones adversas en los neonatos.

Fertilidad:

Tanto los hombres como las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Yondelis. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los hombres deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento (ver *Advertencias y Precauciones*). Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

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 esperma. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. NAA/Nº 11416

J

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*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquina

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

REACCIONES ADVERSAS

Salvo que se indique lo contrario, el perfil de seguridad de Yondelis mostrado a continuación esta basado en la evaluación de los datos obtenidos en ensayos clínicos con las pautas posológicas recomendadas para las dos indicaciones.

Cabe esperar que aproximadamente el 91 % de los pacientes presente reacciones adversas de cualquier grado (el 91% en monoterapia y el 99% en tratamiento combinado) y que menos de un tercio sean reacciones adversas 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 anemia, náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, neutropenia e incrementos en los niveles de AST/ALT, 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 y rabdomiolisis.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se indican a continuación se clasifican como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. N° 11414

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en $\geq 1\%$ de los pacientes de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos MEDDRA. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes de los ensayos clínicos con el régimen recomendado [1,5 mg/m², infusión de 24 horas cada 3 semanas (24 h c/3 semanas)]
Investigaciones	<p>Muy frecuentes</p> <p>Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre, incremento de la creatinina en sangre, disminución de la albúmina en sangre</p> <p>Frecuentes</p> <p>Pérdida de peso</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes</p> <p>Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia</p> <p>Frecuentes</p> <p>Neutropenia febril</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Muy frecuentes</p> <p>Dolor de cabeza</p> <p>Frecuentes</p> <p>Neuropatía sensorial periférica, disgeusia, mareos, parestesia</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Frecuentes</p> <p>Disnea, tos</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes</p> <p>Vómitos, náuseas, constipación</p> <p>Frecuentes</p> <p>Diarrea, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, dolor abdominal superior</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Frecuentes</p> <p>Alopecia</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuentes</p> <p>Mialgia, artralgia, dolor de espalda</p>

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

0296

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Anorexia Frecuentes Deshidratación, pérdida de apetito, hipopotasemia
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Infección
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión, sofocos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Cansancio, astenia Frecuentes Pirexia, edema, edema periférico, reacción en el lugar de inyección
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes Hiperbilirrubinemia, incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la gammaglutamiltransferasa
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Insomnio

La tabla siguiente recoge la frecuencia y la intensidad de los efectos secundarios considerados como posiblemente relacionados con el fármaco en estudio y señalados en > o igual al 5% de las pacientes con cáncer de ovario asignadas aleatoriamente a recibir Yondelis 1.1 mg/m² + DLP 30mg/m² ó DLP 50mg/m² en el estudio clínico ET743-OVA-301. Se han utilizado tanto reacciones adversas como analíticos. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad creciente.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptorizada
Mat. Nac. N. 11414

0296


Reacciones adversas documentadas en $\geq 5\%$ de las pacientes del ensayo clínico ET743-OVA-301

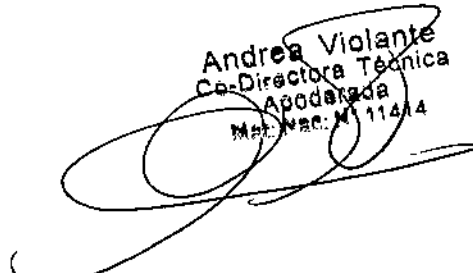
Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n = 333			DLP n = 330		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre*	22,0	0,9	0,9	13,7		
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	91,6	29,7	42,3	73,5	19,7	9,8
		Leucopenia*	94,9	44,7	17,7	81,8	16,0	4,0
		Anemia*	94,9	12,9	5,7	82,1	6,2	2,2
		Trombocitopenia*	63,7	12,3	10,8	27,4	2,5	1,8
	Frecuentes	Neutropenia febril*	6,9	4,5	2,4	2,1	1,8	0,3
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea	6,6	0,3		2,4		
		Disgeusia	5,4	0,3		2,7		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea	6,6	0,3		3,3	0,3	0,3
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	70,9	8,7		37,6	2,4	
		Vómitos	51,7	9,9	0,3	23,9	2,1	
		Estreñimiento	20,4	0,9		15,5	0,3	
		Estomatitis	19,2	0,9		31,2	4,8	0,3
		Diarrea	17,1	2,1		10	1,2	
	Frecuentes	Dolor abdominal	9,3	0,6		7	0,9	
		Dispepsia	7,5	0,3		6,1	0,6	

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. N.º 11/14



Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n = 333			DLP n = 330		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	24	3,9		53,6	18,5	1,2
		Alopecia	12			13,3	0,3	
	Frecuentes	Exantema	8,1			16,1	0,9	
		Hiperpigmentación cutánea	5,4			7		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia	28,8	2,1		20	1,5	
	Frecuentes	Hipopotasemia	6,3	2,1		2,1		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Cansancio	42,3	5,7	0,3	29,7	2,4	0,3
		Astenia	15,3	1,2		9,1	0,3	
		Inflamación de las mucosas	11,4	2,1		18,8	5,8	
		Pirexia	10,2	0,9		4,5	0,3	
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia *	(25,2)	(0,3)		(12,9)	(0,3)	
		Incremento de alanina aminotransferasa*	96,1	45,6	4,5	36,0	2,2	
		Incremento de aspartato aminotransferasa*	89,5	12,0	1,8	42,6	1,2	0,3
		Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre*	61,3	1,5		41,8	1,2	

*Tomado de datos de laboratorio


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apodada
 Mat. Nac. M 11414

0296



Las reacciones siguientes se han notificado con una frecuencia inferior al 5% en el grupo de tratamiento combinado, pero se recogen aquí por su relevancia clínica: infección neutropénica (<1%), septicemia neutropénica (<1%), pancitopenia (1.8%), insuficiencia de médula ósea (1.5%), granulocitopenia (1.5%), deshidratación, insomnio, neuropatía sensorial periférica, síncope, disfunción ventricular izquierda (<1%), embolia pulmonar (1.2%), edema pulmonar (<1%), tos, hepatotoxicidad (<1%), incremento de la gammaglutamiltransferasa, incremento de la bilirrubina conjugada, dolor musculoesquelético, mialgia, incremento de la creatinina en sangre, edema/edema periférico, reacciones en el lugar de la cateterización.

