FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trabectedina Teva 0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Trabectedina Teva 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Trabectedina Teva 0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Cada vial de polvo contiene 0,25 mg de trabectedina.
Un ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de polvo contiene 4,65 mg de potasio.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Trabectedina Teva 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Cada vial de polvo contiene 1 mg de trabectedina.
Un ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de polvo contiene 18,59 mg de potasio.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento 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 y leiomiosarcoma.

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

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

Para el tratamiento del cáncer de ovario, trabectedina se administra cada tres semanas mediante perfusión a lo largo de 3 horas a una dosis de 1,1 mg/m^2 inmediatamente después de 30 mg/m^2 de DLP. Para minimizar el riesgo de reacciones a la perfusión de DLP, la dosis inicial se administra a una tasa no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la perfusión, las perfusiones de DLP pueden administrarse a lo largo de 1 hora (ver también el resumen de las características del producto [RCP] de DLP, que contiene consejos concretos sobre su administración).

30 minutos antes de recibir DLP (en tratamiento combinado) o trabectedina (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 trabectedina, 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)
- Creatina 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 periodo máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios.

Deben realizarse controles adicionales de los parámetros hematológicos bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y CPK cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento, y en los ciclos posteriores, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos.

En todos los ciclos se administrará la misma dosis, siempre que no se observe toxicidad de grado 3-4 y que el paciente cumpla los criterios de repetición del tratamiento.

Ajuste de la dosis durante el tratamiento

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Antes de repetir el tratamiento, los pacientes deben cumplir los criterios basales definidos anteriormente. En caso de que se produzca alguno de los siguientes acontecimientos en cualquier momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse un nivel, según las indicaciones de la tabla 1, para los ciclos siguientes:

- Neutropenia < 500/mm^3 de más de 5 días de duración o asociada a fiebre o infección
- Trombocitopenia < 25.000/mm^3
- 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 (ver a continuación). En caso de toxicidad hematológica, se pueden administrar factores estimulantes de colonias siguiendo la práctica habitual local.

Tabla 1 Modifificación de la dosis de trabectedina (en monoterapia para el tratamiento del sarcoma de 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

Ver información más detallada sobre el ajuste de la dosis de DLP en el RCP de ésta.

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

Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos no hubo límites predefinidos en cuanto al número de ciclos administrados. El tratamiento continuó mientras persistió el beneficio clínico. 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 (ver sección 5.1 para los resultados del estudio en sarcomas pediátricos).

Personas de edad avanzada

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática, ya que la exposición sistémica a trabectedina está aumentada, lo que podría aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con niveles séricos basales elevados de bilirrubina no deben ser tratados con trabectedina. Durante el tratamiento con trabectedina, se deben controlar las pruebas de función hepática, ya que podrían necesitarse ajustes de dosis (ver Tabla 1 y sección 4.4).

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, trabectedina no debe utilizarse en esta población de pacientes (ver sección 4.4). Considerando las características farmacocinéticas de la trabectedina (ver sección 5.2), no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Forma de administración

Es muy recomendable la administración intravenosa de este fármaco a través de una vía venosa central (ver las secciones 4.4 y 6.6).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la trabectedina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Infección concurrente grave o no controlada
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.4)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Los pacientes deben cumplir unos criterios específicos respecto a los parámetros de la función hepática para poder iniciar el tratamiento con trabectedina. En caso de insuficiencia hepática, la exposición sistémica a la trabectedina aumenta de media el doble, aproximadamente, (ver sección 5.2) y en consecuencia podría incrementarse el riesgo de hepatotoxicidades. 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 (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar trabectedina ni en monoterapia ni en combinación en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o < 60 ml/min, respectivamente (ver sección 4.2).

Neutropenia y trombocitopenia

Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 ó 4 asociados al tratamiento con 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 (ver sección 4.2). Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. En este caso, se iniciará inmediatamente un tratamiento de soporte activo.

Trabectedina no debe administrarse a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm^3 y de plaquetas inferiores a 100.000 células/mm^3. Si se presenta neutropenia intensa (RAN < 500 células/mm^3) de más de 5 días de duración o asociada con fiebre o infección, se recomienda reducir la dosis (ver la sección 4.2).

