

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar YONDELIS® de forma segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para YONDELIS.

YONDELIS (trabectedina) para inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial en los EE. UU: 2015

INDICACIONES Y USO

YONDELIS es un fármaco alquilante indicado para el tratamiento de pacientes con leiomiomasarcoma o liposarcoma no extirpable o metastásico que recibieron un régimen previo con antraciclina (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Administrar a 1.5 mg/m² de área de superficie corporal como infusión intravenosa de 24 horas, cada 3 semanas a través de una vía venosa central. (2.1, 2.5)
- Medicación previa: dexametasona 20 mg por vía intravenosa, 30 minutos antes de cada infusión. (2.2)
- Insuficiencia hepática: administrar a 0.9 mg/m² de área de superficie corporal como infusión intravenosa de 24 horas, cada 3 semanas a través de una vía venosa central en pacientes con insuficiencia hepática moderada. (2.1)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 1 mg de polvo liofilizado estéril en un vial de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la trabectedina (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Septicemia neutropénica: puede producirse una septicemia neutropénica grave y mortal. Monitorear el recuento de neutrófilos durante el tratamiento. Suspender YONDELIS por recuento de neutrófilos <1,500/mcl. (2.3, 5.1)
- Rabdomiólisis: puede producirse rabdomiólisis. Monitorear los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) antes de cada administración. Suspender YONDELIS por CPK superior a 2.5 veces el límite superior de lo normal. (2.3, 5.2)
- Hepatotoxicidad: puede producirse hepatotoxicidad. Monitorear y retrasar y/o reducir la dosis si es necesario. (5.3)

- Miocardiopatía: puede producirse una miocardiopatía grave y mortal. Los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < límite inferior del intervalo normal, dosis acumulada previa de antraciclina de ≥300 mg/m², ≥65 años de edad o antecedentes de enfermedad cardiovascular pueden tener un mayor riesgo de desarrollar disfunción cardíaca nueva o un empeoramiento de esta afección. Discontinuar YONDELIS en pacientes que desarrollen una disminución de la FEVI o miocardiopatía. (2.3, 5.4)
- Síndrome de fuga capilar: monitorear y discontinuar YONDELIS por síndrome de fuga capilar. (5.5)
- Toxicidad embriofetal: puede causar daño fetal. Informar sobre el posible riesgo para el feto y usar métodos anticonceptivos eficaces. (5.7, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) son náuseas, fatiga, vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, diarrea, edema periférico, disnea y dolor de cabeza. Las anomalías de laboratorio de grados 3-4 más frecuentes (≥5 %) son: neutropenia, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), trombocitopenia, anemia, aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y aumento de creatina fosfoquinasa. (6.1)

Para informar una SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA, comuníquese con Janssen Products, LP al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores de CYP3A: evitar los inhibidores potentes de CYP3A concomitantes. (7.1)
- Inductores de CYP3A: evitar los inductores potentes de CYP3A concomitantes. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: aconsejar no amamantar. (8.2)
- Insuficiencia hepática: no administrar YONDELIS a pacientes con insuficiencia hepática grave. (8.6, 12.3)

Consulte la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE en la Sección 17 y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA

Revisado: 06/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1	INDICACIONES Y USO
2	DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Dosificación recomendada
2.2	Medicación previa
2.3	Modificaciones de la dosis para las reacciones adversas
2.4	Preparación para la administración
2.5	Administración
3	CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Septicemia neutropénica
5.2	Rabdomiólisis
5.3	Hepatotoxicidad
5.4	Miocardiopatía
5.5	Síndrome de fuga capilar
5.6	Extravasación que provoca necrosis de tejido
5.7	Toxicidad embriofetal
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia en ensayos clínicos
6.2	Experiencia posterior a la comercialización
7	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1	Efecto de los inhibidores del citocromo CYP3A
7.2	Efecto de los inductores del citocromo CYP3A
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1	Embarazo
8.2	Lactancia
8.3	Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
8.4	Uso pediátrico
8.5	Uso geriátrico
8.6	Insuficiencia hepática
8.7	Insuficiencia renal
10	SOBREDOSIS
11	DESCRIPCIÓN
12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1	Mecanismo de acción
12.2	Farmacodinámica
12.3	Farmacocinética
13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad
14	ESTUDIOS CLÍNICOS
15	REFERENCIAS
16	PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no figuran aquí.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

YONDELIS® está indicado para el tratamiento de pacientes con leiomioma o liposarcoma no extirpable o metastásico que recibieron un régimen previo con antraciclina [*Consulte Estudios clínicos (14)*].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación recomendada

La dosis recomendada es de 1.5 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 24 horas a través de una vía venosa central cada 21 días (3 semanas) hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Insuficiencia hepática: la dosis recomendada es de 0.9 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática moderada (niveles de bilirrubina de 1.5 veces a 3 veces superiores al límite superior de lo normal, y AST y ALT inferiores a 8 veces el límite superior de lo normal). No administrar YONDELIS a pacientes con insuficiencia hepática grave (niveles de bilirrubina superiores a 3 veces el límite superior de lo normal y cualquier nivel de AST y ALT) [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.6), Farmacología clínica (12.3)*].

2.2 Medicación previa

Administrar 20 mg de dexametasona por vía intravenosa 30 minutos antes de cada dosis de YONDELIS.

2.3 Modificaciones de la dosis para las reacciones adversas

Discontinuar YONDELIS de forma permanente para:

- Reacciones adversas persistentes que requieran un retraso en la administración de la dosis de más de 3 semanas.
- Reacciones adversas que requieran reducción de la dosis después de la administración de YONDELIS a 1.0 mg/m² en pacientes con función hepática normal o a 0.3 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática moderada preexistente.
- Disfunción hepática grave: bilirrubina dos veces el límite superior de lo normal, y AST o ALT tres veces el límite superior de lo normal y fosfatasa alcalina menos de dos veces el límite superior de lo normal en el ciclo de tratamiento anterior para pacientes con función hepática normal al inicio.

- Exacerbación de la disfunción hepática en pacientes con insuficiencia hepática moderada preexistente.
- Síndrome de fuga capilar.
- Rabdomiólisis.
- Eventos adversos (EA) cardíacos de grado 3 o 4 indicativos de miocardiopatía o para sujetos con una FEVI que desciende por debajo del límite inferior del intervalo normal.

Las modificaciones de las dosis recomendadas por reacciones adversas se enumeran en la Tabla 1. Una vez reducida, la dosis de YONDELIS no debe aumentarse en los ciclos de tratamiento posteriores.