En el grupo de Yondelis + DLP, las pacientes de razas distintas de la caucásica (sobre todo las asiáticas) presentaron una incidencia mayor 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% y 66%), la anemia (37% y 14%) y la trombocitopenia (41% y 19%). No obstante, la incidencia de complicaciones clínicas relacionadas con la toxicidad hematológica, como infecciones, hemorragias graves, o las que provocaron la muerte o la suspensión del tratamiento, fueron similares en las dos subpoblaciones.

Reacciones adversas más frecuentes

Trastornos hematológicos y del sistema linfático:

Neutropenia En el 77 % de los pacientes se produjo neutropenia. En el 26 % y el 24 % de los pacientes se produjo neutropenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la neutropenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 19 % y 8 % de los ciclos respectivamente. Se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos.

La neutropenia siguió un patrón predecible de inicio rápido y reversibilidad, y rara vez se observó asociada con fiebre o infección.

Trombocitopenia: en el 11 % y el 2 % de los pacientes se produjo trombocitopenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la trombocitopenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente. En < 1 % de los pacientes aparecieron reacciones hemorrágicas asociadas con trombocitopenia.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Noe. No. 11414

Anemia: en el 93 % y el 94% de los pacientes tratados con pautas de monoterapia o 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 grado 3 y 4 en aproximadamente el 3% y el 1% de los ciclos respectivamente.

Trastornos hepatobiliares:

Incrementos de los niveles de AST/ALT: se notificaron incrementos transitorios de grado 3 de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanina aminotransferasa (ALT) en el 38 % y el 44 % de los pacientes. Asimismo, se observaron elevaciones de grado 4 de dichas enzimas en el 3 % y el 7 %, respectivamente. El tiempo medio 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*). Los incrementos de grado 3 de AST y ALT se produjeron 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 máximo 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: en el 23 % de los pacientes se observaron incrementos de la bilirrubina de grado 1 a grado 2. En el 1 % de los pacientes se produjo hiperbilirrubinemia de grado 3. 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 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 del tratamiento.

Otras reacciones adversas:

Náuseas, vómitos, diarrea y constipación: se notificaron casos de náuseas y vómitos en el 63 % y el 38,5 % de los pacientes, respectivamente. En el 6 % y el 6,5 % de los pacientes se notificaron

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

náuseas y vómitos de grado 3-4, respectivamente. En menos del 1 % de los pacientes se notificó diarrea y constipación de grado 3-4.

Estomatitis: en menos del 1 % de los pacientes se notificó mucositis de grado 3-4.

Cansancio/astenia: en el 9 % y el 1 % de los pacientes se produjo fatiga/astenia de grado 3-4.

Anorexia: en menos del 1 % de los pacientes se notificó anorexia de grado 3-4.

Elevaciones de CPK y rabdomiolisis: en el 26 % de los pacientes en las dos pautas de tratamiento se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En el 4 % de los pacientes se observaron incrementos de los niveles de CPK de grado 3 ó 4. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rabdomiolisis.

Disnea: en el 2 % de los pacientes se produjo disnea de grado 3-4 relacionada con el uso de trabectedina.

Alopecia: se notificó alopecia en alrededor del 3 % de todos los pacientes tratados con pautas de monoterapia; en la mayor parte de ellos la alopecia fue de grado 1.

Rabdomiolisis

La siguiente reacción adversa clínicamente significativa fue observada en menos de 1% de pacientes tratados con YONDELIS® en combinación con DLP: rabdomiólisis (YONDELIS® + DLP ≤ 1% (Grado 3; 0%, Grado 4; ≤ 1%), y DLP sólo 0%).

Shock séptico

El shock séptico no fue reportado comúnmente en estudios clínicos y experiencia post-marketing, en pacientes tratados ya sea con monoterapia o con terapia combinada.

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 controlará estrictamente 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N° 11414

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 0,25 mg o 1mg de trabectedina.

Cada envase contiene un vial.

ALMACENAMIENTO

Conservar en la heladera (2°C – 8°C).

Vida útil:

Viales sin abrir: 36 meses

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.849

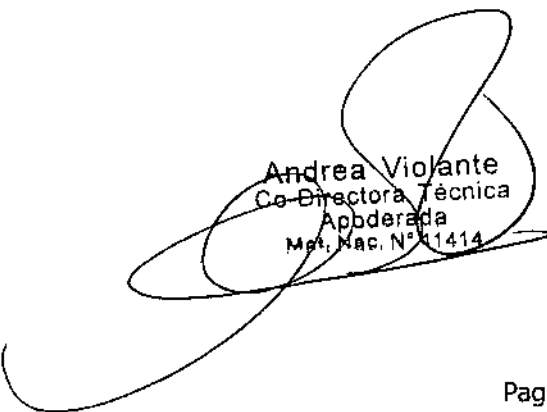
Director Técnico: Miguel A. Larroca

Elaborado por Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2

33790 Halle/Westfalen

ALEMANIA



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apbderada
Mat. Nac. N° 1414

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires
ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

0296



Handwritten signature of Andrea Viplante over a typed name and title.

Andrea Viplante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 1414