



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

**Disposición**

**Número:** DI-2024-801-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 24 de Enero de 2024

**Referencia:** 1-0047-2000-000080-23-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000080-23-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LIPECELTE y nombre/s genérico/s TRABECTEDINA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma BIOPROFARMA BAGO SA .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 03/02/2023 15:09:42, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 03/02/2023 15:09:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 03/02/2023 15:09:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 03/02/2023 15:09:42 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de dos (2) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000080-23-7

ml

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.01.24 14:20:27 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio  
Administradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2024.01.24 14:20:29 -03:00

# PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

## PROYECTO DE ESTUCHE

**LIPECELTE®**  
**TRABECTEDINA 1 mg**

**Polvo liofilizado para inyectable**

**Vía de administración: Intravenosa**

Industria Argentina  
Venta Bajo Receta Archivada

Contenido por unidad de venta: 1 frasco ampolla.

Composición: Cada frasco ampolla contiene: Trabectedina 1 mg, sacarosa, fosfato monobásico de potasio.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación y almacenamiento: Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:  
Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

**BIOPROFARMA BAGÓ S.A.**  
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina

Lote:  
Vencimiento:

**ANGIONO Melina**  
**Andrea**

Firmado digitalmente por  
ANGIONO Melina Andrea  
Fecha: 2023.02.03 13:00:3



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **LIPECELTE® TRABECTEDINA 1 mg**

#### **Polvo Liofilizado para Inyectable**

Vía de administración: Intravenosa

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

#### **Contenido del prospecto**

- 1. Qué es LIPECELTE® y para qué se utiliza?**
- 2. Qué necesita saber antes de usar LIPECELTE®?**
- 3. Cómo se debe administrar LIPECELTE®?**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Contenido del envase e información adicional**
- 6. Condiciones de conservación y almacenamiento de LIPECELTE®**

#### **1. ¿Qué es LIPECELTE® y para que se utiliza?**

**LIPECELTE®** tiene como principio activo trabectedina, esta droga es una medicina anticancerosa que funciona impidiendo la multiplicación de las células tumorales.

**LIPECELTE®** se usa para el tratamiento de pacientes con sarcoma de 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 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).

Trabectedina en combinación con doxorrubicina 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.

## **2. ¿Qué necesita saber antes usar LIPECELTE®?**

**LIPECELTE®** sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en tratamientos oncológicos (sarcoma de tejidos blandos, cáncer de ovario). Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico, aún si éstas difieren de la información general que contiene este prospecto.

### **No debe recibir LIPECELTE® si:**

- ✓ es alérgico a la trabectedina o a alguno de los demás componentes de este medicamento;
- ✓ sufre una infección grave;
- ✓ está en periodo de lactancia;
- ✓ le van a administrar la vacuna contra la fiebre amarilla.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar **LIPECELTE®**.

No debe recibir **LIPECELTE®** 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 **LIPECELTE®**, si sabe o sospecha que tiene:

- ✓ Problemas de hígado o riñón.
- ✓ Problemas cardíacos o antecedentes de problemas cardíacos.
- ✓ Una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del límite inferior de la normalidad.
- ✓ Ha recibido en el pasado tratamiento con dosis altas de antraciclina.

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

- ✓ Si tiene fiebre, ya que la trabectedina 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).
- ✓ Si observa que la infusión de trabectedina se sale de la vena durante la administración. Ésta podría dañar o destruir las células de los tejidos próximos a la zona de inyección (necrosis tisular), 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).

- ✓ Si nota una hinchazón general o parcial sin causa aparente (edema), posiblemente acompañada de mareos, vértigos o sed (tensión sanguínea baja). Esto podría ser la manifestación de un trastorno (síndrome de pérdida 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**

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

### **Administración de LIPECELTE® con otros medicamentos.**

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

No debe recibir **LIPECELTE®** 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 trabectedina, ya que el efecto de la fenitoína puede disminuir.

Si usa alguno de los siguientes medicamentos durante su tratamiento con **LIPECELTE®**, usted necesita ser vigilado estrechamente ya que los efectos de trabectedina 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 trabectedina con alguno de esos medicamentos debería evitarse si es posible.

