

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Yondelis 0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Yondelis 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### **Yondelis 0,25 mg**

Ogni flaconcino di polvere contiene 0,25 mg di trabectedina.

Un ml di soluzione ricostituita contiene 0,05 mg di trabectedina.

#### Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino di polvere contiene 2 mg di potassio e 0,1 g di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **Yondelis 1 mg**

Ogni flaconcino di polvere contiene 1 mg di trabectedina.

Un ml di soluzione ricostituita contiene 0,05 mg di trabectedina.

#### Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino di polvere contiene 8 mg di potassio e 0,4 g di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere da bianca a biancastra.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Yondelis è indicato nel trattamento dei pazienti adulti con sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato dopo il fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide, o che non sono idonei a ricevere tali agenti. I dati sull'efficacia si basano soprattutto su pazienti con liposarcoma e leiomiomasarcoma.

Yondelis, in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata (PLD), è indicato nel trattamento di pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Yondelis deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso della chemioterapia. Il suo uso deve essere limitato agli oncologi qualificati o ad altri professionisti del settore sanitario specializzati nella somministrazione di agenti citotossici.

### Posologia

Per il trattamento del sarcoma dei tessuti molli, la dose raccomandata è di 1,5 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, somministrata in infusione endovenosa nell'arco di 24 ore con un intervallo di tre settimane tra un ciclo e l'altro.

Per il trattamento del cancro ovarico Yondelis va somministrato ogni tre settimane in infusione di 3 ore ad una dose di 1,1 mg/m<sup>2</sup>, immediatamente dopo la somministrazione di PLD 30 mg/m<sup>2</sup>. Onde ridurre al minimo il rischio di reazioni all'infusione della PLD, la dose iniziale deve essere somministrata ad una velocità non superiore a 1 mg/minuto. Qualora non venga osservata alcuna reazione all'infusione, le successive infusioni di PLD possono essere somministrate nell'arco di 1 ora (per informazioni specifiche sulla somministrazione, vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto [RCP] della PLD).

Tutti i pazienti devono ricevere corticosteroidi, per esempio 20 mg di desametasone per via endovenosa 30 minuti prima della PLD (in regime di associazione) o di Yondelis (in monoterapia), non solo come profilassi anti-emetica, ma anche perché sembra garantire effetti epatoprotettivi. È possibile la somministrazione di altri farmaci anti-emetici in caso di necessità.

Per consentire il trattamento con Yondelis sono richiesti i seguenti criteri:

- Conta assoluta dei neutrofili (ANC, *Absolute Neutrophil Count*)  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Conta piastrinica  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Bilirubina  $\leq$  al limite normale superiore (ULN, *Upper Limit of Normal*)
- Fosfatasi alcalina  $\leq 2,5 \times$  ULN (considerare gli isoenzimi epatici 5-nucleotidasi o la gamma glutamil transeptidasi (GGT, *Gamma glutamyl transpeptidase*), qualora l'eventuale innalzamento possa essere di origine ossea).
- Albumina  $\geq 25$  g/l
- Alanina aminotransferasi (ALT) e Aspartato aminotransferasi (AST)  $\leq 2,5 \times$  ULN
- Clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min (monoterapia), creatinina sierica  $\leq 1,5$  mg/dl ( $\leq 132,6$   $\mu\text{mol/l}$ ) o clearance della creatinina  $\geq 60$  ml/min (terapia in associazione)
- Creatina fosfochinasi (CPK)  $\leq 2,5 \times$  ULN
- Emoglobina  $\geq 9$  g/dl

Questi stessi criteri devono essere sempre soddisfatti prima di ripetere il trattamento. In caso contrario, si deve ritardare il trattamento anche di 3 settimane fino alla normalizzazione dei criteri.

Si deve eseguire un ulteriore monitoraggio dei parametri ematologici, bilirubina, fosfatasi alcalina, aminotransferasi e CPK ogni settimana durante i primi due cicli di terapia e almeno una volta tra due trattamenti consecutivi per gli ulteriori cicli.

Deve essere somministrata la stessa dose per tutti i cicli di trattamento, a condizione che non venga osservata tossicità di grado 3-4 e che il paziente soddisfi i criteri per il nuovo trattamento.

### *Aggiustamento della dose durante il trattamento*

Prima di ripetere il trattamento, i pazienti devono soddisfare i requisiti definiti in precedenza. Qualora tra un ciclo e l'altro in qualsiasi momento si verificasse uno degli eventi seguenti, la dose deve essere ridotta di un livello, secondo la tabella 1 riportata di seguito, per i cicli successivi:

- Neutropenia < 500/mm<sup>3</sup> che dura per più di 5 giorni oppure associata a febbre o infezione
- Trombocitopenia < 25.000/mm<sup>3</sup>
- Aumento della bilirubina > ULN e/o della fosfatasi alcalina > 2,5 x ULN
- Aumento delle aminotransferasi (AST o ALT) > 2,5 x ULN (monoterapia) o > 5 x ULN (terapia in associazione), che non si sono ancora normalizzate dopo 21 giorni
- Eventuali altre reazioni avverse di grado 3 o 4 (come nausea, vomito, affaticamento)

Qualora una dose sia stata ridotta per tossicità, non si raccomanda l'aumento della dose nei cicli successivi. Se uno di questi fenomeni di tossicità riappare in uno dei cicli successivi in un paziente con evidenti benefici clinici, è possibile ridurre ulteriormente la dose (vedere di seguito). In caso di tossicità ematologica, si possono somministrare fattori stimolanti la colonia (CSF) secondo la prassi standard locale.