Náuseas y vómitos

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

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

No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK > 2,5 x LSN (ver sección 4.2). Raramente se han notificado casos de rabdomiolisis que generalmente se asociaron con mielotoxicidad, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal o multiorgánica. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades o debilidad o dolor muscular se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiolisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con 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 rabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiolisis.

Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH)

En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Trabectedina 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 (ver sección 4.2).

Reacciones en el punto de inyección

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central (ver sección 4.2). Cuando se administra la trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en 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 poscomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad con una frecuencia muy rara para los casos con desenlace fatal, asociadas a la administración de trabectedina sola o en combinación con DLP (ver las secciones 4.3 y 4.8).

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/m^2, 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 fuga capilar (SFC)

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar (SFC) con trabectedina (incluidos casos con desenlace mortal). En caso de desarrollar síntomas de posible SFC, tales como edema sin causa aparente con o sin hipotensión, el médico debe revaluar la concentración de albúmina sérica. Una disminución rápida de la concentración de albúmina sérica podría indicar SFC. En caso de confirmarse el diagnóstico de SFC, tras excluir otras posibles causas, el médico debe interrumpir el tratamiento con trabectedina e iniciar el tratamiento para el SFC de acuerdo con las directrices institucionales (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Otros

Debe evitarse la administración concomitante de trabectedina con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (ver sección 4.5). Si esto no es posible, se requiere una monitorización estrecha de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir la dosis de trabectedina.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la combinación de trabectedina ni con fenitoína ni con vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados. Está específicamente contraindicada la administración de trabectedina junto con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.3).

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

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo (ver sección 5.3). Los hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento y hasta 5 meses después del tratamiento (ver sección 4.6).

Este medicamento contiene 1,28 mmol (o 50,22 mg) de potasio por cada 2,7 mg de trabectedina, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina

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 CPY3A4 puede aumentar le eliminación metabólica de trabectedina. Dos estudios *in vivo* 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 (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre exposición a este medicamento durante el embarazo. No obstante, dado su mecanismo de acción, la trabectedina puede producir defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. La trabectedina atravesó la placenta cuando se administró a ratas gestantes. La trabectedina no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se informará a la paciente del posible riesgo para el feto (ver sección 5.3) 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 muy efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo (ver sección 5.3).

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 del mismo (ver sección 4.3).

Fertilidad

Los hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento y hasta 5 meses después del tratamiento (ver sección 4.4).

La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.8. 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 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 0,6 % 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 rabdomiolisis.

Tabla de reacciones adversas

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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica	Septicemia	Shock séptico	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación Hipopotasemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos Disgeusia Neuropatía periférica sensitiva Síncope*		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones* Disfunción del ventrículo izquierdo*		
Trastornos vasculares		Hipotensión Sofocos	Síndrome de fuga capilar	
Trastornos respiratorios, torácicos y	Disnea Tos	Embolia pulmonar*	Edema pulmonar	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

mediastínicos				
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Náuseas Vómitos Estreñimiento Diarrea Estomatitis	Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Fosfatasa alcalina en sangre elevada Bilirrubina en sangre elevada	Gammaglutamiltransferasa elevada		Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*	Erupción Alopecia Hiperpigmentación cutánea*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Artralgia Mialgia	Rabdomiolisis	
Trastornos renales y urinarios		Lesión renal aguda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Pirexia Edema Inflamación de mucosa*	Reacción en la zona de inyección	Extravasación Necrosis de tejido blando	
Exploraciones complementarias	Creatinina en sangre elevada Albúmina en sangre disminuida	Pérdida de peso		

*Reacción adversa solo para pacientes con cáncer de ovario, incluyendo los datos procedentes de ET743-OVA-301, un estudio aleatorizado de fase III con 672 pacientes que recibieron trabectedina (1,1 mg/m^2) y DLP (30 mg/m^2) cada 3 semanas o bien DLP (50 mg/m^2) cada 4 semanas, y del estudio ET743-OVC-3006, que incluyó a 576 pacientes que recibieron DLP (30 mg/m^2) seguido de trabectedina (1,1 mg/m^2) cada 3 semanas o bien solamente DLP (50 mg/m^2) cada 4 semanas.