Si, a la vez que trabectedina o la combinación de esta con 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 LIPECELTE® con alcohol**

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

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

#### Embarazo

No debe utilizarse **LIPECELTE®** 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 métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **LIPECELTE®** 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 trabectedina puede producir daños genéticos en el feto.

#### Lactancia

**LIPECELTE®** no debe administrarse a pacientes que se encuentren en periodo 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 hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **LIPECELTE®** y hasta 5 meses después del tratamiento.

Debido a que existe el riesgo de que el tratamiento con trabectedina produzca infertilidad irreversible, se recomienda que los pacientes soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de conservar sus óvulos o su espermatozoides 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 trabectedina. No conduzca ni use herramientas ni máquinas si experimenta alguno de estos efectos secundarios.

### **3. Cómo se debe administrar LIPECELTE®**

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

Para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos, la dosis normal es de 1,5 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Durante el periodo de tratamiento, su médico lo vigilará estrechamente y decidirá cuál es la dosis de **LIPECELTE®** 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<sup>2</sup> del área de superficie corporal.

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

Antes de la administración, **LIPECELTE®** debe reconstituirse y diluirse para uso intravenoso. Cada vez que le administren **LIPECELTE®** para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos, necesitará aproximadamente 24 horas para que toda la solución pase a su sangre. La administración para el tratamiento del cáncer de ovario durará 3 horas.

Con el fin de evitar irritación en la zona de la inyección, es recomendable que le administren **LIPECELTE®** 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 trabectedina 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 trabectedina 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, este medicamento o su combinación con DLP puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

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 trabectedina:**

*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*

- ✓ Puede tener infecciones de la sangre (septicemia) en caso de que su sistema inmunitario esté muy afectado. *Si nota fiebre, acuda al médico inmediatamente.*
- ✓ También puede que sienta dolor en los músculos (mialgia). Puede sufrir también 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 la zona de la inyección. La perfusión de trabectedina puede salirse de la vena durante la administración y provocar la lesión y la destrucción de las células de los tejidos próximos a la zona de inyección (necrosis tisular), lo que podría requerir una intervención quirúrgica.
- ✓ Puede sufrir una reacción alérgica. En este caso puede tener fiebre, dificultad al respirar, rojez o enrojecimiento de la piel o erupción, malestar general (náusea) o sensación de malestar (vómitos).
- ✓ Cuando se utiliza trabectedina junto con DLP, puede experimentar síncope o desfallecimiento. Además, puede notar cómo su corazón late demasiado fuerte o rápido (palpitaciones), sufrir debilidad en los ventrículos, que son las principales cámaras de bombeo del corazón (disfunción del ventrículo izquierdo) o un bloqueo súbito de una arteria pulmonar (embolia pulmonar).

*Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- ✓ Puede sentir dolores musculares intensos y dolor, rigidez y debilidad muscular. También puede experimentar un oscurecimiento del color de la orina. Todo lo descrito anteriormente podría ser un signo de daño muscular (rabdomiólisis).
- ✓ Puede que su médico le solicite análisis de sangre en ciertas situaciones, con el fin de evitar que se produzcan daños musculares (rabdomiólisis). En algunos casos muy graves, estos daños musculares podrían llegar a provocar insuficiencia renal. *Si experimenta dolor o debilidad muscular intensos, acuda al médico inmediatamente.*
- ✓ 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.**
- ✓ Podría presentar una acumulación anormal de líquido en los pulmones, que a su vez provoca hinchazón (edema pulmonar).
- ✓ Usted puede notar una hinchazón general o parcial sin causa aparente (edema), posiblemente acompañada de mareos, vértigos o sed (tensión sanguínea baja). Esto podría ser la manifestación de un trastorno (síndrome de pérdida capilar) que puede ocasionar una

acumulación excesiva de líquido en sus tejidos. En caso de que esto suceda, **acuda al médico inmediatamente.**

- ✓ Es posible que note que la infusión de trabectedina sale de su vena mientras se le administra (extravasación). Por lo tanto, podría notar enrojecimiento, hinchazón, picazón y molestias en la zona de 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 de la zona 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 1.000 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
- ✓ notar dolor en la espalda
- ✓ tener exceso de líquidos en el cuerpo (edema)
- ✓ desarrollar moretones (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.*

- ✓ Asimismo, puede presentar algunos síntomas digestivos como disminución del apetito, náuseas o vómitos, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento. *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.