Tabla 1: Modificación de la dosis recomendada

Resultado de laboratorio o reacción adversa	RETRASAR la siguiente dosis de YONDELIS durante un máximo de 3 semanas	REDUCIR la siguiente dosis de YONDELIS en un nivel de dosis por reacciones adversas durante el ciclo anterior
Plaquetas	Menos de 100,000 plaquetas/microlitro	Menos de 25,000 plaquetas/microlitro
Recuento absoluto de neutrófilos	Menos de 1,500 neutrófilos/microlitro	• Menos de 1,000 neutrófilos/microlitro con fiebre/infección • Menos de 500 neutrófilos/microlitro que duran más de 5 días
Bilirrubina total	Superior al límite superior de lo normal	Superior al límite superior de lo normal
Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT)	Más de 2.5 veces el límite superior de lo normal	Más de 5 veces el límite superior de lo normal
Fosfatasa alcalina (FA)	Más de 2.5 veces el límite superior de lo normal	Más de 2.5 veces el límite superior de lo normal
Creatina fosfocinasa	Más de 2.5 veces el límite superior de lo normal	Más de 5 veces el límite superior de lo normal
Otras reacciones adversas no hematológicas	Grado 3 o 4	Grado 3 o 4

Las dosis iniciales recomendadas y las reducciones de la dosis de YONDELIS se enumeran en la Tabla 2:

Tabla 2: Dosis iniciales recomendadas y reducciones de la dosis		
Dosis inicial y reducción de la dosis	Para pacientes con función hepática normal o insuficiencia hepática leve* antes del inicio del tratamiento con YONDELIS	Para pacientes con insuficiencia hepática moderada** antes del inicio del tratamiento con YONDELIS
Dosis inicial	1.5 mg/m ²	0.9 mg/m ²
Reducción de la dosis		
Primera reducción de la dosis	1.2 mg/m ²	0.6 mg/m ²
Segunda reducción de la dosis	1.0 mg/m ²	0.3 mg/m ²

* Incluidos los pacientes con bilirrubina 1 a 1.5 veces superior al límite superior de lo normal y cualquier valor de AST o ALT.

** Incluidos los pacientes con niveles de bilirrubina de 1.5 a 3 veces superiores al límite superior de lo normal, y valores de AST y ALT inferiores a 8 veces el límite superior de lo normal.

2.4 Preparación para la administración

- YONDELIS es un fármaco citotóxico. Seguir los procedimientos de manipulación y eliminación especiales aplicables.¹
- Con una técnica aséptica, inyectar 20 ml de agua estéril para inyección, según la Farmacopea de los EE. UU. (USP), en el vial. Agitar el vial hasta su disolución completa. La solución reconstituida es transparente, de incolora a amarillo parduzco pálido y contiene 0.05 mg/ml de trabectedina.
- Inspeccionar si hay partículas y decoloración antes de realizar una dilución adicional. Desechar el vial si se observan partículas o decoloración.
- Inmediatamente después de la reconstitución, extraer el volumen calculado de trabectedina y diluir aún más en 500 ml de cloruro de sodio al 0.9 %, USP o inyección de dextrosa al 5 %, USP.
- No mezclar YONDELIS con otros fármacos.
- Desechar cualquier solución restante en el plazo de las 30 horas posteriores a la reconstitución del polvo liofilizado.
- La solución diluida YONDELIS es compatible con viales de vidrio incoloro de tipo I, bolsas y tubos de policloruro de vinilo (PVC) y polietileno (PE), bolsas de mezcla de PE y polipropileno (PP), filtros en línea de polietersulfona (PES), puertos de titanio, platino o plástico, catéteres de silicona y poliuretano y bombas que tienen superficies de contacto de PVC, PE o PE/PP.

2.5 Administración

- Infundir la solución reconstituida y diluida durante 24 horas a través de una vía venosa central utilizando un equipo de infusión con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0.2 micras para reducir el riesgo de exposición a patógenos casuales que pueden introducirse durante la preparación de la solución.
- Completar la infusión en el plazo de 30 horas posteriores a la reconstitución inicial. Desechar cualquier parte sin usar del producto reconstituido o de la solución para infusión.

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Para inyección: 1 mg, polvo liofilizado en vial de dosis única para reconstitución.

4 CONTRAINDICACIONES

YONDELIS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida, incluida la anafilaxia, a la trabectedina.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Septicemia neutropénica

Puede producirse septicemia neutropénica, incluidos casos mortales, con YONDELIS. En el ensayo ET743-SAR-3007, la incidencia de neutropenia de grado 3 o 4, según los valores de laboratorio, en pacientes que recibieron YONDELIS fue del 43 % (161/378). La mediana de tiempo hasta la primera aparición de neutropenia de grado 3 o 4 fue de 16 días (rango: de 8 días a 9.7 meses); la mediana de tiempo hasta la resolución completa de la neutropenia fue de 13 días (rango: de 3 días a 2.3 meses). Se produjo neutropenia febril (fiebre de ≥ 38.5 °C con neutropenia de grado 3 o 4) en 18 pacientes (5 %) tratados con YONDELIS. Diez pacientes (2.6 %) experimentaron septicemia neutropénica, 5 de los cuales presentaron neutropenia febril, que fue mortal en 4 pacientes (1.1 %).

Evaluar el recuento de neutrófilos antes de la administración de cada dosis de YONDELIS y periódicamente a lo largo del ciclo de tratamiento. Suspender o reducir la dosis de YONDELIS en función de la gravedad de la reacción adversa [*consultar Dosificación y administración (2.3)*].

5.2 Rabdomiólisis

YONDELIS puede causar rabdomiólisis y toxicidad musculoesquelética. En el ensayo ET743-SAR-3007, se produjo rabdomiólisis que provocó la muerte en 3 (0.8 %) de los 378 pacientes que recibieron YONDELIS. Se produjeron aumentos de la creatina fosfoquinasa (CPK) en 122 (32 %) de los 378 pacientes que recibieron YONDELIS, incluido un aumento de CPK de grado 3 o 4 en 24 pacientes (6 %), en comparación con 15 (9 %) de los 172 pacientes que recibieron dacarbazina con cualquier aumento de CPK, incluido 1 paciente (0.6 %) con un aumento de CPK de grado 3. Entre los 24 pacientes que recibieron YONDELIS con un aumento de CPK de grado 3 o 4, se produjo insuficiencia renal en 11 pacientes (2.9 %); 4 de estos 11 pacientes (1.1 %) experimentaron rabdomiólisis con la complicación de insuficiencia renal. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de aumentos de CPK de grado 3 o 4 fue de 2 meses (rango: de 1 a 11.5 meses). La mediana de tiempo hasta la resolución completa fue de 14 días (rango: de 5 días a 1 mes).

