

Lipecelte® Trabectedina 1 mg

Polvos Liofilizado para inyectable

Vía de administración: IV

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

Código ATC: L01CX01

INDICACIONES

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción

La trabectedina se une al surco menor del ácido desoxirribonucleico (ADN), haciendo que la hélice se doble hacia el surco mayor. Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad anti proliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de estirpes de células tumorales humanas y tumores experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma (ECG)

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

Farmacocinética

Distribución

La exposición sistémica tras una administración intravenosa en forma de infusión a velocidad constante es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/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.

Metabolismo

La isoenzima P450 3A4 del citocromo P450 es responsable mayoritariamente del metabolismo oxidativo de la trabectedina a concentraciones clínicamente relevantes. Otras enzimas del P450 pueden contribuir al metabolismo. La trabectedina no induce ni inhibe las principales enzimas del citocromo P450.

Eliminación

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

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

Poblaciones Especiales

Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años), ni el sexo, ni el peso corporal total (intervalo: 36 a 148 kg) o la superficie corporal (intervalo: 0,9 a 2,8 m²). Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que las concentraciones en plasma de trabectedina observadas en la población japonesa al nivel de dosis de 1,2 mg/m² fueron equivalentes a las obtenidas en la población occidental no japonesa a 1,5 mg/m².

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 (≥ 30,3 ml/min),

tuviese una influencia relevante sobre la farmacocinética de la trabectedina. No se dispone de datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30,3 ml/min. La baja recuperación (< 9 % en todos los pacientes estudiados) de la radiactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ¹⁴C indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia hepática

El efecto que ejerce la insuficiencia hepática en la farmacocinética de la trabectedina se evaluó en 15 pacientes con cáncer, empleando dosis de entre 0,58 y 1,3 mg/m² administradas como infusiones de 3 horas de duración. La media geométrica de exposición a trabectedina normalizada en función de la dosis (AUC) aumentó en un 97% (IC del 90%: 20%, 222%) en 6 pacientes con insuficiencia hepática moderada (aumento en los niveles de bilirrubina sérica de 1,5 a 3 veces el LSN y aumento de aminotransferasas (AST o ALT inferior a 8 veces el LSN), después de la administración de una sola dosis de trabectedina de 0,58 mg/m² (n=3) o 0,9 mg/m² (n=3) en comparación con 9 pacientes con una función hepática normal a quienes se proporcionó una sola dosis de trabectedina de 1,3 mg/m².

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Para el tratamiento del SPB, la dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante infusión intravenosa durante un período de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Para el tratamiento del cáncer de ovario, **Lipecelte®** se administra cada tres semanas mediante infusión a lo largo de 3 horas a una dosis de 1,1 mg/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.

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

Para permitir el tratamiento con **Lipecelte®**, es necesario que se cumplan los siguientes criterios:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1.500/mm³
- Recuento de plaquetas ≥ 100.000/mm³
- Bilirrubina ≤ límite superior de la normalidad (LSN)
- Fosfatasa alcalina ≤ 2,5 x LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo, se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o gamma glutamil transpeptidasa [GGT])
- Albúmina ≥ 25 g/l
- Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) ≤ 2,5 x LSN
- Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (monoterapia), creatinina sérica ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 μmol/l) o aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min (tratamiento combinado)
- Creatinina fosfoquinasa (CPK) ≤ 2,5 x LSN
- Hemoglobina ≥ 9 g/dl

Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mismos criterios. En caso contrario, el tratamiento debe retrasarse durante un período 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 a continuación, para los ciclos siguientes:

- Neutropenia < 500/mm³ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección
 - Trombocitopenia < 25.000/mm³
 - Incremento de los valores de bilirrubina > LSN y/o fosfatasa alcalina > 2,5 x LSN
 - Incremento de los niveles de aminotransferasas (AST o ALT) > 2,5 x LSN (monoterapia) o > 5 x LSN (tratamiento combinado) que no se haya recuperado en el día 21
 - Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (como náuseas, vómitos, fatiga)
- Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar un escalado de dosis en los ciclos siguientes. Si alguna de estas toxicidades reaparece en los ciclos posteriores en un paciente que muestre un beneficio clínico, la dosis podría reducirse aún más. En caso de toxicidad hematológica, se pueden administrar factores estimulantes de colonias siguiendo la práctica habitual local.