- ✓ Puede sufrir inflamación de mucosa, que se presenta como enrojecimiento e hinchazón del interior de la boca que provoca úlceras dolorosas y llagas (estomatitis), o como inflamación del tracto gastrointestinal, cuando trabectedina se utiliza junto con DLP.
- ✓ Las pacientes que reciben trabectedina junto con DLP para el cáncer de ovario pueden sufrir también el síndrome de manos y pies. Se presenta en forma de enrojecimiento de la piel de las palmas de las manos, los dedos y las plantas de los pies que, con el tiempo, pueden hincharse y adquirir un color violáceo. Las lesiones pueden ser secas y descamativas o en forma de ampollas con ulceración.

*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 erupción cutánea.
- ✓ Puede producirse una pigmentación más acusada de la piel en pacientes que reciben trabectedina junto con DLP para el cáncer de ovario.
- ✓ Puede notar dolor en las articulaciones.
- ✓ Puede sufrir alteraciones del sueño.

## **5. Contenido del envase e información adicional**

Estuche conteniendo un frasco ampolla.

Cada frasco ampolla contiene 1 mg de trabectedina. Excipientes: sacarosa, fosfato monobásico de potasio.

## **6. Condiciones de conservación y almacenamiento**

Conservar en la heladera (2 °C - 8 °C).

### Solución reconstituida

Después de la reconstitución, se ha demostrado una estabilidad química y física de 30 horas hasta 25 °C.

El tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta la administración no debe ser superior a 24 horas a 2-8°C, cuando se ha preparado en condiciones asépticas controladas y validadas. De lo contrario, administrar inmediatamente.

### Solución diluida

Tras la dilución, se ha demostrado estabilidad química y física durante 30 horas hasta 25 °C.

### **RECORDATORIO**

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a [farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también completar la ficha que se encuentra en la Página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

### **ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

### **MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°

#### **BIOPROFARMA BAGÓ S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

[www.bioprofarma-bago.com.ar](http://www.bioprofarma-bago.com.ar)

[farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)

Fecha última revisión:

Código:

Ud. cuenta con el Programa de Soporte a Pacientes PRIORIDAR, de Bioprofarma Bagó.

El programa PRIORIDAR se desarrolló con el objetivo de brindarle apoyo a usted y su familia con la medicación prescrita por su médico. Un equipo de profesionales capacitados lo ayudará a obtener su tratamiento en el menor tiempo posible guiándolo con la documentación necesaria para hacer el trámite de acceso a la medicación. También lo acompañará durante su tratamiento respondiendo sus inquietudes y ayudándolo a renovar el trámite, para así evitar retrasos que puedan afectar la continuidad de su tratamiento. Ayudarlo es nuestra prioridad, contáctenos a nuestra línea gratuita: 0800-220-7746, por WhatsApp al 11- 4528-9085 o por mail a [prioridar@bioprofarma.com](mailto:prioridar@bioprofarma.com)

**ANGIONO Melina  
Andrea**

Firmado digitalmente por  
ANGIONO Melina Andrea  
Fecha: 2023.02.03 12:57:15



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **LIPECELTE®** **TRABECTEDINA 1 mg**

#### **Polvo Liofilizado para Inyectable**

Vía de administración: IV

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

#### **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla contiene:

Trabectedina	1,0 mg
Sacarosa	400 mg
Fosfato Monobásico de Potasio	27,2 mg

#### **ACCION TERAPÉUTICA**

Antineoplásico  
Código ATC: L01CX01

#### **INDICACIONES**

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

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

#### **CARÁCTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**

##### **Mecanismo de acción**

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 anti proliferativa *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.

### **Farmacocinética**

#### Distribución

La exposición sistémica tras una administración intravenosa en forma de infusión a velocidad constante es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m<sup>2</sup>, 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 (el 94% - 98% de la trabectedina en plasma está unida a proteínas). El volumen de distribución en equilibrio de la trabectedina en humanos supera el valor de 5.000 l.

#### Metabolismo

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 interindividual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 49%, y la variabilidad intraindividual 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 (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<sup>2</sup>).

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<sup>2</sup> fueron equivalentes a las obtenidas en la población occidental no japonesa a 1,5 mg/m<sup>2</sup>.

#### 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 ( $\geq 30,3$  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 <sup>14</sup>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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> (n=3) o 0,9 mg/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup>.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**LIPECELTE®** 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 SPB, la dosis recomendada es de 1,5 mg/m<sup>2</sup> 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, **LIPECELTE®** se administra cada tres semanas mediante infusión a lo largo de 3 horas a una dosis de 1,1 mg/m<sup>2</sup> inmediatamente después de 30 mg/m<sup>2</sup> 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.

Treinta minutos antes de recibir DLP (en tratamiento combinado) o **LIPECELTE®** (en monoterapia), se les debe administrar corticosteroides a todos los pacientes, 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 **LIPECELTE®**, 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  $\leq 2,5 \times$  LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo, se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o gamma glutamil transpeptidasa [GGT])
- ✓ Albúmina  $\geq 25$  g/l
- ✓ Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)  $\leq 2,5 \times$  LSN
- ✓ Aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min (monoterapia), creatinina sérica  $\leq 1,5$  mg/dl ( $\leq 132,6$   $\mu\text{mol/l}$ ) o aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  ml/min (tratamiento combinado)
- ✓ Creatina fosfoquinasa (CPK)  $\leq 2,5 \times$  LSN
- ✓ Hemoglobina  $\geq 9$  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 momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse un nivel, según las indicaciones de la tabla 1, para los ciclos siguientes:

- ✓ Neutropenia < 500/mm<sup>3</sup> de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección
- ✓ Trombocitopenia < 25.000/mm<sup>3</sup>
- ✓ 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, fatiga)

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. En caso de toxicidad hematológica, se pueden administrar factores estimulantes de colonias siguiendo la práctica habitual local.

### **Modificación de las dosis de LIPECELTE® (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 tejidos blandos	Cáncer de ovario	
	Trabectedina	Trabectedina	DLP
Dosis inicial	1,5 mg/m <sup>2</sup>	1,1 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>
Primera reducción	1,2 mg/m <sup>2</sup>	0,9 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>
Segunda reducción	1 mg/m <sup>2</sup>	0,75 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>

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. Trabectedina 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

Trabectedina no se debe utilizar en niños menores de 18 años con sarcomas pediátricos por motivos de eficacia.

#### 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 las 333 pacientes con cáncer de ovario que recibieron trabectedina en combinación con DLP, el 24% tenían 65 años o más, y el 6%, 75 años o más. 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 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 toxicidad hepática. Los pacientes con niveles séricos basales elevados de bilirrubina no deben ser tratados con **LIPECELTE®**. Durante el tratamiento con **LIPECELTE®**, se deben controlar las pruebas de función hepática, ya que podrían necesitarse ajustes de dosis.

#### 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, **LIPECELTE®** no debe utilizarse en esta población de pacientes. Considerando las características farmacocinéticas de la trabectedina, 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.

#### **Preparación para la infusión intravenosa**

**LIPECELTE®** debe reconstituirse y diluirse antes de la infusión intravenosa. Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas para preparar la solución para infusión.

Cuando se utilice en combinación con DLP, la vía intravenosa debe lavarse bien con una solución de glucosa al 5% para infusión después de la administración de DLP y antes de la administración de **LIPECELTE®**. El uso para la infusión de un diluyente distinto de la solución de glucosa al 5% para este lavado de línea puede provocar la precipitación de la DLP.

### **Instrucciones para la reconstitución**

Cada frasco 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 frasco. Se debe agitar el frasco 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 0,9% para infusión o con una solución de glucosa al 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*

Si la administración se realiza a través de una vía venosa central, se debe extraer del frasco la cantidad de solución reconstituida adecuada y añadirla a una bolsa de infusión que contenga  $\geq 50$  ml de diluyente (solución de cloruro de sodio 0,9% para infusión o solución de glucosa al 5% para infusión), siendo la concentración de trabectedina en la solución para infusión  $\leq 0,030$  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 infusión que contenga  $\geq 1.000$  ml de diluyente (solución de cloruro de sodio 0,9% para infusión o solución de glucosa al 5% para infusión).

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**

**LIPECELTE®** es un medicamento antineoplásico citotóxico y, como otros compuestos potencialmente tóxicos, debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para 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 de la plantilla 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 trabectedina y los frascos de vidrio de 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 la normativa local para medicamentos citotóxicos.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a la trabectedina o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Infección concurrente grave o no controlada.
- Lactancia.
- Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Insuficiencia hepática**

Los pacientes deben cumplir unos criterios específicos respecto a los parámetros de la función hepática para poder iniciar el tratamiento con **LIPECELTE®**. En caso de insuficiencia hepática, la exposición sistémica a la trabectedina aumenta de media el doble, aproximadamente, y en consecuencia podría incrementarse el riesgo de toxicidad hepática. Por esta razón, 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 sérica no deben ser tratados con trabectedina.

#### **Insuficiencia renal**

El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar **LIPECELTE®** ni en monoterapia ni en combinación en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o < 60 ml/min, respectivamente.

#### **Neutropenia y trombocitopenia**

Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o 4 asociados al tratamiento con trabectedina. 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. Los pacientes que

presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. En este caso, se iniciará inmediatamente un tratamiento de soporte activo.

**LIPECELTE®** no debe administrarse a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm<sup>3</sup> y de plaquetas inferiores a 100.000 células/mm<sup>3</sup>. Si se presenta neutropenia intensa (RAN < 500 células/mm<sup>3</sup>) 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 corticosteroides, como dexametasona.

### **Rabdomiólisis y elevaciones graves de la CPK (> 5 x LSN)**

No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK > 2,5 x LSN. Raramente se han notificado casos de rabdomiólisis que generalmente se asociaron con toxicidad medular, 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 trabectedina 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 (p. ej., 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). **LIPECELTE®** 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.

### **Reacciones en el punto de inyección**

Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central. Cuando se administra la trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en la zona 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 pos-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.

**Disfunción cardíaca**

Se vigilará la aparición de acontecimientos adversos de tipo cardíaco o la disfunción miocárdica en los pacientes.

Antes de iniciar la administración de trabectedina y posteriormente a intervalos de 2 a 3 meses mientras dure el tratamiento, se debe realizar una completa evaluación cardíaca que incluya la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA).

Los pacientes con una FEVI menor que el límite inferior de la normalidad (FEVI < LIN), antes de una dosis acumulada de antraciclina > 300 mg/m<sup>2</sup>, con edad > 65 años o con antecedentes de enfermedad cardiovascular (especialmente aquellos que toman medicamentos para el corazón) pueden tener mayor riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trabectedina en monoterapia o en combinación con doxorubicina.

En pacientes con acontecimientos adversos cardíacos de grado 3 o 4 indicativos de miocardiopatía o en pacientes con una FEVI que cae por debajo del LIN (ya sea con un descenso absoluto de la FEVI  $\geq$  15 % o < LIN con un descenso absoluto  $\geq$  5 %) se debe interrumpir el tratamiento con trabectedina.

**Síndrome de pérdida capilar (SPC)**

Se han notificado casos de síndrome de pérdida capilar (SPC) con trabectedina (incluidos casos con desenlace mortal). En caso de desarrollar síntomas de SPC, tales como edema sin causa aparente con o sin hipotensión, el médico debe reevaluar la concentración de albúmina sérica. Una disminución rápida de la concentración de albúmina sérica podría indicar SPC. En caso de confirmarse el diagnóstico de SPC, tras excluir otras posibles causas, el médico debe interrumpir el tratamiento con trabectedina e iniciar el tratamiento para el SPC de acuerdo con las directrices institucionales.

**Otros**

Debe evitarse la administración concomitante de **LIPECELTE®** con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4. 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.

Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 3 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo.

Los hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 5 meses después del tratamiento.

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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 CYP3A4 puede aumentar la eliminación metabólica de trabectedina. Dos estudios 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  $C_{máx}$  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 (p.ej. 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.

Cuando rifampicina fue administrado junto con trabectedina, la exposición de trabectedina en plasma disminuyó aproximadamente un 22% para la  $C_{máx}$  y un 31% para el AUC. Por lo tanto, el uso concomitante de trabectedina con fuertes inductores de CYP3A4 (p.ej. rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan), si es posible, debería ser evitado.

Durante el tratamiento con trabectedina se debe evitar el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento.

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.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos 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  $10,6 \pm 5,4$  ( $C_{máx}$ ), superiores a los obtenidos en los pacientes después de la infusión de  $1.500 \mu\text{g}/\text{m}^2$  durante 24 h ( $C_{máx}$  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 ( $C_{máx}$  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 pulmonar, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones locales graves en la zona 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 IV de  $0,061$  mg/kg de trabectedina marcada con  $^{14}\text{C}$ , 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.

### **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 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 métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 3 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo.

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

#### Lactancia

Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche materna. 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 de este.

#### Fertilidad

Los hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 5 meses después del tratamiento. La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con trabectedina 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 fatiga y astenia en pacientes en tratamiento con 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 trabectedina presenten reacciones adversas de cualquier grado (el 91 % en monoterapia y el 99,4 % en tratamiento combinado) y que menos de un tercio sean reacciones adversas de una intensidad de grado 3 o 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 0,6 % 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 rabiomólisis.

El perfil de seguridad de trabectedina, a continuación, se basa en las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos, en estudios de seguridad posteriores a la autorización y en notificaciones espontáneas.

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

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección neutropénica	Septicemia	Shock séptico	---
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Neutropenia febril	---	---
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	---	Hipersensibilidad	---	---
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito	Deshidratación Hipopotasemia	---	---
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	---	Insomnio	---	---
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos Disgeusia Neuropatía periférica sensitiva Síncope*	---	---
<b>Trastornos cardiacos</b>	---	Palpitaciones* Disfunción del ventrículo izquierdo*	---	---
<b>Trastornos vasculares</b>	---	Hipotensión Sofocos	Síndrome de pérdida capilar	---
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea Tos	Embolia pulmonar*	Edema pulmonar	---

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<b>Trastornos gastro intestinales</b>	Dolor abdominal Náuseas Vómitos Estreñimiento Diarrea Estomatitis	Dispepsia	---	---
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Aumento ALT Aumento AST Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de la bilirrubina	Aumento de la Gamma GT	---	Insuficiencia hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Síndrome de eritrodisestesia palmo plantar*	Erupción Alopecia Hiperpigmentación cutánea*	---	---
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor de espalda Aumento de la CPK	Artralgia Mialgia	Rabdomiólisis	---
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga Pirexia Edema Inflamación de la mucosa*	Reacción en la zona de la inyección	Extravasación Necrosis de los tejidos blandos	---
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de la creatinina Disminución de la albúmina	Pérdida de peso	---	---

\*Reacción adversa solo para pacientes con cáncer de ovario, en pacientes que recibieron trabectedina (1,1 mg/m<sup>2</sup>) y DLP (30 mg/m<sup>2</sup>) cada 3 semanas o bien DLP (50 mg/m<sup>2</sup>) cada 4 semanas y en pacientes que recibieron DLP (30 mg/m<sup>2</sup>) seguido de trabectedina (1,1 mg/m<sup>2</sup>) cada 3 semanas o bien solamente DLP (50 mg/m<sup>2</sup>) cada 4 semanas.

