



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3219-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 9 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-41106949-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-41106949-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada YONDELIS / TRABECTEDINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, TRABECTEDINA 1 mg; aprobada por Certificado N° 54.849.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada YONDELIS / TRABECTEDINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, TRABECTEDINA 1 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-05757354-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.849, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección

de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-41106949-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.09 17:05:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT.30715117564
Date: 2019.04.09 17:05:17 -03'00'

Producto: YONDELIS®
Nro de registro: 54.849



PROYECTO DE PROSPECTO

YONDELIS® Trabectedina 1mg Polvo liofilizado para inyectable

Industria Alemana
Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco de YONDELIS® contiene 1 mg de trabectedina.
1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina.

Excipientes: Sacarosa, Dihidrogenofosfato de potasio, Ácido fosfórico, Hidróxido de potasio

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, código ATC: L01CX01.

INDICACIONES

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. 
HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT
AR TRAB_INJpow_PI_EUPI Jun-18_V2.0+D_es

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
página 95 de 432 Página 1 de 27

IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
página 96 de 432

Producto: YONDELIS®

Nro de registro: 54.849



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

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

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 3 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se ha notificado la aparición de cansancio y/o astenia en pacientes en tratamiento con

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

HA approval date:

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT
AR_TRAB_INJpow_PI_EUPI Jun-18_V2.0+D_es

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
página 97 de 452 página 20 de 27

IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
pagina 98 de 432

Producto: YONDELIS®
Nro de registro: 54.849



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 YONDELIS® presenten reacciones adversas de cualquier grado (el 91% en monoterapia y el 99% en tratamiento combinado) y que menos de un tercio sean reacciones adversas severas de una intensidad de grado 3 ó 4 (10% en monoterapia y 25% en tratamiento combinado). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron neutropenia, náuseas, vómitos, aumento de AST/ALT, anemia, fatiga, trombocitopenia, anorexia y diarrea.

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

Tabla de reacciones adversas

El siguiente resumen del perfil de seguridad de YONDELIS® está basado en las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos, estudios de seguridad posteriores a la autorización y reportes espontáneos.

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

Las reacciones adversas se listan según la Clasificación por Órganos y Sistemas y según frecuencia. Las frecuencias se clasifican en:

muy frecuentes	(≥ 1/10)
frecuentes	(≥ 1/100 a < 1/10)
poco frecuentes	(≥ 1/1000 a < 1/100)
raras	(≥ 1/10.000 a < 1/1000)

Clasificación por	Muy frecuentes	frecuentes	Poco frecuentes	Raras
-------------------	----------------	------------	-----------------	-------

Specialist: CPB

HA approval date:


Fanny HUJELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT
AR_TRAB_INJpow_PI_EUPI Jun-18_V2.0+D_es

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
página 99 de 432 Página 21 de 27

IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
página 100 de 432

Producto: YONDELIS®
 Nro de registro: 54.849



Órganos y Sistemas				
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica	Sepsis	Shock séptico	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Deshidratación Hipokalemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos Disgeusia Neuropatía sensorial periférica Síncope*		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones* Disfunción ventricular izquierda*		
Trastornos vasculares		Hipotensión Sofocos	Síndrome de fuga capilar	
Trastornos respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Disnea Tos	Embolismo pulmonar*	Edema pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Nauseas Vómitos Constipación Diarrea Estomatitis	Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato	Aumento de la gamma-glutamilttransferasa		Falla hepática

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

HA approval date:



QC: BDM IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT
 AR_TRAB_INUpow_PI_EUPI Jun-18_V2.0+D_es

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
 página 101 de 4. Página 22 de 27

IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
página 102 de 432

Producto: YONDELIS®
 Nro de registro: 54.849



	aminotransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea Aumento de la bilirrubina en sangre			
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar*	Rash Alopecia Hiperpigmentación de la piel*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgias Dolor de espalda Aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea	Mialgia	Rabdomiólisis	
Trastornos generales y Alteraciones en el sitio de administración	Fatiga Pirexia Edema Inflamación de las mucosas*	Reacciones en el sitio de inyección	Extravasación Necrosis del tejido blando	
Investigaciones	Aumento de la creatinina sanguínea Disminución de la albúmina sanguínea	Disminución de peso		

* Reacción adversa solo para el cáncer de ovario

En el grupo de YONDELIS® + DLP, las pacientes de razas distintas de la caucásica (sobre todo las asiáticas) presentaron una incidencia mayor que las caucásicas de reacciones adversas de grado 3 ó 4 (96% frente a 87%) y de reacciones adversas graves (44% frente a 23% para todos los grados). Las diferencias se observaron sobre todo en relación con la neutropenia (93% frente a 66%), la anemia (37% frente a 14%) y la trombocitopenia (41% frente a 19%). No obstante, la incidencia de complicaciones clínicas relacionadas con la toxicidad hematológica, como infecciones o

Specialist: CPB

HA approval date:

Fam. HUIE PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT
 AR_TRAB_INJpow_PI_EUPI Jun-18_V2.0+D_es

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
 página 103 de 432
 página 23 de 27

IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
página 104 de 432

Producto: YONDELIS®
Nro de registro: 54.849



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 hematológicos y del sistema linfático

Neutropenia

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

Trombocitopenia

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

Anemia

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

Trastornos hepatobiliares

Incrementos de los niveles de AST/ALT

La mediana del tiempo para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). El análisis por ciclo realizado con pacientes tratados en monoterapia mostró incrementos de grado 3 de AST y ALT en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT
AR_TRAB_INJpow_PI_EUPI Jun-18_V2.0+D_es

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
página 103 de 432
Página 24 de 27

IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT

página 106 de 432

Producto: YONDELIS®
Nro de registro: 54.849



días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos severas 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

Fallo hepático: Se han notificado casos raros de fallo hepático (incluyendo casos con desenlace fatal) en pacientes con enfermedades subyacentes graves tratados con trabectedina, tanto en ensayos clínicos como durante la experiencia post comercialización. Algunos factores de riesgo potenciales, 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 fuga capilar (SFC): casos de síndrome de fuga capilar (SFC) han sido reportados con trabectedina (incluyendo casos con desenlaces fatales) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Specialist: CPB

HA approval date:


Form. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM IF-2018-42186067-APN-DGA#ANMAT
AR_TRAB_INJpow_PI_EUPI Jun-18_V2.0+D_es

IE-2019-05757152-APN-DERM#ANMAT
Página 107 de 437
Página 25 de 27