Modificación de las dosis de Lipecelte® (en monoterapia para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos (STB) o en combinación para el tratamiento del cáncer de ovario) y DLP

	Sarcoma de tejidos blandos	Cáncer de ovario	
	Trabectedina	Trabectedina	DLP
Dosis inicial	1,5 mg/m 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

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

Duración del tratamiento

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

Población pediátrica

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

Personas de edad avanzada

No se han realizado ensayos específicos en pacientes de edad avanzada. En general, el 20% de los 1.164 pacientes del análisis de seguridad integrado de ensayos clínicos de monoterapia tenían más de 65 años. De las 333 pacientes con cáncer de ovario que recibieron trabectedina en combinación con DLP, el 24% tenían 65 años o más, y el 6%, 75 años o más. En esta población de pacientes, no se observaron diferencias relevantes en el perfil de seguridad. No parece que ni el aclaramiento plasmático ni el volumen de distribución de la trabectedina se vean afectados por la edad. Por tanto, no se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad de forma rutinaria.

Insuficiencia hepática

Se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática, ya que la exposición sistémica a trabectedina está aumentada, lo que podría aumentar el riesgo de toxicidad hepática. Los pacientes con niveles séricos basales elevados de bilirrubina no deben ser tratados con **Lipecelte®**. Durante el tratamiento con **Lipecelte®**, se deben controlar las pruebas de función hepática, ya que podrían necesitarse ajustes de dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min en monoterapia y < 60 ml/min en el tratamiento combinado) y, por tanto, **Lipecelte®** no debe utilizarse en esta población de pacientes. Considerando las características farmacocinéticas de la trabectedina, no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Forma de administración

Es muy recomendable la administración intravenosa de este fármaco a través de una vía venosa central.

Preparación para la infusión intravenosa

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

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

Instrucciones para la reconstitución

Cada frasco con 1 mg de trabectedina se reconstituye con 20 ml de agua para preparaciones inyectables. La solución obtenida posee una concentración de 0,05 mg/ml y está destinada a un solo uso. Se debe utilizar una jeringa para inyectar 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el frasco. Se debe agitar el frasco hasta que el fármaco se disuelva completamente. La solución reconstituida es transparente, incolora o ligeramente amarillenta sin partículas visibles.

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

Instrucciones para la dilución

La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro de sodio 0,9% para infusión o con una solución de glucosa al 5% para infusión. El volumen necesario se calcula del siguiente modo:

Volumen (ml) = SC (m²) x dosis individual (mg/m²) / 0,05 mg/ml
SC = superficie corporal

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

Si no se puede utilizar una vía venosa central y hay que recurrir a una vía venosa periférica, la solución reconstituida debe añadirse a una bolsa de infusión que contenga ≥ 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro de sodio 0,9% para infusión o solución de glucosa al 5% para infusión).

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

Instrucciones de manipulación y eliminación

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

El contacto accidental con la piel, los ojos o las membranas mucosas debe tratarse inmediatamente con agua en abundancia. No se han observado incompatibilidades entre trabectedina y los frascos de vidrio de tipo I, ni con las bolsas y los tubos de polipropileno de vinilo (PVC) y polietileno (PE), ni con los reservorios de polisopreno ni los sistemas de acceso vascular implantables de titanio. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales

que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para medicamentos citotóxicos.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

Los pacientes deben cumplir unos criterios específicos respecto a los parámetros de la función hepática para poder iniciar el tratamiento con **Lipecelte®**. En caso de insuficiencia hepática, la exposición sistémica a la trabectedina aumenta de media el doble, aproximadamente, y en consecuencia podría incrementarse el riesgo de toxicidad hepática. Por esta razón, los pacientes con hepatopatías clínicamente relevantes, como hepatitis crónica activa, deben someterse a una monitorización estrecha para, en caso necesario, realizar un ajuste de la dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina sérica no deben ser tratados con trabectedina.

Insuficiencia renal

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

Neutropenia y trombocitopenia

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

Lipecelte® no debe administrarse a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm³ y de plaquetas inferiores a 100.000 células/mm³. Si se presenta neutropenia intensa (RAN < 500 células/mm³) de más de 5 días de duración o asociada con fiebre o infección, se recomienda reducir la dosis.

Náuseas y vómitos

Todos los pacientes deberán recibir tratamiento profiláctico antiemético con corticosteroides, como dexametasona.

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

No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK > 2,5 x LSN. Raramente se han notificado casos de rabdomiólisis que generalmente se asociaron con toxicidad medular, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal o multiorgánica. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades o debilidad o dolor muscular se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiólisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con trabectedina hasta que el paciente se recupere por completo. Se deben tomar medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con rabdomiólisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiólisis.

Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH)

En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). **Lipecelte®** no debe utilizarse en pacientes con niveles elevados de bilirrubina. Los pacientes con incrementos de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar un ajuste de la dosis.

Reacciones en el punto de inyección

Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central. Cuando se administra la trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en la zona de inyección. La extravasación de trabectedina puede provocar necrosis de los tejidos y requerir desbridamiento. No se dispone de un antídoto específico para la extravasación de trabectedina. La extravasación debe tratarse según la práctica habitual local.