En el grupo de trabectedina + DLP del estudio ET743-OVA-301, las pacientes de razas distintas de la caucásica (sobre todo las asiáticas) presentaron una incidencia mayor que las caucásicas de reacciones adversas de grado 3 ó 4 (96 % frente a 87 %) y de reacciones adversas graves (44 % frente a 23 % para todos los grados). Las diferencias se observaron sobre todo en relación con la neutropenia (93 % y 66 %), la anemia (37 % y 14 %) y la trombocitopenia (41 % y 19 %). No obstante, la incidencia de complicaciones clínicas relacionadas con la toxicidad hematológica, como infecciones o hemorragias graves, o las que provocaron la muerte o la suspensión del tratamiento, fueron similares en las dos subpoblaciones.

Descripciones de reacciones adversas particulares

Reacciones adversas más frecuentes

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Neutropenia:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

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

Trastornos hepatobiliares

Incrementos de los niveles de AST/ALT:
La mediana del tiempo para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver sección 4.4). El análisis por ciclo realizado con pacientes tratados en monoterapia mostró 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 pre-tratamiento en un plazo máximo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo.

Hiperbilirrubinemia:
Los valores máximos de bilirrubina aparecen aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resuelven en aproximadamente dos semanas después de su aparición.

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

Otras reacciones adversas

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 poscomercialización. Algunos factores de riesgo, que pueden haber contribuido al aumento de la toxicidad de trabectedina observados en estos casos, fueron: el manejo inadecuado de la dosis de acuerdo a las directrices recomendadas, la interacción potencial a través del

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

CYP3A4 debido a múltiples sustratos competidores del CYP3A4 o inhibidores del CYP3A4, o la falta de profilaxis con dexametasona.

Síndrome de fuga capilar (SFC): Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar (SFC) con trabectedina (incluidos casos con desenlace mortal) (ver sección 4.4).

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, otros alcaloides de plantas y productos naturales, código ATC: L01CX01.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de estirpes de células tumorales humanas y tumores experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer 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.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de la trabectedina frente al sarcoma de tejidos blandos se basa en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomiosarcoma metastásico o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o recidivado después del tratamiento con al menos antraciclinas e ifosfamida. En este ensayo se administró a los pacientes una dosis de 1,5 mg/m^2 de trabectedina mediante

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

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

Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de un estudio de fase III aleatorizado y con control activo de trabectedina vs. dacarbazina (Estudio ET743-SAR-3007), en pacientes con liposarcoma o leiomiosarcoma irresecable o metastático tratados anteriormente con al menos un régimen con una antraciclina y una ifosfamida o un régimen con una antraciclina y otro régimen de quimioterapia citotóxica. Los pacientes del grupo de la trabectedina recibieron una inyección intravenosa de 20 mg de dexametasona antes de cada perfusión de trabectedina. En total, se aleatorizó a 384 pacientes al grupo de trabectedina [1,5 mg/m2 una vez cada 3 semanas] y a 193 pacientes al grupo de dacarbazina (1 g/m^2 una vez cada 3 semanas). La mediana de la edad de los pacientes fue de 56 años (intervalo entre 17 y 81), el 30 % eran hombres, el 77 % caucásicos, el 12 % afroamericanos y el 4 % asiáticos. Se administró una mediana de 4 y 2 ciclos a los pacientes de los grupos de trabectedina y dacarbazina, respectivamente. La variable principal de la eficacia del estudio fue la supervivencia global (SG), en el que se incluyeron 381 muertes (el 66 % de los pacientes aleatorizados): 258 (67,2 %) muertes en el grupo de trabectedina y 123 (63,7 %) muertes en el grupo de dacarbazina (HR 0,927 [IC 95 %: 0,748, 1,150; p = 0,4920]). En el análisis final no se observaron diferencias significativas: durante una mediana de seguimiento de la supervivencia de 21,2 meses, la mediana del grupo de trabectedina fue de 13,7 meses (IC 95 %: 12,2, 16,0) y la mediana del grupo de dacarbazina fue de 13,1 meses [IC 95 %: 9,1, 16,2]. Los principales criterios de valoración secundarios se resumen en la tabla siguiente:

Resultados de eficacia del estudio ET743-SAR-3007

Variables/Población del estudio	**Trabectedina**	**Dacarbazina**	**Cociente de Riesgos Hazard Ratio/ Odds Ratio /**	**Valor *p***
Variable principal	**n = 384**	**n = 193**		
Supervivencia global, n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Variables secundarias	**n = 345**	**n = 173**		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

SSP (meses; IC 95 %)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
TRG, n (%); Odds Ratio (IC95 %)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
DR (meses; IC 95 %)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
TBC, n (%); Odds Ratio (IC 95 %)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

SSP: supervivencia sin progresión; TRG: tasa de respuesta global; DR: duración de la respuesta; TBC: tasa de beneficio clínico.

Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes del estudio en fase II, aleatorizado, abierto y multicéntrico [JapicCTI-121850] realizado en pacientes japoneses con sarcoma relacionado con una translocación (TRS, por sus siglas en inglés), siendo los más frecuentes liposarcoma mixoide de células redondas (n= 24), sarcoma sinovial (n=18), condrosarcoma mesenquimatoso (n=6) y sarcoma de Ewing extraesquelético/PNET, sarcoma alveolar de partes blandas, rabdomiosarcoma alveolar y sarcoma de células claras (n= 5, cada uno). En el estudio se evaluó la eficacia y la seguridad de la trabectedina frente a los cuidados paliativos (BSC, por sus siglas en inglés) como tratamiento de segunda línea o posterior para pacientes con TRS avanzado que no responden o presentan intolerancia a la pauta quimioterapéutica estándar. Los pacientes recibieron la dosis de trabectedina de 1,2 mg/m^2 recomendada para pacientes japoneses [1,2 mg/m^2 una vez cada 3 semanas (c/3 semanas 24-h)]. En el estudio participó un total de 76 pacientes japoneses, entre los cuales se incluyó a 73 en el grupo de análisis final. La variable principal del estudio fue la SSP, que mostró una mejora estadísticamente significativa a favor de la trabectedina sobre los BSC [HR=0,07; IC del 95%: 0,03-0,16; p<0,0001], y la mediana de la SSP en el grupo que recibió trabectedina de 5,6 meses [IC del 95%: 4,1-7,5] y en el grupo de BSC de 0,9 meses [IC del 95 %: 0,7-1,0]. Las variables secundarias incluyeron la tasa de respuesta objetiva usando los criterios RECIST y Choi. Con los criterios RECIST, la tasa de respuesta global (TRG) entre los pacientes tratados con trabectedina fue 3 (8,1 %; IC del 95 %: 1,7-21,9%) y 0 (0 %, IC del 95 %: 0,0-9,7%) entre los pacientes tratados con cuidados paliativos, mientras que la tasa de beneficio clínico (TBC) fue de 24 (64,9%, IC del 95%: 47,5-79,9%) frente a 0 (0%, IC del 95%: 0,0-9,7%), respectivamente. Con los criterios Choi, la TRG entre los pacientes tratados con trabectedina fue 4 (10,8%; IC del 95 %: 3,0-25,4%) y 0 (0%, IC del 95%: 0,0-9,7%) entre los pacientes tratados con cuidados paliativos, mientras que la TBC fue de 7 (18,9%, IC del 95%: 8,0-35,2%) frente a 0 (0%, IC del 95%: 0,0-9,7%), respectivamente.

La eficacia de la combinación trabectedina-DLP frente al cáncer de ovario recidivante se basa en ET743-OVA-301, un estudio aleatorizado de fase 3 con 672 pacientes que recibieron trabectedina (1,1 mg/m^2) y DLP (30 mg/m^2) cada 3 semanas o DLP (50 mg/m^2) cada 4 semanas. El análisis principal de la supervivencia sin progresión (SSP) se hizo con 645 pacientes con enfermedad mensurable y fue evaluado mediante una revisión radiológica independiente. El tratamiento en el grupo de combinación redujo en un 21% el riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con DLP sola (HR = 0,79, IC: 0,65 – 0,96, p = 0,0190). El análisis secundario de DLP y la tasa de respuesta también era favorable al grupo de tratamiento combinado. Los resultados del análisis principal de la eficacia se resumen en la tabla siguiente:

