



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 72771

BUENOS AIRES,

05 JUL. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004996-16-0 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 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

VP

✓

d



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

DISPOSICIÓN N°

7277

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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 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 40 a 132.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7559/08 los prospectos autorizados por las fojas 40 a 70, de



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

7277

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 disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.849 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004996-16-0

DISPOSICIÓN N°

7277

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

b



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7.2.7.7**..... 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 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° 6677/15.-	Prospectos de fs. 40 a 132, corresponde desglosar de fs. 40 a 70.-

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

VP

✓

d



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 54.849 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días **05 JUL. 2016** del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-004996-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

7277

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO



YONDELIS®

TRABECTEDINA

7 2 7 7

Polvo liofilizado para inyectables

0 5 JUL. 2016

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Archivada

Para infusión intravenosa

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

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

c.s.p: cantidad suficiente para

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

(2) 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, código ATC: L01CX01

INDICACIONES

Yondelis está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



que no sean candidatos a recibir dichos productos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma.

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

7277

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 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.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma (ECG)

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

Eficacia clínica:

La eficacia y seguridad de la trabectedina frente al sarcoma de los tejidos blandos se basa en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma metastásico o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o recidivado después del tratamiento con al menos antraciclinas e ifosfamida. En este ensayo se administró a los pacientes una dosis de 1,5 mg/m² de trabectedina mediante una perfusión intravenosa de 24 horas de

7277



duración cada 3 semanas o, alternativamente, se les administró una dosis semanal de 0,58 mg/m² en forma de perfusión 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 (TPT) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de perfusión durante 24 h c/ 3 semanas [Cociente de riesgos instantáneos (HR) = 0,734; intervalo de confianza (IC) 0,554 - 0,974]. Las medianas del TPT fueron 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) en el grupo que recibió la perfusión 24 h c/3 semanas, y de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) en el grupo tratado con perfusión durante 3 h semanal (p = 0,0302). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (SG). La mediana de SG con el régimen de perfusión 24 h c/3 semanas fue de 13,9 meses (IC: 12,5-18,6) y el 60,2 % de los pacientes estaban vivos al año (IC: 52,0 %-68,5 %).

Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de 3 ensayos de fase II no controlados (de brazo único) con poblaciones similares tratadas con la misma pauta. En estos ensayos se evaluaron un total de 100 pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma y 83 pacientes con otros tipos de sarcoma.

Los resultados del programa de acceso expandido para pacientes con STB (estudio ET-743-SAR-3002) mostraron que entre 903 sujetos evaluados para SG, la mediana de supervivencia fue 11,9 meses (95% IC: 11,2, 13,8). La mediana de supervivencia por tipo de tumor clasificado por histología fue 16,2 meses [95%IC: 14,1, 19,5] para sujetos con leiomiomasarcoma y liposarcoma y 8,4 meses [95% IC: 7,1, 10,7] para sujetos con otros tipos de sarcoma. La mediana de la supervivencia para sujetos con liposarcoma fue 18,1 meses [95% IC: 15,0, 26,4] y para sujetos con leiomiomasarcoma 16,2 meses [95% IC: 11,7, 24,3].

La eficacia de la combinación Yondelis-DLP frente al cáncer de ovario recidivante se basa en ET743-OVA-301, un estudio aleatorizado de fase 3 con 672 pacientes que recibieron Trabectedina (1,1 mg/m²) y DLP (30 mg/m²) cada 3 semanas o DLP (50 mg/m²) cada 4 semanas.

El análisis principal de la supervivencia libre de progresión (SLP) se hizo con 645 pacientes con enfermedad mensurable y fue evaluado mediante una revisión radiológica independiente.

El tratamiento en el grupo de combinación redujo en un 21% el riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con DLP sola (HR=0,79, IC: 0,65-0,96, p=0,0190). El análisis

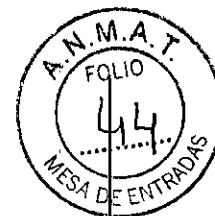
7277



secundario de DLP y la tasa de respuesta también era favorable al grupo de tratamiento combinado. 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 progression				
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
Tasa de SLP en 12 meses (IC 95%) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
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
Supervivencia global (análisis final – n = 522 acontecimientos)				
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 acontecimientos)				
	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
Tasa de respuesta global (TRG)				



Revisión radiológica independiente todos los pacientes aleatorizados	n = 337	n = 335	7 2 7 7	
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 (ISP) < 6 meses (35% en el grupo de YONDELIS+DLP y 37% en el de DLP) arrojaron valores similares de SLP en los dos grupos, con una mediana de SLP de 3,7 meses (HR=0,89; IC: 0,67-1,20). En pacientes con un ISP ≥ 6 meses (65% en el grupo de Yondelis + DLP y 63% en el de DLP), la mediana de la SLP fue de 9,7 meses en el grupo de Yondelis + DLP y de 7,2 meses en el de DLP en monoterapia (HR=0,66; IC: 0,52-0,85).

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

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

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

No se dispone de datos de comparación entre Yondelis + DLP y una pauta basada en platino en pacientes sensibles al platino.

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

FARM. HUIE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Población pediátrica

7277



En el estudio de fase I-II SAR-2005 se reclutaron un total de 50 pacientes pediátricos con rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing o sarcoma de tejidos blandos no rhabdomyosarcoma. Ocho pacientes fueron tratados con dosis de 1,3 mg/m² y 42 con dosis de 1,5 mg/m². Trabectedina se administró cada 21 días en perfusión intravenosa de 24 horas. Cuarenta pacientes fueron evaluables para respuesta. Se observó una respuesta parcial (RP) confirmada centralmente: TRG: 2.5% IC95% (0,1% - 13,2%). La RP correspondió a un paciente con rhabdomyosarcoma alveolar. La duración de la respuesta fue de 6,5 meses. No se observaron respuestas ni en sarcoma de Ewing ni en sarcoma de tejidos blandos no rhabdomyosarcoma [TR: 0% IC95% (0%-30,9%)]. Tres pacientes tuvieron enfermedad estable (uno con rhabdomyosarcoma después de 15 ciclos, uno con sarcoma de células fusiformes después de 2 ciclos y uno con sarcoma de Ewing después de 4 ciclos).

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

Propiedades Farmacocinéticas

Distribución

La exposición sistémica tras una administración intravenosa en forma de perfusión a velocidad constante es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/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 (el 94 % al 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.

Biotransformación

FARM. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

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 (30,9l/h) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 35 l/h. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 49 %, y la variabilidad intra-individual fue del 28 %.

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

Poblaciones especiales:

Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años) ni el sexo, ni el peso corporal total (intervalo: 36 a 148 Kg) o a la superficie corporal (intervalo: 0,9 a 2,8 m²) afectan al aclaramiento plasmático de la trabectedina. Un análisis realizado con un número limitado de pacientes mostró que no cabe esperar que la raza o el origen étnico ejerzan un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la trabectedina.



7277

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 radiactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ^{14}C , indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación de la droga o sus metabolitos.

Insuficiencia hepática:

Aunque los análisis poblacionales no mostraron relación entre las concentraciones de enzimas hepáticas en suero y el aclaramiento plasmático de trabectedina, en pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica a este fármaco, por lo que debe garantizarse una monitorización estrecha 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 perfusión 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 linfóide y de médula ósea), así como incrementos en las pruebas de función

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

7277



hepática, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones focales graves en el lugar de inyección.

Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina; no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estos hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

La trabectedina es genotóxica tanto *in vitro* como *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

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

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


POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

Para el tratamiento del cáncer de ovario, Yondelis se administra cada tres semanas mediante infusión a lo largo de 3 horas a una dosis de $1,1 \text{ mg/m}^2$ inmediatamente después de 30 mg/m^2 de DLP. Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión de DLP, la dosis inicial se administra a


FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

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 [RCP] de DLP, que contiene consejos concretos sobre su administración.)

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

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

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1.500/\text{mm}^3$.
- 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 ≥ 25 g/l.
- Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) $\leq 2,5 \times$ LSN.
- Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (monoterapia), creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) o aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min (tratamiento combinado).
- Creatina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2,5 \times$ 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.

7277



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 a un nivel, según las indicaciones de la tabla 1, para los ciclos siguientes:

- 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 podría reducirse aún más (véase a continuación). En caso de toxicidad hematológica, pueden administrarse factores estimulantes de colonias siguiendo la práctica habitual local.

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

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

Véase información más detallada sobre el ajuste de la dosis de DLP en el Resumen de las Características del Producto (RCP) de ésta.

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

Duración del tratamiento

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

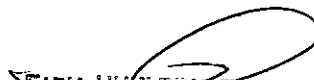
Población pediátrica

Yondelis no se debe administrar a niños menores de 18 años con sarcomas pediátricos por falta de eficacia (ver Propiedades farmacodinámicas para los resultados del estudio en sarcomas pediátricos)

Personas de edad avanzada

No se han realizado ensayos específicos en pacientes de edad avanzada. En general, el 20 % de los 1.164 pacientes del análisis de seguridad integrado de ensayos clínicos de monoterapia tenían más de 65 años de edad. De las 333 pacientes con cáncer de ovario que recibieron trabectedina en combinación con DLP, el 24% tenían 65 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.


FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTOR
7.PODER
MAT. NAC. Nº 1

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*).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min en monoterapia y < 60 ml/min en el tratamiento combinado) y, por tanto, Yondelis no debe utilizarse en esta población de pacientes (ver *Advertencias y Precauciones*).

Considerando las características farmacocinéticas de la trabectedina (ver *Propiedades farmacocinéticas*), no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Forma de administración

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


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

Incompatibilidades

Yondelis no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación para perfusión intravenosa:



FARM. HUETTING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODEADA
MAT. NAC. N° 13.168

7277



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

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

Instrucciones para la reconstitución:

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.

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

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

Instrucciones para la dilución:

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

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

SC = superficie corporal

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

7277



Si la administración se realiza a través de una vía venosa central, se debe extraer del vial la cantidad de solución reconstituida adecuada y añadirla a una bolsa de perfusión que contenga \geq 500 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión siendo la concentración de trabectedina en la solución para perfusión \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 perfusión que contenga \geq 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión).

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

Instrucciones de manipulación y eliminación:

Yondelis es un medicamento antineoplásico citotóxico y, como otros compuestos potencialmente tóxicos, debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. El personal debe haber recibido formación en las técnicas correctas de reconstitución y dilución del medicamento y, durante la reconstitución y la dilución del fármaco, debe llevar ropa protectora, incluyendo mascarilla, gafas protectoras y guantes. Las mujeres del personal que estén embarazadas no deben trabajar con este medicamento.

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

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

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

FARM. HUEI PING TRANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

d

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Insuficiencia hepática

Los pacientes deben cumplir unos criterios específicos respecto a los parámetros de la función hepática para poder iniciar el tratamiento con Yondelis. 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 una monitorización estrecha 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 forma de administración*).

Insuficiencia renal

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

Neutropenia y trombocitopenia

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

Yondelis no debe administrarse a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 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. (ver Posología y forma de administración)

Náuseas y vómitos

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

Rabdomiolisis y elevaciones severas de la CPK (>5x LSN)

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

Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiolisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con Yondelis hasta que el paciente se recupere por completo.

Se deben tomar medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con 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 forma de administración*).



Reacciones en el punto de inyección

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

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

Reacciones alérgicas

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

Otros

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

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

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

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



Mujeres en edad fértil

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

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

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción


Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina:

Los estudios de interacción se han realizado 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 CPY3A4 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_{max} y un 66% para el AUC, pero no se identificaron nuevas cuestiones relativas a seguridad. Se requiere un seguimiento cercano de la toxicidad en pacientes que reciben trabectedina en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol oral, fluconazol, ritonavir, claritromicina o aprepitant) y, si es posible,


FARM. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERAD.
MAT. NAC. N° 13.2 3

0

tales combinaciones deberían ser evitadas. En caso de que tales combinaciones fueran necesarias, se deberían aplicar los ajustes de dosis apropiados en caso de toxicidad (ver secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Cuando rifampicina fue administrado junto con trabectedina, la exposición de trabectedina en plasma disminuyó aproximadamente un 22% para la C_{max} y un 31% para el AUC. Por lo tanto el uso concomitante de trabectedina con fuertes inductores de CYP3A4 (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 (ver *Advertencias y Precauciones especiales de empleo*).

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre exposición a este medicamento durante el embarazo.

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

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y



hasta 3 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo (Datos preclínicos sobre seguridad).

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

Lactancia:

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

Fertilidad:

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se ha notificado la aparición de cansancio y 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



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

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

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

Tabla de 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 $< 1/100$).

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en ≥ 1 % de los pacientes tratados con la pauta recomendada para el sarcoma de los tejidos blandos (1,5 mg/m², infusión de 24 horas cada 3 semanas) de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatoras). 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 ≥ 1 % de los pacientes con sarcoma de los tejidos blandos de los ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Infección

7277



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes</p> <p>Neutropenia* (grado 3 = 26 %, grado 4 = 24 %)</p> <p>Trombocitopenia* (grado 3 = 11 %, grado 4 = 2 %)</p> <p>Anemia* (grado 3 = 10 %, grado 4 = 3 %), leucopenia*</p> <p>Frecuentes</p> <p>Neutropenia febril</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Muy frecuentes</p> <p>Anorexia (grado 3-4 < 1 %)</p> <p>Frecuentes</p> <p>Deshidratación, pérdida de apetito, hipopotasemia</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Frecuentes</p> <p>Insomnio</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 vasculares	<p>Frecuentes</p> <p>Hipotensión, sofocos</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Frecuentes</p> <p>Disnea (grado 3-4 = 2 %), tos</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes</p> <p>Vómitos (grado 3-4 = 6,5 %), náuseas (grado 3-4 = 6 %), constipación (grado 3-4 < 1 %)</p> <p>Frecuentes</p> <p>Diarrea (grado 3-4 < 1 %), estomatitis (grado 3-4 < 1 %), dolor abdominal, dispepsia, dolor abdominal superior</p>
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes</p> <p>Hiperbilirrubinemia* (grado 3 = 1 %) , incremento de alanina aminotransferasa* (grado 3= 38 %, grado 4 = 3 %), incremento de aspartato aminotransferasa* (grado 3 = 44 %, grado 4 = 7 %), incremento de la fosfatasa alcalina en sangre*, incremento de la gammaglutamiltransferasa*</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Frecuentes</p> <p>Alopecia</p>
Trastornos	<p>Frecuentes</p>




musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Cansancio (grado 3-4 = 9 %), astenia (grado 3-4= 1 %) Frecuentes Pirexia, edema, edema periférico, reacción en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre (grado 3-4 = 4 %), incremento de la creatinina en sangre, disminución de la albúmina en sangre Frecuentes Pérdida de peso

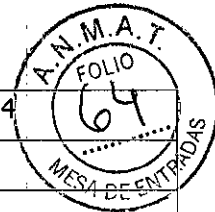
*Tomado de datos de laboratorio

La tabla siguiente recoge la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el fármaco del 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 en el ensayo fundamental ET743-OVA-301. Se han utilizado tanto reacciones adversas como valores analíticos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Reacciones adversas documentadas en ≥ 5% de las pacientes del ensayo clínico ET743-OVA-301					
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n= 333		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	91,6	29,7	42,3
		Leucopenia*	94,9	44,7	17,7
		Anemia*	94,9	12,9	5,7
		Trombocitopenia*	63,7	12,3	10,8


 FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

7277^{2,4}



	Frecuentes	Neutropenia febril*	6,9		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia	28,8	2,1	
	Frecuentes	Hipopotasemia	6,3	2,1	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea	6,6	0,3	
		Disgeusia	5,4	0,3	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea	6,6	0,3	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	70,9	8,7	
		Vómitos	51,7	9,9	0,3
		Estreñimiento	20,4	0,9	
		Estomatitis	19,2	0,9	
		Diarrea	17,1	2,1	
	Frecuentes	Dolor abdominal	9,3	0,6	
		Dispepsia	7,5	0,3	
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia*	(25,2)	(0,3)	
		Incremento de alaninaaminotransferasa*	96,1	45,6	4,5
		Incremento de aspartato aminotransferasa*	89,5	12,0	1,8
		Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre*	61,3	1,5	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	24	3,9	
		Alopecia	12		
	Frecuentes	Exantema	8,1		
		Hiperpigmentación cutánea	5,4		

FARM. HUIE HING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

2



7277

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Cansancio	42,3	5,7	7,3
		Astenia	15,3	1,2	
		Inflamación de las mucosas	11,4	2,1	
		Pirexia	10,2	0,9	
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre*	22,0	0,9	0,9

*Tomado de datos de laboratorio

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 medula 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 que las caucásicas de reacciones adversas de grado 3 ó 4 (96% frente a 87%) y de reacciones adversas graves (44% frente a 23% para todos los grados). Las diferencias se observaron sobre todo en relación con la neutropenia (93% 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.

FARM. HUEI IING TXANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

2

Descripciones de reacciones adversas particulares

Reacciones adversas más frecuentes

7277

Trastornos hematológicos y del sistema linfático:

Neutropenia

La neutropenia es el tipo de toxicidad hematológica más frecuente. Sigue una pauta previsible de inicio rápido y reversibilidad, y raramente se asocia con fiebre o infección. Los mínimos de neutrófilos ocurren con una mediana de 15 días y se recuperan en una semana.

El análisis por ciclos realizado en pacientes tratados en monoterapia mostró neutropenia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 19 % y 8 % de los ciclos respectivamente. En esta población se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos.

Trombocitopenia:

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

Anemia:

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

Trastornos hepatobiliares:

Incrementos de los niveles de AST/ALT:

La mediana del tiempo para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver *Advertencias y Precauciones*). El análisis por ciclo realizado con pacientes tratados en monoterapia mostró incrementos de grado 3 de AST y ALT en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el

1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo 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 del tratamiento.

Otras reacciones adversas:

Elevaciones de CPK y rabdomiolisis: en el 23-26% de los pacientes de las dos pautas de tratamiento se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rabdomiolisis.

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

Fallo hepático: Se han notificado casos raros de fallo hepático (incluyendo casos con desenlace fatal) en pacientes con enfermedades subyacentes graves tratados con trabectedina, tanto en ensayos clínicos como durante la experiencia post comercialización. Algunos factores de riesgo, que pueden haber contribuido al aumento de la toxicidad de trabectedina observados en estos casos, fueron: el manejo inadecuado de la dosis de acuerdo a 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.


FARM HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

7277



Reacciones alérgicas: Durante los ensayos clínicos, se notificaron casos de hipersensibilidad en el 2% de los pacientes que recibieron trabectedina ya fuera sola o en combinación con DLP, y la mayoría de estos casos fueron de grado 1 ó 2 de gravedad.

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

Extravasación y necrosis tisular: Durante la vigilancia post-comercialización, se han notificado algunos casos de extravasación de trabectedina con necrosis tisular posterior que requirieron desbridamiento (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Shock séptico: Durante los estudios clínicos y la experiencia post-comercialización, han sido notificados con poca frecuencia casos de shock séptico, algunos de los cuales fueron mortales, ya fuera en pacientes tratados con monoterapia o terapia de combinación.

Síndrome de fuga capilar: Se han notificado casos de sospecha de síndrome de fuga capilar con el uso de trabectedina. Frecuencia: poco frecuentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

7277



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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

Yondelis se suministra en un vial de vidrio incoloro de tipo I con un cierre de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-off.

Cada vial contiene 1 mg de trabectedina.

Cada envase contiene un vial.

ALMACENAMIENTO

Conservar en la heladera (2°C – 8°C).

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: Georgina Rodriguez. , Farmacéutica-Bioquímica

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

7277




Elaborado por Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
ALEMANIA

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

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:



FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

o