Reacciones alérgicas

Durante la experiencia pos-comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad con una frecuencia muy rara para los casos con desenlace fatal, asociadas a la administración de trabectedina sola o en combinación con DLP.

Disfunción cardíaca

Se vigilará la aparición de acontecimientos adversos de tipo cardíaco o la disfunción miocárdica en los pacientes. Antes de iniciar la administración de trabectedina y posteriormente a intervalos de 2 a 3 meses mientras dure el tratamiento, se debe realizar una completa evaluación cardíaca que incluya la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA).

Los pacientes con una FEVI menor que el límite inferior de la normalidad (FEVI < LIN), antes de una dosis acumulada de antraciclina > 300 mg/m², con edad > 65 años o con antecedentes de enfermedad cardiovascular (especialmente aquellos que toman medicamentos para el corazón) pueden tener mayor riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trabectedina en monoterapia o en combinación con doxorubicina.

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

Síndrome de pérdida capilar (SPC)

Se han notificado casos de síndrome de pérdida capilar (SPC) con trabectedina (incluidos casos con desenlace mortal). En

caso de desarrollar síntomas de SPC, tales como edema sin causa aparente con o sin hipotensión, el médico debe reevaluar la concentración de albúmina sérica. Una disminución rápida de la concentración de albúmina sérica podría indicar SPC. En caso de confirmarse el diagnóstico de SPC, tras excluir otras posibles causas, el médico debe interrumpir el tratamiento con trabectedina e iniciar el tratamiento para el SPC de acuerdo con las directrices institucionales.

Otros

Debe evitarse la administración concomitante de **Lipecelte®** con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4. Si esto no es posible, se requiere una monitorización estrecha de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir la dosis de trabectedina.

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

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

Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 3 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo. Los hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 5 meses después del tratamiento.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. Puesto que trabectedina es metabolizada principalmente por CYP3A4, las concentraciones de trabectedina en plasma probablemente estarán aumentadas en pacientes a quienes se les han administrado de forma conjunta fármacos que potencialmente inhiben la actividad de esta isoenzima. De manera similar, la administración de trabectedina junto con potentes inductores de CYP3A4 puede aumentar la eliminación metabólica de trabectedina. Dos estudios fase 1 de interacción fármaco-fármaco han confirmado tendencias hacia exposiciones de trabectedina incrementadas y reducidas cuando se administró con ketoconazol y rifampicina, respectivamente.

Cuando ketoconazol fue administrado junto con trabectedina, la exposición de trabectedina en plasma aumentó aproximadamente un 21% para la C_{max} y un 66% para el AUC, pero no se identificaron nuevas cuestiones relativas a seguridad. Se requiere un seguimiento cercano de la toxicidad en pacientes que reciben trabectedina en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol oral, fluconazol, ritonavir, claritromicina o aprepitant) y, si es posible, tales combinaciones deberían ser evitadas. En caso de que tales combinaciones fueran necesarias, se deberían aplicar los ajustes de dosis apropiados en caso de toxicidad.

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

Durante el tratamiento con trabectedina se debe evitar el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento. Los datos preclínicos han demostrado que la trabectedina es un sustrato de la P-gp. La administración concomitante de inhibidores de la P-gp, por ejemplo, ciclosporina y verapamilo, puede alterar la distribución de la trabectedina y/o su eliminación. Todavía no se ha establecido la relevancia de esta interacción, por ejemplo, en cuanto a la toxicidad para el sistema nervioso central (SNC). En estas situaciones deberán tomarse medidas de precaución.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos indican que la trabectedina posee un efecto limitado sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso central a exposiciones por debajo del intervalo clínico terapéutico en términos de AUC.

Los efectos de la trabectedina sobre la función cardiovascular y respiratoria se han investigado mediante estudios *in vivo* (en monos *Cynomolgus* anestesiados). Se seleccionó un régimen de infusión de 1 hora para alcanzar niveles máximos en plasma (valores de C_{max}) del orden de los observados en la práctica clínica. Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), superiores a los obtenidos en los pacientes después de la infusión de 1.500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ durante 24 h (C_{max} de $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante infusión de 3 horas (C_{max} 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 la zona de inyección. Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina; no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estos hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

La trabectedina es genotóxica tanto *in vitro* como *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. No se han realizado estudios de fertilidad con trabectedina, sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se ha observado un número limitado de cambios histopatológicos en las gónadas. Dada la naturaleza del compuesto (citotóxico y

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 3 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, se debe considerar la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético.

Lactancia

Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche materna. No se ha estudiado la excreción de trabectedina en la leche en animales. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización de este.

Fertilidad

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se ha notificado la aparición de fatiga y astenia en pacientes en tratamiento con trabectedina. Los pacientes que experimenten cualquiera de estas reacciones adversas durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % y el 0,6 % de los pacientes tratados en monoterapia y en tratamiento combinado, respectivamente. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal o multiorgánica y rhabdólisis.