Análisis de la eficacia en ET743-OVA-301

	Trabectedina + DLP	**DLP**	**Cociente de riesgos instantáneos/de**	**Valor p**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

			probabilidad	
Supervivencia sin progresión				
Revisión radiológica independiente *enfermedad mensurable* *	**n = 328**	**n = 317**		
Mediana de SSP (IC 95 %) (meses)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 [a]
Tasa de SSP en 12 meses (IC 95 %) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Revisión oncológica independiente, *todos los pacientes aleatorizados*	**n = 336**	**n = 335**		
Mediana de SSP (IC 95 %) (meses)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 [a]
Supervivencia global (análisis final – n = 522 acontecimientos)				
Todos los pacientes aleatorizados	**n = 337**	**n = 335**		
Mediana de SG (IC 95 %) (meses)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 [a]
Supervivencia global en población sensible a platino (análisis final n=316 acontecimientos)				
	n=218	**n=212**		
Mediana de SG (IC 95 %) (meses)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 [a]
Tasa de respuesta global (TRG)				
Revisión radiológica independiente, *todos los pacientes aleatorizados*	**n = 337**	**n = 335**		
TRG (IC 95 %) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 [b]

[*] Análisis principal de la eficacia

[a] Prueba log rank

[b] Prueba de Fisher

Según una revisión oncológica independiente, los pacientes con un intervalo sin platino (ISP) < 6 meses (35 % en el grupo de trabectedina + DLP y 37 % en el de DLP) arrojaron valores similares de SSP en los dos grupos, con una mediana de SSP de 3,7 meses (HR = 0,89; IC: 0,67-1,20). En pacientes con un ISP ≥ 6 meses (65 % en el grupo de trabectedina + DLP y 63 % en el de DLP), la mediana de la SSP fue de 9,7 meses en el grupo de trabectedina + DLP y de 7,2 meses en el de DLP en monoterapia (HR = 0,66; IC: 0,52-0,85).

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

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

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

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

La combinación trabectedina + DLP en el cáncer de ovario recidivante se evaluó también en el estudio ET743-OVC-3006, un ensayo de fase 3 en el que mujeres con cáncer de ovario se aleatorizaron, tras el fracaso de una segunda pauta que contenía platino, a trabectedina (1,1 mg/m^2) y DLP (30 mg/m^2) cada 3 semanas o DLP (50 mg/m^2) cada 4 semanas. Las participantes en el estudio debían ser sensibles al platino (ISP ≥ 6 meses) tras su primera pauta que contenía platino y tener respuesta completa o parcial a una quimioterapia de segunda línea que contenía platino (sin restricciones de ISP) lo que significa que las pacientes podían ser tanto sensibles (ISP ≥ 6 meses) como resistentes (ISP < 6 meses) al platino tras su segunda pauta que contenía platino. Un análisis a posteriori determinó que el 42 % de las pacientes incluidas eran resistentes al platino (ISP < 6 meses) tras su última pauta que contenía platino.

La variable primaria del estudio ET743-OVC-3006 fue la SG, y los criterios de valoración secundarios, la SSP y la TRG. El estudio se diseñó para incluir aproximadamente 670 pacientes, con el fin de observar 514 muertes y detectar un HR de 0,78 para la SG con un 80 % de potencia, dado un nivel de significación bilateral de 0,05 en los dos análisis de la SG planificados: el intermedio (60 % o 308/514 muertes) y el final (514 muertes). A solicitud del comité de vigilancia de datos y seguridad (CVDS) se realizaron dos análisis de futilidad tempranos no programados. Tras el segundo análisis de futilidad, realizado cuando se habían alcanzado el 45 % de los episodios planificados (232/514 muertes), el CVDS recomendó interrumpir el estudio debido (1) a la futilidad del análisis principal de la SG y (2) al excesivo riesgo, basado en el desequilibrio de acontecimientos adversos no a favor de trabectedina + DLP. A la finalización temprana del estudio, el 9 % (52/572 tratadas) de las pacientes abandonaron el tratamiento, el 45 % (260/576 aleatorizadas) detuvieron el seguimiento, y el 54 % (310/576 aleatorizadas) fueron censuradas para la evaluación de la SG, lo que excluye una estimación fiable de los criterios de valoración secundarios SSP y SG.