Evaluar los niveles de CPK antes de cada administración de YONDELIS. Suspender, reducir o discontinuar de forma permanente la dosis en función de la gravedad de la reacción adversa [*consultar Dosificación y administración (2.3)*].

5.3 Hepatotoxicidad

Puede producirse hepatotoxicidad, incluida insuficiencia hepática, con YONDELIS. No se inscribió en el ensayo ET743-SAR-3007 a los pacientes con niveles de bilirrubina sérica por

encima del límite superior de lo normal o niveles de AST o ALT $>2.5 \times$ límite superior de lo normal. En el ensayo ET743-SAR-3007, la incidencia de las pruebas de la función hepática (LFT) elevada de grado 3-4 (LFT; definidas como aumentos de ALT, AST, bilirrubina total o fosfatasa alcalina) fue del 35 % (134/378) en los pacientes que recibieron YONDELIS. La mediana de tiempo hasta el desarrollo del aumento de ALT o AST de grado 3-4 fue de 29 días (rango: de 3 días a 11.5 meses). De los 134 pacientes con aumentos de grado 3-4 en las LFT, 114 (85 %) experimentaron resolución completa con la mediana de tiempo hasta la resolución completa de 13 días (rango: de 4 días a 4.4 meses).

En el ensayo ET743-SAR-3007, la incidencia de lesión hepática inducida por el fármaco (definida como aumento concomitante de ALT o AST superior a tres veces el límite superior de lo normal, fosfatasa alcalina inferior a dos veces el límite superior de lo normal y bilirrubina total al menos dos veces el límite superior de lo normal) fue del 1.3 % (5/378) en los pacientes que recibieron YONDELIS. El aumento de ALT o AST superior a ocho veces el límite superior de lo normal se produjo en el 18 % (67/378) de los pacientes que recibieron YONDELIS.

Evaluar las LFT antes de cada administración de YONDELIS y según esté clínicamente indicado en función de la gravedad subyacente de la insuficiencia hepática preexistente. Controlar las LFT elevadas con interrupción del tratamiento, reducción de la dosis o discontinuación permanente en función de la gravedad y la duración de la anomalía en la LFT [*consultar Dosificación y administración (2.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

5.4 Miocardiopatía

YONDELIS puede provocar miocardiopatía, incluida insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la fracción de eyección, disfunción diastólica o disfunción del ventrículo derecho. En el ensayo ET743-SAR-3007, una disminución significativa de la FEVI se definió como una disminución absoluta de ≥ 15 % o por debajo del límite inferior del intervalo normal con una disminución absoluta de ≥ 5 %. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la New York Heart Association o fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) anómala al inicio no eran elegibles. En el ensayo ET743-SAR-3007, se produjo miocardiopatía en 23 pacientes (6 %) que recibían YONDELIS y en cuatro pacientes (2.3 %) que recibían dacarbazina. Se produjo miocardiopatía de grado 3 o 4 en 15 pacientes (4 %) que recibieron YONDELIS y 2 pacientes (1.2 %) que recibieron dacarbazina; se produjo miocardiopatía que provocó la muerte en 1 paciente (0.3 %) que recibía YONDELIS y en ninguno de los pacientes que recibían dacarbazina. La mediana de tiempo hasta la aparición de miocardiopatía de grado 3 o 4 en los pacientes que recibían YONDELIS fue de 5.3 meses (rango: de 26 días a 15.3 meses).

Los pacientes con FEVI $<$ límite inferior del intervalo normal, dosis acumulada previa de antraciclina de ≥ 300 mg/m², ≥ 65 años de edad o antecedentes de enfermedad cardiovascular pueden tener un mayor riesgo de desarrollar disfunción cardíaca. Evaluar la FEVI mediante ecocardiograma (ECO) o ventriculografía isotópica (MUGA) antes de iniciar la administración de YONDELIS y a intervalos de 2 a 3 meses en lo sucesivo hasta que se discontinúe

YONDELIS. Discontinuar el tratamiento con YONDELIS en función de la gravedad de la reacción adversa *[consultar Dosificación y administración (2.3)]*.

5.5 Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar (SFC) caracterizado por hipotensión, edema e hipoalbuminemia con YONDELIS, incluido SFC grave que provoca la muerte. Monitorear los signos y síntomas de SFC. Discontinuar YONDELIS e iniciar rápidamente el tratamiento estándar para pacientes con SFC, lo que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos *[consultar Reacciones adversas (6.2)]*.

5.6 Extravasación que provoca necrosis de tejido

Puede producirse extravasación de YONDELIS, lo que provoca necrosis de tejido que requiere desbridamiento. La evidencia de necrosis de tejido puede producirse más de 1 semana después de la extravasación. No existe un antídoto específico para la extravasación de YONDELIS. Administrar YONDELIS a través de una vía venosa central *[consultar Dosificación y administración (2.5)]*.

5.7 Toxicidad embriofetal

Según su mecanismo de acción, YONDELIS puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Recomendar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen un método anticonceptivo eficaz durante la terapia y durante al menos 2 meses después de la última dosis de YONDELIS. Recomendar a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva que usen un método anticonceptivo eficaz durante la terapia y durante al menos 5 meses después de la última dosis de YONDELIS *[consultar Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan más en detalle en otras secciones del prospecto:

- Anafilaxia *[consultar Contraindicaciones (4)]*
- Septicemia neutropénica *[consultar Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Rabdomiólisis *[consultar Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Hepatotoxicidad *[consultar Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Miocardiopatía *[consultar Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Síndrome de fuga capilar *[consultar Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Extravasación que provoca necrosis de tejido *[consultar Advertencias y precauciones (5.6)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, el índice de reacciones adversas observado en los ensayos clínicos de un fármaco no puede compararse directamente con el observado en los ensayos clínicos de otro fármaco y puede no reflejar los índices que se observan en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a YONDELIS en 755 pacientes con sarcoma de tejidos blandos, incluidos 197 (26 %) pacientes expuestos a YONDELIS durante 6 meses o más y 57 (8 %) pacientes expuestos a YONDELIS durante 1 año o más. Se evaluó la seguridad de YONDELIS en seis ensayos abiertos de un solo grupo en los que 377 pacientes recibieron YONDELIS y un ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo en el que 378 pacientes recibieron YONDELIS (ensayo ET743-SAR-3007). Todos los pacientes recibieron YONDELIS con el régimen de administración de dosis recomendado de 1.5 mg/m² administrados como infusión intravenosa durante 24 horas una vez cada 3 semanas (cada 3 semanas, 24 h). La mediana de edad fue de 54 años (rango: de 18 a 81 años), el 63 % eran mujeres y todos los pacientes tenían sarcoma metastásico de tejidos blandos.

Las tablas 3 y 4 presentan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, observadas en ET743-SAR-3007, un ensayo abierto, aleatorizado (2:1) controlado con (tratamiento) activo en el que 550 pacientes con leiomiomasarcoma o liposarcoma tratados previamente (desdiferenciado, mixoide, de células redondas o pleomórfico) recibieron 1.5 mg/m² por infusión intravenosa durante 24 horas una vez cada 3 semanas (n=378) o dacarbazina 1000 mg/m² por infusión intravenosa durante 20 a 120 minutos una vez cada 3 semanas (n=172) [*consultar Estudios clínicos (14)*]. Todos los pacientes tratados con YONDELIS tuvieron que recibir una inyección intravenosa de 20 mg de dexametasona 30 minutos antes del inicio de la infusión de YONDELIS.

En el ensayo ET743-SAR-3007, los pacientes habían sido tratados previamente con un régimen con antraciclina e ifosfamida o con un régimen con antraciclina y un régimen adicional de quimioterapia citotóxica. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis conocida en el sistema nervioso central, bilirrubina sérica elevada o enfermedad hepática crónica significativa, como cirrosis o hepatitis activa, y antecedentes de infarto de miocardio en los 6 meses anteriores, antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la New York Heart Association o fracción de eyección ventricular izquierda anómala al inicio. La mediana de edad de los pacientes en el ensayo ET743-SAR-3007 fue de 57 años (rango: de 17 a 81 años), con un 69 % de mujeres, un 77 % de blancos, un 12 % de negros o afroamericanos, un 4 % de asiáticos y un <1 % de indios estadounidenses o nativos de Alaska. La mediana de la duración de la exposición a trabectedina fue de 13 semanas (rango: de 1 a 127 semanas), con un 30 % de pacientes expuestos a YONDELIS durante más de 6 meses y un 7 % de pacientes expuestos a YONDELIS durante más de 1 año.

En el ensayo ET743-SAR-3007, se produjeron reacciones adversas que provocaron la discontinuación permanente de YONDELIS en el 26 % (98/378) de los pacientes; las más

frecuentes fueron aumento de los valores de las pruebas hepáticas (definidos como ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina) (5.6 %), trombocitopenia (3.4 %), fatiga (1.6 %), aumento de la creatina fosfocinasa (1.1 %) y disminución de la fracción de eyección (1.1 %). Se produjeron reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis en el 42 % (158/378) de los pacientes tratados con YONDELIS; las más frecuentes fueron aumento de los valores de las pruebas hepáticas (24 %), neutropenia (incluida neutropenia febril) (8 %), trombocitopenia (4.2 %), fatiga (3.7 %), aumento de la creatina fosfocinasa (2.4 %), náuseas (1.1 %) y vómitos (1.1 %). Se produjeron reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis en el 52 % (198/378) de los pacientes tratados con YONDELIS; las más frecuentes fueron neutropenia (31 %), trombocitopenia (15 %), aumento de los valores de las pruebas hepáticas (6 %), fatiga (2.9 %), anemia (2.6 %), aumento de la creatina (1.1 %) y náuseas (1.1 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron náuseas, fatiga, vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, diarrea, edema periférico, disnea y dolor de cabeza. Las anormalidades de laboratorio más frecuentes (≥ 20 %) fueron aumento de AST o ALT, aumento de la fosfatasa alcalina, hipoalbuminemia, aumento de la creatinina, aumento de la creatina fosfocinasa, anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Tabla 3: Reacciones adversas seleccionadas^a que se produjeron en el ≥ 10 % de los pacientes que recibieron YONDELIS y con una mayor incidencia que en el grupo de control - ensayo ET743-SAR-3007

Categoría de órgano o sistema Reacción adversa	YONDELIS (N=378)		Dacarbazina (N=172)	
	Todos los grados ^b (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	75	7	50	1.7
Vómitos	46	6	22	1.2
Estreñimiento	37	0.8	31	0.6
Diarrea	35	1.6	23	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^c	69	8	52	1.7
Edema periférico	28	0.8	13	0.6
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	37	1.9	21	0.6
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	25	4.2	20	1.2
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	25	0.3	19	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	15	0	8	1.2
Mialgia	12	0	6	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	15	0.3	9	0

^a Se limitan a reacciones adversas a una tasa del ≥ 10 % en el grupo de trabectedina y a una tasa más alta en el grupo de trabectedina en comparación con el grupo de dacarbazina en un ≥ 5 % en la incidencia general o en un ≥ 2 % en las reacciones adversas de grado 3-4.

^b El grado de toxicidad se basa en los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 4.0.

^c La fatiga es una combinación de los siguientes términos de eventos adversos: fatiga, astenia y malestar general.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en <10 % de los pacientes (N=755) con sarcoma de tejidos blandos que recibieron YONDELIS fueron:

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: embolia pulmonar.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: inflamación de la mucosa

Tabla 4: Incidencia de anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento seleccionadas^a - Ensayo ET743-SAR-3007

Anormalidades de laboratorio	YONDELIS		Dacarbazina	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Bioquímica				
Aumento de ALT	90	31	33	0.6
Aumento de AST	84	17	32	1.2
Aumento de la fosfatasa alcalina	70	1.6	60	0.6
Hipoalbuminemia	63	3.7	51	3.0
Aumento de la creatinina	46	4.2	29	1.2
Aumento de la creatina fosfocinasa	33	6.4	9	0.6
Hiperbilirrubinemia	13	1.9	5	0.6
Hematología				
Anemia	96	19	79	12
Neutropenia	66	43	47	26
Trombocitopenia	59	21	57	20

^a Anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento, incluidas las más altas en el grupo de trabectedina, en comparación con el grupo de dacarbazina, en un ≥ 5 % (todos los grados) o en un ≥ 2 % (grado 3-4). La incidencia se basó en el número de pacientes que tenían valores de laboratorio iniciales y al menos un valor de laboratorio durante el estudio.

Grupo de YONDELIS (rango: de 373 a 377 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: de 166 a 168 pacientes).

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de YONDELIS posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos vasculares: síndrome de fuga capilar

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de los inhibidores del citocromo CYP3A

La administración conjunta de YONDELIS con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A, aumentó la exposición sistémica a la trabectedina en un 66 %. Evitar el uso de inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, ketoconazol oral, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, boceprevir, nelfinavir, saquinavir,

telaprevir, nefazodona, conivaptán) en pacientes que reciban YONDELIS. Si se debe utilizar un inhibidor potente de CYP3A a corto plazo (es decir, menos de 14 días), administrar el inhibidor potente de CYP3A 1 semana después de la infusión de YONDELIS y discontinuarlo el día previo a la siguiente infusión de YONDELIS [*consultar Farmacología clínica (12.3)*].

7.2 Efecto de los inductores del citocromo CYP3A

La administración conjunta de YONDELIS con rifampicina, un potente inductor de CYP3A, redujo la exposición sistémica a la trabectedina en un 31 %. Evitar el uso de inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan) en pacientes que reciban YONDELIS [*consultar Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

En función de su mecanismo de acción, la trabectedina puede provocar daño fetal cuando se administra durante un embarazo [*consultar Farmacología clínica (12.1)*]. No hay datos disponibles sobre el uso de YONDELIS durante el embarazo. No se han realizado estudios reproductivos y de desarrollo en animales a dosis relevantes con trabectedina; sin embargo, se demostró la transferencia placentaria de trabectedina en ratas preñadas. Informar a las embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de base en la población general de EE. UU. de defectos congénitos importantes es del 2 al 4 % y de aborto espontáneo es del 15 al 20 % de los embarazos reconocidos clínicamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de trabectedina en la leche materna humana, sobre los efectos en lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves por YONDELIS en lactantes, se debe aconsejar a las mujeres en período de lactancia que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con YONDELIS.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Prueba para la detección del embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con YONDELIS, verificar si las mujeres con capacidad reproductiva están embarazadas [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Anticoncepción

Mujeres

Recomendar a las participantes mujeres con capacidad reproductiva que usen un método anticonceptivo eficaz durante la terapia y durante 2 meses después de la última dosis de YONDELIS [consultar *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Hombres

YONDELIS puede dañar los espermatozoides, lo que provocaría posibles anomalías genéticas y fetales. Recomendar a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva que usen un método anticonceptivo eficaz durante la terapia y durante 5 meses después de la última dosis de YONDELIS [consultar *Toxicología no clínica (13.1)*].

Infertilidad

YONDELIS puede provocar una disminución de la fertilidad en hombres y mujeres [consultar *Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

Se evaluaron la seguridad (n=61) y la eficacia (n=58) en cinco estudios abiertos (NCT00006463, NCT01453283, NCT00005625, NCT00070109, y ET-B-023-00) en pacientes pediátricos (de 2 a <17 años de edad) con histotipos pediátricos de sarcoma (predominantemente rabdomiosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcomatoso). No se observaron nuevas señales de seguridad en los pacientes pediátricos en estos estudios.

Los parámetros farmacocinéticos en 17 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) estuvieron dentro del rango de valores observados previamente en adultos que recibieron la misma dosis por área de superficie corporal.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de YONDELIS no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años de edad o más para determinar si estos respondían de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

La exposición media a la trabectedina fue (97 %) superior en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (niveles de bilirrubina superiores a 1.5 a 3 veces el límite superior de lo normal, y AST y ALT inferiores a 8 veces el límite superior de lo normal) en comparación con los pacientes con función hepática normal (bilirrubina total $\leq$ al límite superior de lo normal, y AST y ALT $\leq$ al límite superior de lo normal). Reducir la dosis de YONDELIS en pacientes con

insuficiencia hepática moderada [*consultar Dosificación y administración (2.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

No administrar YONDELIS a pacientes con insuficiencia hepática grave (niveles de bilirrubina superiores a 3 veces el límite superior de lo normal y cualquier nivel de AST y ALT) [*consultar Advertencias y precauciones (5.3)*].

8.7 Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve [depuración de creatinina (CLcr) 60-89 ml/min] o moderada (CLcr 30-59 ml/min).

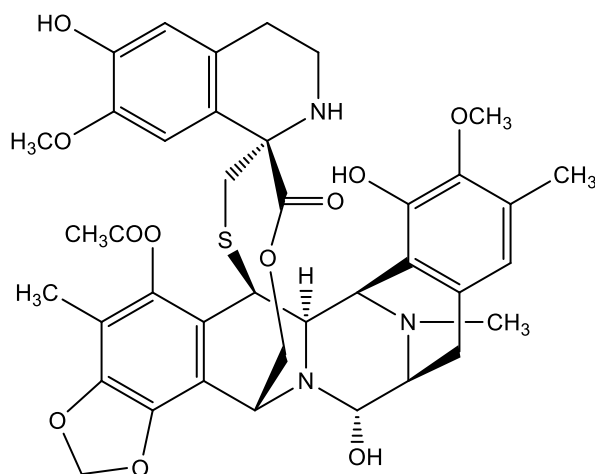
No se ha evaluado la farmacocinética de la trabectedina en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) o enfermedad renal terminal [*consultar Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para YONDELIS. No se espera que la hemodiálisis aumente la eliminación de YONDELIS ya que la trabectedina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (97 %) y no se excreta de forma significativa por vía renal.

11 DESCRIPCIÓN

La trabectedina es un fármaco alquilante con el nombre químico (1'*R*,6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-5-(acetiloxi)-3',4',6,6*a*,7,13,14,16-octahidro-6',8,14-trihidroxi-7',9-dimetoxi-4,10,23-trimetil-espiro[6,16-(epitiopropanoximetano)-7,13-imino-12*H*-1,3-dioxolo[7,8]isoquino[3,2-*b*][3]benzazocina-20,1'(2'*H*)-isoquinolina]-19-uno. La fórmula molecular es C₃₉H₄₃N₃O₁₁S. El peso molecular es de 761.84 daltons. La estructura química se muestra a continuación:



La trabectedina es hidrófoba y tiene una baja solubilidad en agua.

YONDELIS (trabectedina) para inyección se suministra como torta/polvo estéril liofilizado de color blanco a blanquecino en un vial de dosis única. Cada vial de dosis única contiene 1 mg de

trabectedina, 27.2 mg de dihidrógeno fosfato de potasio, 400 mg de sacarosa, y ácido fosfórico e hidróxido de potasio (para el ajuste del pH a 3.6 – 4.2).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La trabectedina es un fármaco alquilante que se une a los residuos de guanina en el surco menor del ADN, formando aductos y dando lugar a una flexión de la helicoidal del ADN hacia el surco mayor. La formación de aductos desencadena una cascada de eventos que pueden afectar a la actividad posterior de las proteínas de unión al ADN, incluidos algunos factores de transcripción y vías de reparación del ADN, lo que provoca la alteración del ciclo celular y la eventual muerte celular.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de la trabectedina en el intervalo QT/QTc en 75 pacientes que recibieron placebo el día 1 y trabectedina (1.3 mg/m²) en forma de infusión intravenosa de 3 horas el día 2. Ningún paciente del estudio mostró un intervalo QTc superior a 500 ms o con un aumento superior a 60 ms respecto del inicio, y no se observaron grandes cambios en el intervalo QTc medio (es decir, >20 ms).

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la trabectedina se caracteriza por una fase de declive rápido al final de la infusión y fases exponenciales más lentas. Los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que la farmacocinética de la trabectedina es proporcional a la dosis (en el rango de dosis de 0.024 a 1.8 mg/m²) y la exposición es independiente del tiempo. No se observa acumulación de trabectedina en plasma luego de administraciones repetidas cada 3 semanas.

Distribución

La unión de la trabectedina a proteínas plasmáticas humanas fue de aproximadamente el 97 %, independientemente de las concentraciones de trabectedina que oscilaban entre 10 ng/ml y 100 ng/ml. El volumen de distribución en equilibrio estacionario de la trabectedina supera los 5000 l.

Eliminación

La depuración media estimada (% de coeficiente de variación) de la trabectedina es de 31.5 l/h (50 %) y la semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 175 horas.

Metabolismo

CYP3A es la enzima CYP predominante responsable del metabolismo hepático de la trabectedina.

La trabectedina se metabolizó ampliamente con un fármaco insignificante sin cambios en orina y heces luego de la administración de trabectedina a seres humanos.

Excreción

En pacientes con tumores sólidos, luego de una infusión intravenosa durante 3 o 24 horas de trabectedina marcada con ^{14}C , el 64 % de la dosis radioactiva total administrada se recuperó en 24 días, con un 58 % en las heces y un 6 % en la orina.

Poblaciones específicas

Las siguientes características de la población no están asociadas a un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de trabectedina: sexo, edad (de 19 a 83 años), peso corporal (de 36 a 148 kg), área de superficie corporal (de 0.9 a 2.8 m²), insuficiencia hepática leve o insuficiencia renal de leve a moderada. Se desconocen los efectos de la insuficiencia hepática grave, la insuficiencia renal grave o la enfermedad renal terminal en la exposición a la trabectedina.

Insuficiencia hepática

La media geométrica de la exposición a la trabectedina normalizada por la dosis (área bajo la curva [AUC]) aumentó en un 97 % (CI del 90 %: 20 %, 222 %) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (niveles de bilirrubina de 1.5 a 3 veces superiores al límite superior de lo normal y AST y ALT 8 veces inferiores al límite superior de lo normal) luego de la administración de una dosis única de YONDELIS de 0.58 mg/m² o 0.9 mg/m² en comparación con los pacientes con función hepática normal luego de la administración de una dosis única de YONDELIS de 1.3 mg/m² [Consultar Dosificación y administración (2.1) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Interacciones farmacológicas

Efecto de inhibidores potentes de CYP3A en la trabectedina

La administración conjunta de dosis múltiples de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7.5 días) con una dosis única de YONDELIS (0.58 mg/m²) el día 1 aumentó el AUC normalizado por la dosis de trabectedina en un 66 % y la C_{máx} en un 22 % en comparación con una dosis única de YONDELIS (1.3 mg/m²) administrada sola.

Efecto de inductores potentes de CYP3A en la trabectedina

La administración conjunta de dosis múltiples de rifampicina (600 mg una vez al día durante 6 días) con una dosis única de YONDELIS (1.3 mg/m²) el día 6 disminuyó el AUC de la trabectedina en un 31 % y la C_{máx} en un 21 % en comparación con una dosis única de YONDELIS (1.3 mg/m²) administrada sola.

Efecto de la trabectedina en las enzimas CYP

In vitro, la trabectedina tiene un potencial de inhibición o inducción limitado de las principales enzimas CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad

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

No se han realizado estudios de fertilidad con trabectedina. En ratas macho, hubo signos histopatológicos limitados de hemorragia y degeneración en los testículos luego de la administración repetida de trabectedina a dosis aproximadamente 0.2 veces la dosis de 1.5 mg/m² en humanos en función del área de superficie corporal.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se demostró la eficacia y la seguridad clínicas de YONDELIS en pacientes con leiomiomasarcoma o liposarcoma metastásico o recurrente en ET743-SAR-3007 (NCT01343277), un ensayo aleatorizado (2:1), abierto y controlado con (tratamiento) activo que comparaba el tratamiento con YONDELIS 1.5 mg/m² mediante infusión intravenosa continua durante 24 horas una vez cada 3 semanas con 1000 mg/m² de dacarbazina mediante infusión intravenosa (de 20 a 120 minutos) una vez cada 3 semanas. El tratamiento continuó en ambos grupos hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable; todos los pacientes del grupo de YONDELIS debían recibir una inyección intravenosa de 20 mg de dexametasona antes de cada infusión de YONDELIS. Los pacientes debían tener leiomiomasarcoma o liposarcoma no extirpable, localmente avanzado o metastásico (desdiferenciado, mixoide, de células redondas o pleomórfico) y tratamiento previo con un régimen con antraciclina e ifosfamida o un régimen con antraciclina y un régimen adicional de quimioterapia citotóxica. La aleatorización se estratificó por subtipo de sarcoma de tejidos blandos (leiomiomasarcoma frente a liposarcoma), estado general según el ECOG (0 frente a 1) y cantidad de regímenes de quimioterapia previos (1 frente a ≥2). Las mediciones de resultado de eficacia fueron la supervivencia sin progresión (PFS) evaluada por el investigador de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1), la supervivencia general (OS), la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DR). A los pacientes del grupo de dacarbazina no se les ofreció YONDELIS en el momento de la evolución de la enfermedad.

Se aleatorizó a un total de 518 pacientes, 345 al grupo de YONDELIS y 173 al grupo de dacarbazina. La mediana de edad de los pacientes era de 56 años (rango: de 17 a 81); el 30 % eran hombres; el 76 % eran blancos, el 12 % eran negros; el 4 % eran asiáticos; el 73 % tenían leiomiomasarcomas y el 27 % liposarcomas; el 49 % tenían un estado general según el ECOG de 0; y el 89 % recibieron ≥2 regímenes de quimioterapia previos. Los fármacos quimioterapéuticos administrados antes del estudio más frecuentes (≥20 %) fueron doxorubicina (90 %),

gemcitabina (81 %), docetaxel (74 %) e ifosfamida (59 %). Aproximadamente el 10 % de los pacientes había recibido pazopanib.

El ensayo ET743-SAR-3007 demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS. Un análisis exploratorio de la PFS determinada por el comité de radiología independiente, en un subgrupo formado por aproximadamente el 60 % de la población total, proporcionó resultados similares a la PFS determinada por el investigador. Los resultados de eficacia del ensayo ET743-SAR-3007 se presentan en la tabla a continuación.

Tabla 5: Resultados de eficacia del ensayo ET743-SAR-3007

Criterio de valoración de la eficacia	YONDELIS N=345	Dacarbazina N=173
Supervivencia sin progresión		
Eventos de PFS, n (%)	217 (63 %)	112 (65 %)
Evolución de la enfermedad	204	109
Muerte	13	3
Mediana (CI del 95 %) (meses)	4.2 (3.0, 4.8)	1.5 (1.5, 2.6)
HR (CI del 95 %) ^a	0.55 (0.44, 0.70)	
Valor de p ^b	<0.001	
Supervivencia general ^c		
Eventos, n (%)	258 (67 %)	123 (64 %)
Mediana (CI del 95 %) (meses)	13.7 (12.2, 16.0)	13.1 (9.1, 16.2)
HR (CI del 95 %) ^a	0.93 (0.75, 1.15)	
Valor de p ^b	0.49	
Tasa de respuesta objetiva (ORR: CR+PR)		
Cantidad de pacientes (%)	23 (7 %)	10 (6 %)
CI del 95 % ^d	(4.3, 9.8)	(2.8, 10.4)
Duración de la respuesta (CR+PR)		
Mediana (CI del 95 %) (meses)	6.9 (4.5, 7.6)	4.2 (2.9, NE)

^a Modelo de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como única covariable.

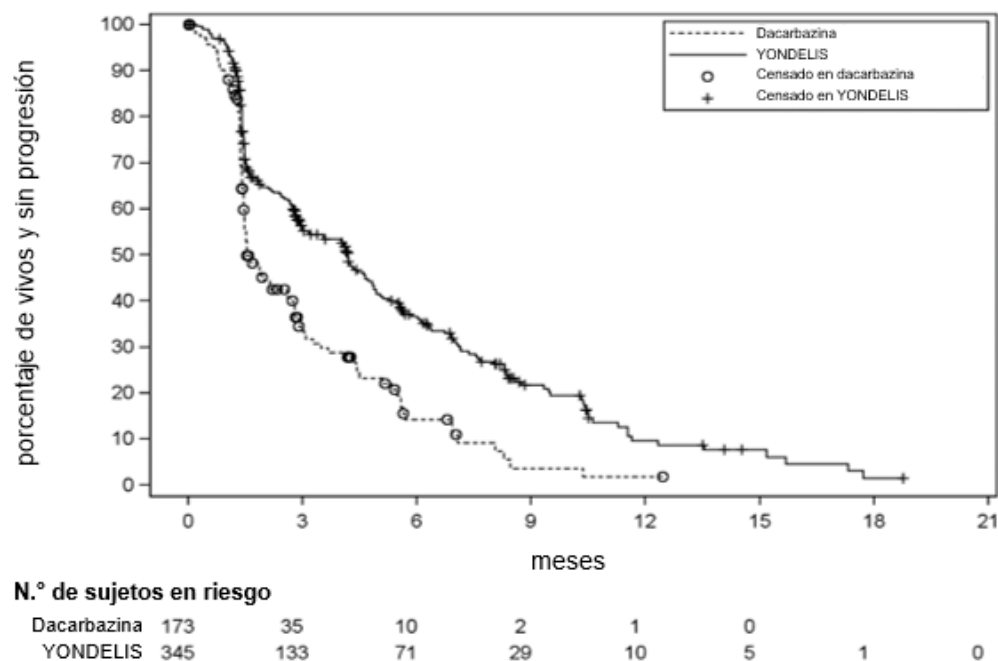
^b Prueba del orden logarítmico no estratificada.

^c Basada en 384 pacientes aleatorizados al grupo de YONDELIS y 193 pacientes aleatorizados al grupo de dacarbazina.

^d CI exacto de Fisher.

CR = respuesta completa; PR = respuesta parcial; CI = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgo; NE = no evaluable.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión en el ensayo ET743-SAR-3007



15 REFERENCIAS

1. “OSHA Hazardous Drugs.” OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

YONDELIS se presenta en un vial de vidrio de dosis única que contiene 1 mg de trabectedina. Cada caja contiene un vial (Número del Código Nacional de Fármacos [NDC]: 59676-610-01).

Almacenamiento y manipulación

Conservar los viales de YONDELIS en un refrigerador a entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).

YONDELIS es un fármaco citotóxico. Seguir los procedimientos de manipulación y eliminación especiales aplicables.¹

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomendar al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Mielosupresión: informar a los pacientes sobre los riesgos de la mielosupresión. Indicar a los pacientes que se contacten de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de fiebre o hematomas, hemorragias, cansancio o palidez inusuales.

Rabdomiólisis: recomendar a los pacientes que se contacten con su proveedor de atención médica si experimentan dolor o debilidad musculares graves.

Hepatotoxicidad: recomendar a los pacientes que se contacten de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor en el cuadrante superior derecho, náuseas o vómitos intensos, dificultad para concentrarse, desorientación o confusión.

Miocardopatía: recomendar a los pacientes que se contacten con su proveedor de atención médica en caso de una aparición nueva de dolor torácico, falta de aire, fatiga, edema de las extremidades inferiores o palpitaciones cardíacas.

Hipersensibilidad: recomendar a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de síntomas de reacciones alérgicas, como dificultad para respirar, opresión en el pecho, sibilancias, mareos o vahídos intensos, hinchazón de los labios o erupción cutánea.

Extravasación: informar a los pacientes sobre los riesgos de extravasación y notificar al proveedor de atención médica en caso de enrojecimiento, hinchazón, picor y molestias o filtraciones en el lugar de la inyección.

Síndrome de fuga capilar: recomendar a los pacientes que notifiquen síntomas como edema con o sin hipotensión [*consultar Advertencias y precauciones (5.5)*].

Toxicidad embriofetal: informar a las embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Recomendar a las mujeres que se contacten con su proveedor de atención médica en caso de embarazo o sospecha de embarazo durante el tratamiento con YONDELIS [*consultar Advertencias y precauciones (5.7) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Mujeres y hombres con capacidad reproductiva: recomendar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YONDELIS y durante al menos 2 meses después de la última dosis. Recomendar a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YONDELIS y durante al menos 5 meses después de la última dosis [*consultar Advertencias y precauciones (5.7) y Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Lactancia: recomendar a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con YONDELIS [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Producto de España

Fabricado por:
Baxter Oncology GmbH
Halle/Westfalen Alemania

Fabricado para:
Janssen Products, LP
Horsham, PA

© 2015 Janssen Pharmaceutical Companies

Bajo licencia de Pharma Mar, S.A.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE YONDELIS® (trabectedina) para inyección
¿Qué es YONDELIS? YONDELIS es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar a personas con liposarcoma o leiomiomasarcoma que: • no pueden ser tratadas con cirugía o se ha extendido a otras zonas del cuerpo, y • que han recibido tratamiento con otros medicamentos en particular. Se desconoce si YONDELIS es seguro y eficaz en niños.
¿Quién no debe recibir YONDELIS? • No se le administrará YONDELIS si ha tenido alguna reacción alérgica grave a la trabectedina, el ingrediente activo de YONDELIS. Consulte la parte final de este folleto para obtener una lista completa de los componentes de YONDELIS.
¿Qué le debo decir a mi proveedor de atención médica antes de recibir YONDELIS? Antes de recibir YONDELIS, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos: • Tiene problemas hepáticos o renales. • Está embarazada o planea quedar embarazada. YONDELIS puede dañar al bebé en gestación. No debe quedar embarazada durante el tratamiento con YONDELIS. ○ Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YONDELIS y durante 2 meses después de la última dosis de YONDELIS. ○ Los hombres deben usar un método anticonceptivo eficaz cuando mantengan relaciones sexuales con parejas de sexo femenino con capacidad de concebir durante el tratamiento con YONDELIS y durante 5 meses después de la última dosis de YONDELIS. • Está amamantando o tiene planeado amamantar. Se desconoce si YONDELIS pasa a la leche materna. No debe amamantar durante el tratamiento con YONDELIS. Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.
¿Cómo recibirá YONDELIS? • YONDELIS se administra mediante infusión intravenosa en una vena durante 24 horas. Para ayudar a evitar la irritación en el lugar donde se infunde, YONDELIS se le administra en una vena grande a través de un tipo de vía intravenosa llamada vía venosa central. • YONDELIS se administra normalmente cada 3 semanas. • Su proveedor de atención médica puede disminuir su dosis o retrasar las dosis si tiene ciertos efectos secundarios. Si tiene algún efecto secundario que sea grave, su proveedor de atención médica puede interrumpir su tratamiento con YONDELIS. • Antes de cada tratamiento con YONDELIS, recibirá un esteroide para ayudarle a reducir el riesgo de sufrir ciertos efectos secundarios. • Su proveedor de atención médica decidirá cuánto tiempo continuará el tratamiento con YONDELIS. • Es posible que su proveedor de atención médica le realice determinadas pruebas mientras recibe YONDELIS para detectar efectos secundarios y para ver cómo responde al tratamiento.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de YONDELIS?

YONDELIS puede causar eventos adversos graves que incluyen:

- **Infecciones graves debidas a la disminución de glóbulos blancos. La disminución del recuento de glóbulos blancos es frecuente con YONDELIS, pero también puede provocar infecciones graves y la muerte.** Es posible que su proveedor de atención médica necesite disminuir la dosis de YONDELIS, retrasar o interrumpir su tratamiento, si su recuento de glóbulos blancos es demasiado bajo o si usted contrae una infección grave. Llame de inmediato a su proveedor de atención médica si presenta fiebre u otros signos de infección.
- **Problemas musculares graves (rabdomiólisis).** YONDELIS puede causar problemas musculares que pueden ser graves y provocar la muerte. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si tiene dolor o debilidad muscular intensos.
- **Problemas hepáticos, incluida insuficiencia hepática.** informe a su proveedor de atención médica de inmediato si ocurre lo siguiente:
 - coloración amarillenta de la piel y de la parte blanca de los ojos
 - dolor en la zona superior derecha del estómago (abdomen)
 - náuseas
 - vómitos
 - generalmente no se siente bien
 - problema de concentración
 - confusión
 - somnolencia
- **Problemas del músculo cardíaco, incluida la insuficiencia cardíaca.** Su proveedor de atención médica le hará una prueba para comprobar su función cardíaca antes de comenzar la administración de YONDELIS y durante el tratamiento. Si desarrolla problemas en el músculo cardíaco o insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con YONDELIS, su proveedor de atención médica podría interrumpir el tratamiento. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta un dolor nuevo en el pecho, falta de aire, cansancio, hinchazón de piernas, tobillos o pies, o palpitaciones cardíacas.
- **Filtración de YONDELIS fuera de la vena durante la infusión.** Si YONDELIS se filtra en los tejidos alrededor del lugar de la infusión, puede provocar daños y la muerte de las células del tejido alrededor del lugar de la infusión. Es posible que deba someterse a una cirugía para extraer el tejido muerto. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si observa alguna filtración de YONDELIS por la vena o alrededor del catéter durante la infusión, o si nota enrojecimiento, hinchazón, picor o molestias en el lugar de la infusión en cualquier momento.
- Algunas personas han tenido reacciones alérgicas a YONDELIS. Algunas de estas reacciones fueron graves. Es posible que su proveedor de atención médica deba interrumpir su tratamiento con YONDELIS y que le administre medicamentos para tratar la reacción alérgica. **Los signos de una reacción alérgica** pueden incluir: dificultad para respirar, opresión en el pecho, sibilancias, hinchazón de los labios o erupción cutánea.
- **Síndrome de fuga capilar.** YONDELIS puede provocar la fuga de líquido de los vasos sanguíneos a los tejidos del cuerpo. Esta afección se denomina “síndrome de fuga capilar” (CLS). El CLS puede provocarle síntomas que pueden ocasionar la muerte. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si presenta hinchazón, mareos o vahídos con o sin una disminución repentina de la presión arterial.

Los efectos secundarios más frecuentes de YONDELIS incluyen los siguientes:

- náuseas;
- cansancio;
- vómitos;
- estreñimiento;
- disminución del apetito;
- diarrea;
- hinchazón de manos, tobillos o pies;
- falta de aire;
- dolor de cabeza;
- disminución del recuento de glóbulos rojos (células que transportan oxígeno en la sangre). Informe a su proveedor de atención médica si se siente más cansado de lo habitual o si tiene un aspecto pálido.
- disminución del recuento de plaquetas (células que ayudan a la sangre a coagularse). Informe a su proveedor de atención médica si desarrolla moretones con facilidad o tiene sangrado.
- cambios en los análisis de sangre de la función hepática y renal.

Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de YONDELIS. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de YONDELIS

A veces, los medicamentos se recetan con propósitos distintos de los mencionados en el folleto informativo para el paciente. Puede solicitar a su farmacéutico o proveedor de atención médica información acerca de YONDELIS redactada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de YONDELIS?

Ingrediente activo: trabectedina

Ingredientes inactivos: dihidrógeno fosfato de potasio, sacarosa, ácido fosfórico e hidróxido de potasio.

Producto de España

Fabricado por: Baxter Oncology GmbH, Halle/Westfalen Alemania

Fabricado para: Janssen Products, LP, Horsham, PA

Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736 o visite www.YONDELIS.com.

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado el 12/2017

cp-224724v1