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

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección neutropénica
	Frecuentes	Septicemia
	Poco frecuentes	Shock séptico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia, Leucopenia
	Frecuentes	Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareos, Disgeusia, Neuropatía periférica sensitiva Síncopa*
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones*, Disfunción del ventrículo izquierdo*

Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, Sofocos
	Poco frecuentes	Síndrome de pérdida capilar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea, Tos
	Frecuentes	Embolia pulmonar*
	Poco frecuentes	Edema pulmonar
Trastornos gastro intestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Estreñimiento, Diarrea, Estomatitis
	Frecuentes	Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento ALT, Aumento AST, Aumento de la fosfatasa alcalina, Aumento de la bilirrubina
	Frecuentes	Aumento de la Gamma GT
	Raras	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodismestesia palmo plantar*
	Frecuentes	Erupción, Alopecia, Hiperpigmentación cutánea*
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor de espalda, Aumento de la CPK
	Frecuentes	Artralgia, Mialgia
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, Pirexia, Edema, Inflamación de la mucosa*
	Frecuentes	Reacción en la zona de la inyección
	Poco frecuentes	Extravasación, Necrosis de los tejidos blandos
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la creatinina, Disminución de la albúmina
	Frecuentes	Pérdida de peso

*Reacción adversa solo para pacientes con cáncer de ovario, en pacientes que recibieron trabectedina (1,1 mg/m²) y DLP (30 mg/m²) cada 3 semanas o bien DLP (50 mg/m²) cada 4 semanas y en pacientes que recibieron DLP (30 mg/m²) seguido de trabectedina (1,1 mg/m²) cada 3 semanas o bien solamente DLP (50 mg/m²) cada 4 semanas.

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

Descripciones de reacciones adversas particulares

Reacciones adversas más frecuentes

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trombocitopenia: Se observaron reacciones hemorrágicas relacionadas con trombocitopenia en < 1% de los pacientes tratados en monoterapia. El análisis por ciclos realizado con estos pacientes mostró trombocitopenia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3% y < 1% de los ciclos, respectivamente. **Anemia:** En el 93% y el 94% de los pacientes tratados con pautas de monoterapia y de combinación, respectivamente, se produjo anemia. Los porcentajes de pacientes con anemia en el momento basal fueron del 46% y del 35%, respectivamente. El análisis por ciclos realizado con los pacientes tratados en monoterapia mostró anemia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3% y el 1% de los ciclos, respectivamente.

Trastornos hepatobiliares

Incrementos de los niveles de AST/ALT: La mediana del tiempo para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto. El análisis por ciclo realizado con pacientes tratados en monoterapia mostró elevaciones de AST y ALT de grado 3 en el 12% y el 20% de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de AST y ALT de grado 4 se produjeron en el 1% y el 2% de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pretratamiento en un plazo máximo de 15 días y en menos del 2% de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo. **Hiperbilirrubinemia:** Los valores máximos de bilirrubina aparecen aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resuelven en aproximadamente dos semanas después de su aparición.

Las pruebas de la función hepática predictivas de toxicidad intensa (en cumplimiento de la ley de Hy) y las manifestaciones clínicas de lesiones hepáticas graves fueron poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1% de los signos y síntomas individuales, entre los que se incluyen ictericia, hepatomegalia o dolor hepático. La mortalidad por lesión hepática se produjo en menos del 1% de los pacientes en las dos pautas de tratamiento.

Otras reacciones adversas

Insuficiencia hepática

Se han notificado casos raros de insuficiencia hepática (incluyendo casos con desenlace fatal) en pacientes con enfermedades subyacentes graves tratados con trabectedina, tanto en ensayos clínicos como durante la experiencia pos-comercialización. Algunos factores de riesgo, que pueden haber contribuido al aumento de la toxicidad de trabectedina observados en estos casos, fueron: el manejo inadecuado de la dosis de acuerdo con las directrices recomendadas, la interacción potencial a través del CYP3A4 debido a múltiples sustratos competidores del CYP3A4 o inhibidores del CYP3A4, o la falta de profilaxis con dexametasona.

Síndrome de pérdida capilar

Se han notificado casos de síndrome de pérdida capilar con trabectedina (incluidos casos con desenlace mortal).

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767 / 4808-2655

PRESENTACIONES

Lipecelte®: envase conteniendo 1 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2 °C y 8 °C en su envase original.

Solución reconstituida

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

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

Solución diluida

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

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

Bioprofarma Bagó S.A.: (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde: 0800-333-1234

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

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

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

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 60606.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°: 801/24.

Código: 740PR

Fecha de última revisión: Enero 2024



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com