En el grupo de pacientes que recibió tratamiento con trabectedina + DLP en un ensayo clínico, las pacientes de razas distintas de la caucásica (sobre todo las asiáticas) presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 (96% vs. 87%) y de reacciones adversas graves (44% vs. 23% para todos los grados). Las diferencias se observaron sobre todo en relación con la neutropenia (93% vs. 66%), la anemia (37% vs. 14%) y la trombocitopenia (41% vs. 19%). No obstante, la incidencia de complicaciones clínicas relacionadas con la toxicidad hematológica, como infecciones o 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 de la sangre y del sistema linfático

*Neutropenia:* La neutropenia es el tipo de toxicidad hematológica más frecuente. Sigue una pauta previsible de inicio rápido y reversibilidad. En forma infrecuente 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. El análisis por ciclo realizado con pacientes tratados en monoterapia mostró elevaciones de AST y ALT de grado 3 en el 12% y el 20% de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de AST y ALT de grado 4 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 pretratamiento 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 acusadas 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***

Insuficiencia hepática: Se han notificado casos raros de insuficiencia hepática (incluyendo casos con desenlace fatal) en pacientes con enfermedades subyacentes graves tratados con trabectedina, tanto en ensayos clínicos como durante la experiencia pos-comercialización. Algunos factores de riesgo, 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 pérdida capilar: Se han notificado casos de síndrome de pérdida capilar con trabectedina (incluidos casos con desenlace mortal).

### **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:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767 / 4808-2655

### **PRESENTACIONES**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C.

#### *Solución reconstituida*

Después de la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química y física de 30 horas hasta 25°C.

El tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta la administración no debe ser superior a 24 horas a 2-8°C, cuando se ha preparado en condiciones asépticas controladas y validadas. De lo contrario, administrar inmediatamente.

Solución diluida

Tras la dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 30 horas hasta 25°C.

**NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

[farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disposición N°:

**BIOPROFARMA BAGÓ S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

[www.bioprofarma-bago.com.ar](http://www.bioprofarma-bago.com.ar)

[farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)

Fecha de última revisión:

Código:

**ANGIONO Melina**  
**Andrea**

Firmado digitalmente  
ANGIONO Melina,  
Fecha: 2023.02.03



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090  
3300

# PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

## PROYECTO DE ETIQUETA

**LIPECELTE®**  
**TRABECTEDINA 1 mg**  
**Polvo liofilizado para inyectable**

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Bioprofarma Bagó S.A.  
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina

Lote:  
Vencimiento:

**ANGIONO Melina**  
**Andrea**

Firmado digitalmente por  
ANGIONO Melina Andrea  
Fecha: 2023.02.03 13:00:06



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Buenos Aires, 9 DE FEBRERO DE 2024.-

**DISPOSICIÓN N° 801**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 60060**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: BIOPROFARMA BAGO SA

Nº de Legajo de la empresa: 7135

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LIPECELTE

Nombre Genérico (IFA/s): TRABECTEDINA

Concentración: 1 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
----------------------------------------------------------

TRABECTEDINA 1 mg
-------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

SACAROSA 400 mg FOSFATO MONOBASICO DE POTASIO 27,2 mg
----------------------------------------------------------

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 1MG DE TRABECTEDINA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 30 HORAS

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: SOLUCIÓN RECONSTITUIDA DESPUÉS DE LA RECONSTITUCIÓN, SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DE 30 HORAS

HASTA 25°C. EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA RECONSTITUCIÓN HASTA LA ADMINISTRACIÓN NO DEBE SER SUPERIOR A 24 HORAS A 2-8°C, CUANDO SE HA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

PREPARADO

EN CONDICIONES ASÉPTICAS CONTROLADAS Y VALIDADAS. DE LO CONTRARIO, ADMINISTRAR

INMEDIATAMENTE. SOLUCIÓN DILUIDA TRAS LA DILUCIÓN, SE HA DEMOSTRADO LA

ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DURANTE 30 HORAS HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01CX01

Acción terapéutica: ANTINEOPLÁSICO

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: LIPECELTE® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos (SPB) en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos para recibir dichos productos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma. LIPECELTE® en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGO S.A.	11282/16 Y 8803/17	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000080-23-7



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090