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

Población pediátrica

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución
La exposición sistémica tras una administración intravenosa en forma de perfusión a velocidad constante es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m^2, incluida. El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartimental.

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.

Biotransformación
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 inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 49 %, y la variabilidad intra-individual fue del 28 %.

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

Poblaciones especiales
Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años), ni el sexo, ni el peso corporal total (intervalo: 36 a 148 kg) o la superficie corporal (intervalo: 0,9 a 2,8 m^2).
Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que las concentraciones en plasma de trabedectedina 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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/m^2 administradas como perfusiones 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/m^2 (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/m^2 (ver las secciones 4.2 y 4.4).

5.3. 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 perfusión de 1 hora para alcanzar niveles máximos en plasma (valores de $C_{máx}$) del orden de los observados en la práctica clínica. Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron 10,6 ± 5,4 ($C_{máx}$), superiores a los obtenidos en los pacientes después de la perfusión de 1.500 μg/m^2 durante 24 h (Cmáx de 1,8 ± 1,1 ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante perfusión de 3 horas ($C_{máx}$ de 10,8 ± 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 linfoide 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrocloruro de L-Arginina
Ácido fosfórico (para ajuste de pH)
Hidróxido de potasio (para ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Viales sin abrir

3 años

Después de la reconstitución

Se ha demostrado una estabilidad química y física de 30 horas hasta 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida deberá diluirse y usarse inmediatamente. Si no se diluye y utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso del producto reconstituido son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

Tras la dilución

Se ha demostrado estabilidad química y física durante 30 horas hasta 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida deberá usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso del producto diluido son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Trabectedina Teva 0,25 mg

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Vial de vidrio incoloro de tipo I con cierre de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-off, con un disco de polipropileno verde azulado conteniendo 0,25 mg de trabectedina.

Los viales pueden o no ser enfundados en una funda protectora (un film protector transparente, incoloro, cubriendo alrededor del vial (enfundado) para proporcionar medidas de seguridad adicionales).

Cada estuche contiene un vial.

Trabectedina Teva 1 mg
Vial de vidrio transparente de tipo I con tapón de caucho de bromobutilo sellado con una tapa a presión de aluminio con un disco de polipropileno rosa conteniendo 1 mg de trabectedina.

Los viales pueden o no ser enfundados en una funda protectora (un film protector claro, transparente, cubriendo alrededor del vial (enfundado) para proporcionar medidas de seguridad adicionales).

Cada estuche contiene un vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación para perfusión intravenosa

Trabectedina Teva debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión intravenosa. Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas para preparar la solución para perfusión (ver sección 6.3).

Cuando se utilice en combinación con DLP, la vía intravenosa debe lavarse bien con 50 mg/ml (5 %) de solución de glucosa para perfusión después de la administración de DLP y antes de la administración de Trabectedina Teva. El uso para la perfusión de un diluyente distinto de la solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para este lavado de línea puede provocar la precipitación de la DLP (ver sección 4.2 y también el resumen de las características del producto de DLP para las instrucciones de manipulación).

Instrucciones para la reconstitución

Trabectedina Teva 0,25 mg

Cada vial con 0,25 mg de trabectedina se reconstituye con 5 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 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial. Se debe agitar el vial hasta que el fármaco se disuelva completamente. La solución reconstituida es transparente, incolora sin partículas visibles.
Esta solución reconstituida contiene 0,05 mg/ml de trabectedina. Requiere diluciones posteriores y está indicada para un solo uso.

Trabectedina Teva 1 mg

Cada vial 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se debe utilizar una jeringa para inyectar 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial. Se debe agitar el vial hasta que el fármaco se disuelva completamente. La solución reconstituida es transparente, incolora sin partículas visibles.

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

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

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

SC = superficie corporal

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

Si no se puede utilizar una vía venosa central y hay que recurrir a una vía venosa periférica, la solución reconstituida debe añadirse a una bolsa de perfusión que contenga ≥ 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión).

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

Instrucciones de manipulación y eliminación

Trabectedina Teva 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 Teva y los frascos de vidrio de tipo I, ni con las bolsas y los tubos de policloruro de vinilo (PVC) y polietileno (PE), ni con los reservorios de poliisopreno ni los sistemas de acceso vascular implantables de titanio.

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg, 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS