

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yondelis 0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 0,25 mg de trabectedina.

1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina.

Excipientes:

Cada vial contiene 2 mg de potasio y 0,1 g de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos, la dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Para el tratamiento del cáncer de ovario, Yondelis se administra cada tres semanas mediante infusión a lo largo de 3 horas a una dosis de 1,1 mg/m² inmediatamente después de 30 mg/m² de DLP. Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión de DLP, la dosis inicial se administra a una tasa no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la infusión, las infusiones de DLP pueden administrarse a lo largo de 1 hora. (Véase también el resumen de las características del producto 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 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.

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 $< 500/\text{mm}^3$ 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 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 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.

Pacientes pediátricos

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

Pacientes ancianos

No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos. En general, el 20 % de los 1.164 pacientes del análisis de seguridad integrado de ensayos clínicos de monoterapia tenían más de 65 años de edad. De las 333 pacientes con cáncer de ovario que recibieron trabectedina en combinación con DLP, el 24 % tenían 65 años o más, y el 6 %, 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.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos con el régimen propuesto en pacientes con disfunción hepática. Por tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis en estos pacientes, ya que es probable que se incremente la exposición sistémica, lo que podría aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con Yondelis (ver sección 4.4).

Pacientes con 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 sección 4.4). Considerando las características

farmacocinéticas de la trabectedina (ver sección 5.2), no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Forma de administración

Es muy recomendable la administración de este fármaco a través de una vía venosa central (ver sección 6.6).

Ver las instrucciones para la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la trabectedina o a alguno de los excipientes.
- Infección concurrente grave o no controlada
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.4)

4.4 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 sección 4.2).

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 sección 4.2).

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 sección 4.2). Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. En este caso, se iniciará inmediatamente un tratamiento de soporte activo.

Yondelis no debe administrarse a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/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 (véase la sección 4.2).

Náuseas y vómitos

Todos los pacientes deberán recibir tratamiento profiláctico antiemético con corticosteroides, como dexametasona (ver sección 4.2).

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

No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK > 2,5 x LSN (ver sección 4.2). Raramente se han notificado casos de rhabdomiolisis 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 rhabdomiolisis, 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 rhabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rhabdomiolisis.

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 sección 4.2).

Reacciones en el punto de inyección

Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central (ver sección 4.2). 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.

Otros

Debe evitarse la administración concomitante de Yondelis con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (ver sección 4.5). 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 4.3).

Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol (ver sección 4.5).

Los varones y las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo, mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento (ver sección 4.6).

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina

No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*. La trabectedina se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que la coadministración de sustancias que inhiben esta isoenzima, tales como ketoconazol, fluconazol, ritonavir, claritromicina o aprepitant, podría disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de trabectedina. En el caso de que estas combinaciones fueran necesarias, se requeriría un control estrecho de las toxicidades (ver sección 4.4). Asimismo, la coadministración con inductores potentes de esta enzima (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede disminuir la exposición sistémica a la trabectedina.

Durante el tratamiento con trabectedina debe evitarse el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento (ver sección 4.4).

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.

4.6 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 no debe utilizarse durante el embarazo salvo que fuera claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, se informará al paciente del posible riesgo para el feto (ver sección 5.3) y se monitorizará estrechamente. Si se administra trabectedina al final del embarazo, deberán monitorizarse cuidadosamente las posibles reacciones adversas en los neonatos.

Lactancia

Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. No se ha estudiado la excreción de la 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 sección 4.3).

Fertilidad

Tanto los varones como las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Yondelis. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo (ver sección 5.3), mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento (ver sección 4.4).

La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con Yondelis produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de esperma. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

4.7 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 durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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 presente reacciones adversas de cualquier grado (el 91 % en monoterapia y el 99 % en tratamiento combinado) y que menos de un tercio sean reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4 (10 % en monoterapia y 25 % en tratamiento combinado). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron 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.

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 el sistema de clasificación de órganos MedDRA. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes de los ensayos clínicos con el régimen recomendado [1,5 mg/m², perfusión de 24 horas cada 3 semanas]
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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia* (grado 3 = 26 %, grado 4 = 24 %), trombocitopenia* (grado 3 = 11 %, grado 4 = 2 %), anemia* (grado 3 = 10 %, grado 4 = 3 %), leucopenia* Frecuentes Neutropenia febril
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Dolor de cabeza Frecuentes Neuropatía sensorial periférica, disgeusia, mareos, parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Disnea (grado 3-4 = 2 %), tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Vómitos (grado 3-4 = 6,5 %), náuseas (grado 3-4 = 6 %), estreñimiento (grado 3-4 < 1 %) Frecuentes Diarrea (grado 3-4 < 1 %), estomatitis (grado 3-4 < 1 %), dolor abdominal, dispepsia, dolor abdominal superior
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Mialgia, artralgia, dolor de espalda
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Anorexia (grado 3-4 < 1 %) Frecuentes Deshidratación, pérdida de apetito, hipopotasemia
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Infección
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión, sofocos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Cansancio (grado 3-4 = 9 %), astenia (grado 3-4 = 1 %) Frecuentes Pirexia, edema, edema periférico, reacción en el lugar de inyección
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes 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*
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Insomnio

* Tomado de datos de laboratorio

La tabla siguiente recoge la frecuencia y la intensidad de los efectos secundarios considerados como posiblemente relacionados con el fármaco del estudio y señalados en $\geq 5\%$ de las pacientes con cáncer de ovario asignadas aleatoriamente a recibir **Yondelis** 1,1 mg/m² / **DLP** 30 mg/m² o **DLP** 50 mg/m² en el ensayo fundamental ET743-OVA-301. Se han utilizado tanto reacciones adversas como valores analíticos. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad creciente.

Reacciones adversas documentadas en $\geq 5\%$ de las pacientes del ensayo clínico ET743-OVA-301								
Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n = 333			DLP n = 330		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre*	22,0	0,9	0,9	13,7		
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	91,6	29,7	42,3	73,5	19,7	9,8
		Leucopenia*	94,9	44,7	17,7	81,8	16,0	4,0
		Anemia*	94,9	12,9	5,7	82,1	6,2	2,2
		Trombocitopenia*	63,7	12,3	10,8	27,4	2,5	1,8
	Frecuentes	Neutropenia febril*	6,9	4,5	2,4	2,1	1,8	0,3
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea	6,6	0,3		2,4		
		Disgeusia	5,4	0,3		2,7		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea	6,6	0,3		3,3	0,3	0,3
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	70,9	8,7		37,6	2,4	
		Vómitos	51,7	9,9	0,3	23,9	2,1	
		Estreñimiento	20,4	0,9		15,5	0,3	
		Estomatitis	19,2	0,9		31,2	4,8	0,3
		Diarrea	17,1	2,1		10	1,2	
	Frecuentes	Dolor abdominal	9,3	0,6		7	0,9	
		Dispepsia	7,5	0,3		6,1	0,6	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	24	3,9		53,6	18,5	1,2
		Alopecia	12			13,3	0,3	
	Frecuentes	Exantema	8,1			16,1	0,9	
		Hiperpigmentación cutánea	5,4			7		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia	28,8	2,1		20	1,5	
	Frecuentes	Hipopotasiemia	6,3	2,1		2,1		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Muy frecuentes	Cansancio	42,3	5,7	0,3	29,7	2,4	0,3
		Astenia	15,3	1,2		9,1	0,3	
		Inflamación de las mucosas	11,4	2,1		18,8	5,8	

Reacciones adversas documentadas en ≥ 5 % de las pacientes del ensayo clínico ET743-OVA-301								
Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n = 333			DLP n = 330		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
administración		Pirexia	10,2	0,9		4,5	0,3	
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia*	(25,2)	(0,3)		(12,9)	(0,3)	
		Incremento de alanina aminotransferasa*	96,1	45,6	4,5	36,0	2,2	
		Incremento de aspartato aminotransferasa*	89,5	12,0	1,8	42,6	1,2	0,3
		Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre*	61,3	1,5		41,8	1,2	

* Tomado de datos de laboratorio

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 la médula ósea (1,5 %), granulocitopenia (1,5 %), deshidratación, insomnio, neuropatía sensorial periférica, síncope, disfunción ventricular izquierda (< 1 %), embolia pulmonar (1,2 %), edema pulmonar (< 1 %), tos, hepatotoxicidad (< 1 %), incremento de la gammaglutamiltransferasa, incremento de la bilirrubina conjugada, dolor musculoesquelético, mialgia, incremento de la creatinina en sangre, edema/edema periférico, reacciones en el lugar de la cateterización.

En el grupo de Yondelis + DLP, las pacientes de razas distintas de la caucásica (sobre todo las asiáticas) presentaron una incidencia mayor 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 o hemorragias graves, o las que provocaron la muerte o la suspensión del tratamiento, fueron similares en las dos subpoblaciones.

Reacciones adversas más frecuentes

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

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

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

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

Trastornos hepatobiliares

Incrementos de los niveles de AST/ALT: La mediana del tiempo para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver sección 4.4). 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 de 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.

Experiencia posterior a la comercialización

Durante la vigilancia posterior a la comercialización se han notificado unos pocos casos de extravasación de trabectedina, con la *necrosis tisular* y la necesidad de desbridamiento consiguiente (ver la sección 4.4).

4.9 Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, código ATC: L01CX01.

Mecanismo de acción

La trabectedina se une al surco menor del ADN, haciendo que la hélice se doble hacia el surco mayor. Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular. Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de estirpes de células tumorales humanas y tumores experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma.

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 leiomiomas 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 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; 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 lipo y leiomiomas y 83 pacientes con otros tipos de sarcoma.

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 sin progresión (SSP) se hizo con 645 pacientes con enfermedad mensurable y fue evaluado mediante una revisión radiológica independiente. El tratamiento en el grupo de combinación redujo en un 21% el riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con DLP sola (HR = 0,79, IC: 0,65 – 0,96, p = 0,0190). El análisis secundario de 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 tabla siguiente:

Análisis de la eficacia en ET743-OVA-301

	Yondelis + DLP	DLP	Cociente de riesgos instantáneos/de probabilidad	Valor p
Supervivencia sin progresión				
Revisión radiológica independiente enfermedad mensurable *	n = 328	n = 317		
Mediana de SSP (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 SSP en 12 meses (IC 95 %) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Revisión oncológica independiente todos los aleatorizados	n = 336	n = 335		
Mediana de SSP (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 intermedio – n = 419 acontecimientos, censura del 38%)				
Todos los aleatorizados	n = 337	n = 335		
Mediana de SG (IC 95 %) (meses)	22,4 (19,4-25,1)	19,5 (17,4-22,1)	0,85 (0,70-1,03)	0,0920 ^a
Tasa de respuesta global				
Revisión radiológica independiente todos los aleatorizados	n = 337	n = 335		
TRG (IC 95 %) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Análisis principal de la eficacia

^a Prueba log rank

^b Prueba 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 SSP en los dos grupos, con una mediana de SSP 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 SSP 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 intermedio, el efecto de la combinación Yondelis + DLP sobre la supervivencia global fue más acusado en pacientes con un ISP ≥ 6 meses (27,0 y 24,3 meses; HR = 0,82; IC: 0,63-1,06) que cuando el ISP era < 6 meses (14,2 y 12,4 meses; HR = 0,90; IC: 0,68-1,20).

En el análisis multivariante que incluye el ISP, el efecto del tratamiento fue favorable a la combinación Yondelis + DLP de forma estadísticamente significativa (SSP, p = 0,0157; SG, p = 0,0407).

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.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza del sarcoma de los tejidos blandos, no ha sido posible obtener información completa sobre Yondelis para esta indicación.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 %-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.

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.

La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es baja (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Tras la administración de una dosis de trabectedina marcada radiactivamente a pacientes con cáncer, la media de la recuperación de la radioactividad total en heces (SD) es del 58 % (17 %) y la media de la recuperación en orina (SD) es del 5,8 % (1,73 %). Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (30,9 l/h) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 35 l/h. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 49 %, y la variabilidad intra-individual fue del 28 %.

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

Poblaciones especiales

Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (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 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.

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 radioactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ¹⁴C indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco 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.

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa.

Dihidrogenofosfato de potasio.

Ácido fosfórico (para ajustar el pH).

Hidróxido de potasio (para ajustar el pH).

6.2 Incompatibilidades

Yondelis no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C).

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Cada vial contiene 0,25 mg de trabectedina.

Cada envase contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación para perfusión intravenosa

Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión. Cuando se utilice en combinación, 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 %) puede provocar la precipitación de la DLP. (Véase también el resumen de las características del producto de DLP, que contiene instrucciones concretas sobre su manipulación.)

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

Instrucciones para la reconstitución

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

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

Instrucciones para la dilución

La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro 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

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 ≥ 50 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 ≥ 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 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.

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

No se han observado incompatibilidades entre Yondelis y 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/417/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

17 de septiembre de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yondelis 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 mg de trabectedina.

1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina.

Excipientes:

Cada vial contiene 8 mg de potasio y 0,4 g de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos, la dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Para el tratamiento del cáncer de ovario, Yondelis se administra cada tres semanas mediante infusión a lo largo de 3 horas a una dosis de 1,1 mg/m² inmediatamente después de 30 mg/m² de DLP. Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión de DLP, la dosis inicial se administra a una tasa no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la infusión, las infusiones de DLP pueden administrarse a lo largo de 1 hora. (Véase también el resumen de las características del producto 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 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.

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 $< 500/\text{mm}^3$ 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 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 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.

Pacientes pediátricos

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

Pacientes ancianos

No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos. En general, el 20 % de los 1.164 pacientes del análisis de seguridad integrado de ensayos clínicos de monoterapia tenían más de 65 años de edad. De las 333 pacientes con cáncer de ovario que recibieron trabectedina en combinación con DLP, el 24 % tenían 65 años o más, y el 6 %, 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.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos con el régimen propuesto en pacientes con disfunción hepática. Por tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis en estos pacientes, ya que es probable que se incremente la exposición sistémica, lo que podría aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con Yondelis (ver sección 4.4).

Pacientes con 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 sección 4.4). Considerando las características

farmacocinéticas de la trabectedina (ver sección 5.2), no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Forma de administración

Es muy recomendable la administración de este fármaco a través de una vía venosa central (ver sección 6.6).

Ver las instrucciones para la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la trabectedina o a alguno de los excipientes.
- Infección concurrente grave o no controlada
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.4)

4.4 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 sección 4.2).

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 sección 4.2).

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 sección 4.2). Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. En este caso, se iniciará inmediatamente un tratamiento de soporte activo.

Yondelis no debe administrarse a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/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 (véase la sección 4.2).

Náuseas y vómitos

Todos los pacientes deberán recibir tratamiento profiláctico antiemético con corticosteroides, como dexametasona (ver sección 4.2).

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

No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK > 2,5 x LSN (ver sección 4.2). 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 sección 4.2).

Reacciones en el punto de inyección

Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central (ver sección 4.2). 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.

Otros

Debe evitarse la administración concomitante de Yondelis con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (ver sección 4.5). 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 4.3).

Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol (ver sección 4.5).

Los varones y las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo, mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento (ver sección 4.6).

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina

No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*. La trabectedina se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que la coadministración de sustancias que inhiben esta isoenzima, tales como ketoconazol, fluconazol, ritonavir, claritromicina o aprepitant, podría disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de trabectedina. En el caso de que estas combinaciones fueran necesarias, se requeriría un control estrecho de las toxicidades (ver sección 4.4). Asimismo, la coadministración con inductores potentes de esta enzima (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede disminuir la exposición sistémica a la trabectedina.

Durante el tratamiento con trabectedina debe evitarse el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento (ver sección 4.4).

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.

4.6 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 no debe utilizarse durante el embarazo salvo que fuera claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, se informará al paciente del posible riesgo para el feto (ver sección 5.3) y se monitorizará estrechamente. Si se administra trabectedina al final del embarazo, deberán monitorizarse cuidadosamente las posibles reacciones adversas en los neonatos.

Lactancia

Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. No se ha estudiado la excreción de la 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 sección 4.3).

Fertilidad

Tanto los varones como las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Yondelis. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo (ver sección 5.3), mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento (ver sección 4.4).

La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con Yondelis produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de esperma. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

4.7 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 durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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 presente reacciones adversas de cualquier grado (el 91 % en monoterapia y el 99 % en tratamiento combinado) y que menos de un tercio sean reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4 (10 % en monoterapia y 25 % en tratamiento combinado). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron 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.

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 el sistema de clasificación de órganos MedDRA. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes de los ensayos clínicos con el régimen recomendado [1,5 mg/m², perfusión de 24 horas cada 3 semanas]
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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia* (grado 3 = 26 %, grado 4 = 24 %), trombocitopenia* (grado 3 = 11 %, grado 4 = 2 %), anemia* (grado 3 = 10 %, grado 4 = 3 %), leucopenia* Frecuentes Neutropenia febril
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Dolor de cabeza Frecuentes Neuropatía sensorial periférica, disgeusia, mareos, parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Disnea (grado 3-4 = 2 %), tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Vómitos (grado 3-4 = 6,5 %), náuseas (grado 3-4 = 6 %), estreñimiento (grado 3-4 < 1 %) Frecuentes Diarrea (grado 3-4 < 1 %), estomatitis (grado 3-4 < 1 %), dolor abdominal, dispepsia, dolor abdominal superior
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Mialgia, artralgia, dolor de espalda
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Anorexia (grado 3-4 < 1 %) Frecuentes Deshidratación, pérdida de apetito, hipopotasemia
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Infección
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión, sofocos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Cansancio (grado 3-4 = 9 %), astenia (grado 3-4 = 1 %) Frecuentes Pirexia, edema, edema periférico, reacción en el lugar de inyección
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes 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*
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Insomnio

* Tomado de datos de laboratorio

La tabla siguiente recoge la frecuencia y la intensidad de los efectos secundarios considerados como posiblemente relacionados con el fármaco del estudio y señalados en $\geq 5\%$ de las pacientes con cáncer de ovario asignadas aleatoriamente a recibir **Yondelis** 1,1 mg/m² / **DLP** 30 mg/m² o **DLP** 50 mg/m² en el ensayo fundamental ET743-OVA-301. Se han utilizado tanto reacciones adversas como valores analíticos. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad creciente.

Reacciones adversas documentadas en $\geq 5\%$ de las pacientes del ensayo clínico ET743-OVA-301								
Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n = 333			DLP n = 330		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre*	22,0	0,9	0,9	13,7		
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	91,6	29,7	42,3	73,5	19,7	9,8
		Leucopenia*	94,9	44,7	17,7	81,8	16,0	4,0
		Anemia*	94,9	12,9	5,7	82,1	6,2	2,2
		Trombocitopenia*	63,7	12,3	10,8	27,4	2,5	1,8
	Frecuentes	Neutropenia febril*	6,9	4,5	2,4	2,1	1,8	0,3
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea	6,6	0,3		2,4		
		Disgeusia	5,4	0,3		2,7		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea	6,6	0,3		3,3	0,3	0,3
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	70,9	8,7		37,6	2,4	
		Vómitos	51,7	9,9	0,3	23,9	2,1	
		Estreñimiento	20,4	0,9		15,5	0,3	
		Estomatitis	19,2	0,9		31,2	4,8	0,3
		Diarrea	17,1	2,1		10	1,2	
	Frecuentes	Dolor abdominal	9,3	0,6		7	0,9	
		Dispepsia	7,5	0,3		6,1	0,6	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	24	3,9		53,6	18,5	1,2
		Alopecia	12			13,3	0,3	
	Frecuentes	Exantema	8,1			16,1	0,9	
		Hiperpigmentación cutánea	5,4			7		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia	28,8	2,1		20	1,5	
	Frecuentes	Hipopotasiemia	6,3	2,1		2,1		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Muy frecuentes	Cansancio	42,3	5,7	0,3	29,7	2,4	0,3
		Astenia	15,3	1,2		9,1	0,3	
		Inflamación de las mucosas	11,4	2,1		18,8	5,8	

Reacciones adversas documentadas en $\geq 5\%$ de las pacientes del ensayo clínico ET743-OVA-301								
Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n = 333			DLP n = 330		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
administración		Pirexia	10,2	0,9		4,5	0,3	
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia*	(25,2)	(0,3)		(12,9)	(0,3)	
		Incremento de alanina aminotransferasa*	96,1	45,6	4,5	36,0	2,2	
		Incremento de aspartato aminotransferasa*	89,5	12,0	1,8	42,6	1,2	0,3
		Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre*	61,3	1,5		41,8	1,2	

* Tomado de datos de laboratorio

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 la médula ósea (1,5 %), granulocitopenia (1,5 %), deshidratación, insomnio, neuropatía sensorial periférica, síncope, disfunción ventricular izquierda (< 1 %), embolia pulmonar (1,2 %), edema pulmonar (< 1 %), tos, hepatotoxicidad (< 1 %), incremento de la gammaglutamiltransferasa, incremento de la bilirrubina conjugada, dolor musculoesquelético, mialgia, incremento de la creatinina en sangre, edema/edema periférico, reacciones en el lugar de la cateterización.

En el grupo de Yondelis + DLP, las pacientes de razas distintas de la caucásica (sobre todo las asiáticas) presentaron una incidencia mayor 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 o hemorragias graves, o las que provocaron la muerte o la suspensión del tratamiento, fueron similares en las dos subpoblaciones.

Reacciones adversas más frecuentes

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

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

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

Anemia: en el 93 % y el 94 % de los pacientes tratados con pautas de monoterapia y de combinación, respectivamente, se produjo anemia. Los porcentajes de pacientes con anemia en el momento basal

fueron del 46 % y del 35 %, respectivamente. El análisis por ciclos realizado con los pacientes tratados en monoterapia mostró anemia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3 % y el 1 % de los ciclos, respectivamente.

Trastornos hepatobiliares

Incrementos de los niveles de AST/ALT: La mediana del tiempo para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver sección 4.4). 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 de 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.

Experiencia posterior a la comercialización

Durante la vigilancia posterior a la comercialización se han notificado unos pocos casos de extravasación de trabectedina, con la *necrosis tisular* y la necesidad de desbridamiento consiguiente (ver la sección 4.4).

4.9 Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, código ATC: L01CX01.

Mecanismo de acción

La trabectedina se une al surco menor del ADN, haciendo que la hélice se doble hacia el surco mayor. Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular. Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de estirpes de células tumorales humanas y tumores experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma.

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 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; 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 lipo y leiomiomasarcoma y 83 pacientes con otros tipos de sarcoma.

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 sin progresión (SSP) se hizo con 645 pacientes con enfermedad mensurable y fue evaluado mediante una revisión radiológica independiente. El tratamiento en el grupo de combinación redujo en un 21% el riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con DLP sola (HR = 0,79, IC: 0,65 – 0,96, p = 0,0190). El análisis secundario de 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 tabla siguiente:

Análisis de la eficacia en ET743-OVA-301

	Yondelis + DLP	DLP	Cociente de riesgos instantáneos/de probabilidad	Valor p
Supervivencia sin progresión				
Revisión radiológica independiente enfermedad mensurable *	n = 328	n = 317		
Mediana de SSP (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 SSP en 12 meses (IC 95 %) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Revisión oncológica independiente todos los aleatorizados	n = 336	n = 335		
Mediana de SSP (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 intermedio – n = 419 acontecimientos, censura del 38%)				
Todos los aleatorizados	n = 337	n = 335		
Mediana de SG (IC 95 %) (meses)	22,4 (19,4-25,1)	19,5 (17,4-22,1)	0,85 (0,70-1,03)	0,0920 ^a
Tasa de respuesta global				
Revisión radiológica independiente todos los aleatorizados	n = 337	n = 335		
TRG (IC 95 %) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Análisis principal de la eficacia

^a Prueba log rank

^b Prueba 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 SSP en los dos grupos, con una mediana de SSP 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 SSP 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 intermedio, el efecto de la combinación Yondelis + DLP sobre la supervivencia global fue más acusado en pacientes con un ISP ≥ 6 meses (27,0 y 24,3 meses; HR = 0,82; IC: 0,63-1,06) que cuando el ISP era < 6 meses (14,2 y 12,4 meses; HR = 0,90; IC: 0,68-1,20).

En el análisis multivariante que incluye el ISP, el efecto del tratamiento fue favorable a la combinación Yondelis + DLP de forma estadísticamente significativa (SSP, p = 0,0157; SG, p = 0,0407).

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.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza del sarcoma de los tejidos blandos, no ha sido posible obtener información completa sobre Yondelis para esta indicación.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 %-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.

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.

La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es baja (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Tras la administración de una dosis de trabectedina marcada radiactivamente a pacientes con cáncer, la media de la recuperación de la radioactividad total en heces (SD) es del 58 % (17 %) y la media de la recuperación en orina (SD) es del 5,8 % (1,73 %). Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (30,9 l/h) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 35 l/h. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 49 %, y la variabilidad intra-individual fue del 28 %.

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

Poblaciones especiales

Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (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 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.

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 radioactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ¹⁴C indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco 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.

5.3 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 $C_{máx}$) 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 perfusión 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 linfóide y de médula ósea), así como incrementos en las pruebas de función pulmonar, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones locales graves en el lugar de inyección. Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina; no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estos hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa.

Dihidrogenofosfato de potasio.

Ácido fosfórico (para ajustar el pH).

Hidróxido de potasio (para ajustar el pH).

6.2 Incompatibilidades

Yondelis no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

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 a 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C).

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación para perfusión intravenosa

Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión. Cuando se utilice en combinación, 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 %) puede provocar la precipitación de la DLP. (Véase también el resumen de las características del producto de DLP, que contiene instrucciones concretas sobre su manipulación.)

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

Instrucciones para la reconstitución

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

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

Instrucciones para la dilución

La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro 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

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 ≥ 50 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 ≥ 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 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.

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

No se han observado incompatibilidades entre Yondelis y 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/417/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

17 de septiembre de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR
EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pharma Mar, S.A.
Polígono Industrial La Mina
Avda. de los Reyes 1
E-28770 Colmenar Viejo
Madrid
España

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede.

• OTRAS CONDICIONES

Sistema de farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluida en el Módulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 6.0 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe periódico de seguridad (IPS).

Además, debe presentarse un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa de estudios en el período especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

Aspectos clínicos:

Se llevarán a cabo nuevas investigaciones para determinar si pueden identificarse predictores de la respuesta a Yondelis en los pacientes con sarcoma de los tejidos blandos. El informe final del estudio se presentará antes del 30 de junio de 2011.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior – vial de 0,25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yondelis 0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Trabectedina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 0,25 mg de trabectedina.
1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, dihidrogenofosfato de potasio, ácido fosfórico e hidróxido de potasio.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
1 vial de 0,25 mg de trabectedina.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para utilizar por vía intravenosa después de su reconstitución y posterior dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Ver el apartado de condiciones de conservación de las soluciones reconstituidas y diluidas del prospecto.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Producto citotóxico. 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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/417/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial – vial de 0,25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Yondelis 0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Trabectedina
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,25 mg de trabectedina

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior – vial de 1 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yondelis 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Trabectedina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 1 mg de trabectedina.
1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, dihidrogenofosfato de potasio, ácido fosfórico e hidróxido de potasio.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
1 vial de 1 mg de trabectedina.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para utilizar por vía intravenosa después de su reconstitución y posterior dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Ver el apartado de condiciones de conservación de las soluciones reconstituidas y diluidas del prospecto.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Producto citotóxico. 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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/417/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial – vial de 1 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Yondelis 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Trabectedina
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 mg de trabectedina

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Yondelis 0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Yondelis 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Trabectedina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Yondelis y para qué se utiliza
2. Antes de usar Yondelis
3. Cómo usar Yondelis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Yondelis
6. Información adicional

1. QUÉ ES YONDELIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Yondelis es un medicamento anticanceroso que funciona impidiendo la multiplicación de las células tumorales.

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

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

2. ANTES DE USAR YONDELIS

No use Yondelis:

- si es alérgico (hipersensible) a la trabectedina o a cualquiera de los demás componentes de Yondelis;
- si sufre una infección grave;
- si está en periodo de lactancia;
- si le van a administrar la vacuna contra la fiebre amarilla.

Tenga especial cuidado con Yondelis

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

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

- Si tiene fiebre, ya que Yondelis puede producir efectos secundarios que afecten a la sangre y al hígado.
- Si a pesar de estar tomando medicamentos contra los vómitos tiene náuseas, vomita o no puede beber líquidos y, por tanto, orina menos, acuda al médico inmediatamente.
- Si nota un dolor o debilidad musculares intensos, ya que podría ser un signo de daño en los músculos (rabdomiolisis, ver sección 4).
- Si observa que la perfusión de Yondelis se sale de la vena durante la administración. Ésta podría dañar o destruir las células de los tejidos próximos al lugar de inyección (necrosis tisular; ver también la sección 4), lo que podría requerir una intervención quirúrgica.

Yondelis no debe utilizarse ni en niños ni en adolescentes, ya que todavía no se ha estudiado su seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, vacunas y plantas medicinales.

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

Si usa otros medicamentos, puede que sea necesario que le vigilen estrechamente ya que es posible que disminuyan los efectos de Yondelis (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 que, por el contrario, la utilización de otros medicamentos aumente los efectos del Yondelis (por ejemplo, medicamentos que contienen ketoconazol o fluconazol (para infecciones producidas por hongos), ritonavir (para la infección por el 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)).

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

Uso de Yondelis con los alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

Embarazo

No debe usar Yondelis si está embarazada o si usted está intentando quedarse embarazada, ya que Yondelis puede dañar al feto. Si está embarazada o cree que pudiera estarlo, consulte a su médico inmediatamente. En determinadas circunstancias, el médico puede prescribir Yondelis durante el embarazo.

Tanto los varones como las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Yondelis. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Si se queda embarazada, debe decírselo inmediatamente a su médico; además, se recomienda que reciba asesoramiento genético, ya que Yondelis puede producir daños genéticos en el feto.

El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento. Debido a que existe el riesgo de que el tratamiento con Yondelis produzca infertilidad irreversible, se recomienda que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de conservar su esperma antes del tratamiento.

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Yondelis

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

3. CÓMO USAR YONDELIS

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

Para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos, la dosis normal es de 1,5 mg/m² de superficie corporal. Durante el periodo de tratamiento, su médico le vigilará estrechamente y decidirá cual es la dosis de Yondelis más adecuada para usted.

Para el tratamiento del cáncer de ovario, la dosis habitual es de 1,1 mg/m² de superficie corporal después de la administración de 30 mg/m² de superficie corporal de DLP.

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

Con el fin de evitar irritación en el lugar de la inyección, es recomendable que le administren Yondelis a través de una vía venosa central.

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

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

La duración total del tratamiento dependerá de su evolución y de cómo se sienta. Su médico le dirá cuanto puede durar su tratamiento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Yondelis o su combinación con DLP puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

Efectos secundarios causados por el tratamiento con Yondelis solo:

Muy frecuentes (se producen en al menos 1 de cada 10 pacientes):

- Usted puede:
 - sentirse cansado
 - sentir que le falta el aliento (disnea)
 - desarrollar moratones (hematomas) con más facilidad
 - presentar hemorragias nasales
 - tener mas facilidad para sufrir infecciones. Una infección también podría producir fiebre.

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

- 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 intenso, acuda al médico inmediatamente.*
- 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).
- Puede sufrir dolor de cabeza y pérdida de fuerza.
- Asimismo, puede perder el apetito, sentirse enfermo (náuseas) o vomitar, y sufrir 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.*
- Su médico le pedirá regularmente análisis de sangre para detectar cualquier anomalía en la sangre.

Frecuentes (se producen en al menos 1 de cada 100 pacientes):

- Puede tener fiebre. *Si nota aumento de la temperatura, acuda al médico inmediatamente.*
- También puede que sienta dolor de espalda, muscular y en las articulaciones. Puede sufrir daños en los nervios, esto produce dolor muscular, debilidad y entumecimiento. Puede experimentar hinchazón general o de las extremidades y sensación de hormigueo en la piel.
- Puede sufrir diarrea, pérdida de líquidos, inflamación de la boca (estomatitis), dolor abdominal, pérdida de peso, molestias digestivas y alteración del sentido del gusto.
- Puede tener tos.

- Es posible que pierda pelo (alopecia).
- También puede experimentar mareos, alteraciones del sueño, tensión baja y sofocos.
- Puede que tenga una reacción en el lugar de la inyección. La perfusión de Yondelis puede salirse de la vena durante la administración y provocar la lesión y la destrucción de las células de los tejidos próximos al lugar de inyección (necrosis tisular; ver también la sección 2 “Tenga especial cuidado con Yondelis”), lo que podría requerir una intervención quirúrgica.

Otros efectos secundarios que pueden ocurrir con la combinación de Yondelis y DLP:

Cuando Yondelis se utiliza en combinación con DLP, algunos de estos efectos secundarios son más probables, y otros pueden presentarse con mayor intensidad.

Muy frecuentes (afectan al menos a 1 paciente de cada 10):

- Puede sufrir el síndrome palmoplantar. Se presenta en forma de enrojecimiento de la piel de las palmas de las manos, los dedos y las plantas del pie 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 (afectan al menos a 1 paciente de cada 100):

- Puede presentar pigmentación más acusada de la piel y erupción.
- Puede sufrir inflamación de las mucosas, que se presenta como enrojecimiento e hinchazón del interior de la boca que provoca úlceras dolorosas y llagas en la boca o como inflamación del tubo digestivo.
- También puede tener infecciones de la sangre (infección neutropénica y septicemia neutropénica). El médico le prescribirá análisis de sangre con regularidad para detectar posibles anomalías.
- Puede sufrir síncope o desvanecimiento.
- Podría padecer debilidad de los ventrículos, que son las principales cámaras de bombeo del corazón (disfunción ventricular izquierda), bloqueo súbito de una arteria pulmonar (embolia pulmonar) y acumulación anormal de líquido en los pulmones, que a su vez provoca hinchazón (edema pulmonar).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico

5. CONSERVACIÓN DE YONDELIS

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

No utilice Yondelis después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de la abreviatura EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C).

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Yondelis

- El principio activo es la trabectedina.
Yondelis 0,25 mg: cada vial contiene 0,25 mg de trabectedina
Yondelis 1 mg: cada vial contiene 1 mg de trabectedina.
- Los demás componentes son sacarosa, dihidrogenofosfato de potasio, ácido fosfórico (para ajustar el pH) e hidróxido de potasio (para ajustar el pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Yondelis es un polvo para concentrado para solución para perfusión. El polvo tiene un color blanco o blanquecino y se presenta en un vial de vidrio.

Cada envase contiene 1 vial de 0,25 mg o 1 vial de 1 mg de trabectedina.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
España

Tel: +34 91 846 60 00

Fax: +34 91 846 60 01

Puede solicitar más información sobre este medicamento dirigiéndose al titular de la autorización de comercialización.

Este prospecto ha sido aprobado en

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que, debido a la rareza del sarcoma de los tejidos blandos, no ha sido posible obtener información completa sobre Yondelis para esta indicación.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso, preparación, manipulación y eliminación

Deben seguirse los procedimientos correctos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. 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.

El profesional sanitario debe haber recibido formación en las técnicas correctas de reconstitución y dilución de Yondelis o de su combinación con DLP y, durante la reconstitución y la dilución del

fármaco, deberá llevar ropa protectora, incluyendo mascarilla, gafas protectoras y guantes. Si usted está embarazada no debe trabajar con este medicamento.

Preparación para perfusión intravenosa:

Yondelis debe reconstituirse y posteriormente diluirse antes de la perfusión (ver también la sección 3).
Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas.

Yondelis no debe administrarse mezclado con otros medicamentos que no sean el diluyente, en la misma perfusión. No se han observado incompatibilidades entre Yondelis y los frascos de vidrio de tipo I, ni con las bolsas y los tubos de poli(cloruro de vinilo) (PVC) y polietileno (PE), ni con los reservorios de poliisopreno ni los sistemas de acceso vascular implantables de titanio.

Cuando Yondelis se utiliza 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 %) puede provocar la precipitación de la DLP. (Véase también el resumen de las características del producto de DLP, que contiene instrucciones concretas sobre su manipulación.)

Instrucciones para la reconstitución:

Yondelis 0,25 mg: inyectar en el vial 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.

Yondelis 1 mg: inyectar en el vial 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.

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

La solución reconstituida posee una concentración de 0,05 mg/ml de trabectedina. Requiere diluciones posteriores y está indicada para un solo uso.

Instrucciones para la dilución:

Diluir la solución reconstituida con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. Calcular el volumen necesario 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

Se debe extraer del vial la cantidad de solución reconstituida adecuada; si la administración se va a realizar a través de una vía venosa central, añadir la solución reconstituida a una bolsa de perfusión que contenga ≥ 50 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 ≥ 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.

Estabilidad de las soluciones durante el uso:

Solución reconstituida:

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 útiles antes del uso de la solución reconstituida serán responsabilidad del usuario, y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2 °C - 8 °C , a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

Solución diluida:

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