**Tabella 1 Tabella per la modifica della dose di Yondelis (in monoterapia per il sarcoma dei tessuti molli (STS, *soft tissue sarcoma*) o in associazione per il cancro ovarico) e della PLD**

	Sarcoma dei tessuti molli	Cancro ovarico	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Dose iniziale	1,5 mg/m <sup>2</sup>	1,1 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>
Prima riduzione	1,2 mg/m <sup>2</sup>	0,9 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>
Seconda riduzione	1 mg/m <sup>2</sup>	0,75 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>

Per informazioni più dettagliate sull'aggiustamento della dose, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) della PLD.

Nel caso siano necessarie ulteriori riduzioni di dose, si deve considerare la possibilità di sospendere il trattamento.

#### *Durata del trattamento*

Negli studi clinici, non sono stati fissati limiti predefiniti al numero di cicli di somministrazione. Il trattamento è continuato finché venivano osservati benefici clinici. Yondelis è stato somministrato per 6 o più cicli nel 29,5% e nel 52% dei pazienti trattati con la dose e il programma proposto per la monoterapia e per la terapia in associazione rispettivamente. I regimi in monoterapia e in associazione sono stati utilizzati fino a 38 e 21 cicli rispettivamente. Non è stato osservato alcun sintomo di tossicità cumulativa nei pazienti trattati con cicli multipli.

#### *Popolazione pediatrica*

Yondelis non deve essere usato in bambini con sarcomi pediatrici di età inferiore a 18 anni a causa di dubbi sull'efficacia (vedere paragrafo 5.1 per i risultati dello studio sul sarcoma pediatrico).

#### *Anziani*

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti anziani. Complessivamente il 20% dei 1.164 pazienti nell'analisi integrata sulla sicurezza delle sperimentazioni cliniche con monoterapia aveva più di 65 anni. Delle 333 pazienti con cancro ovarico, trattate con trabectedina associata alla PLD, il 24% aveva più di 65 anni ed il 6% aveva più di 75 anni. In questa popolazione di pazienti non è stata riscontrata alcuna differenza rilevante nel profilo di sicurezza. Sembra che la clearance plasmatica e il volume di distribuzione della trabectedina non vengano influenzati dall'età, pertanto aggiustamenti della dose basati unicamente su criteri relativi all'età non sono normalmente raccomandati.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica si consigliano precauzioni particolari e potrebbero essere necessarie regolazioni della dose dal momento che viene aumentata l'esposizione sistemica alla trabectedina, come anche il rischio di epatotossicità. I pazienti con elevati livelli di bilirubina sierica al

basale non devono essere trattati con Yondelis. Durante il trattamento con Yondelis è necessario monitorare la funzionalità renale con test adeguati, in quanto potrebbe essere indicato un aggiustamento della dose (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.4).

#### *Compromissione renale*

Non sono stati condotti studi che hanno incluso pazienti con grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 ml/min per la monoterapia, e < 60 ml/min per il regime in associazione), pertanto Yondelis non deve essere utilizzato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.4). Considerando le caratteristiche farmacocinetiche della trabectedina (vedere paragrafo 5.2), non sono richiesti aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

#### Modo di somministrazione

Si raccomanda fortemente la somministrazione endovena mediante una linea venosa centrale (vedere paragrafo 4.4 e 6.6).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla trabectedina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Infezione concomitante grave o non controllata
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6)
- Associazione con il vaccino della febbre gialla (vedere paragrafo 4.4)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Compromissione epatica

Per iniziare il trattamento con Yondelis, i pazienti devono soddisfare i criteri specifici relativi ai parametri di funzionalità epatica. Dal momento che l'esposizione sistemica alla trabectedina in media è all'incirca raddoppiata (vedere paragrafo 5.2) in presenza di alterazioni epatiche con il conseguente aumento del rischio di tossicità, i pazienti con patologie del fegato clinicamente rilevanti, quali l'epatite cronica attiva, devono essere strettamente monitorati e, se necessario, la dose deve essere regolata. I pazienti con livelli di bilirubina sierica elevati non devono essere trattati con trabectedina (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

La clearance della creatinina deve essere monitorata prima e durante il trattamento. Non utilizzare Yondelis con regimi in monoterapia ed in associazione in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min e < 60 ml/min rispettivamente (vedere paragrafo 4.2).

#### Neutropenia e trombocitopenia

Neutropenia e trombocitopenia di grado 3 o 4 associate alla terapia con Yondelis sono state riportate molto comunemente. Si deve eseguire un esame emocromocitometrico completo con conta differenziale e piastrinica al basale, una volta alla settimana per i primi due cicli e quindi una volta tra i cicli (vedere paragrafo 4.2). I pazienti che sviluppano febbre devono prontamente rivolgersi al medico. In tal caso, deve essere iniziata immediatamente una terapia attiva di supporto.

Yondelis non deve essere somministrato a pazienti con conte dei neutrofili < 1.500 cellule/mm<sup>3</sup> e conte piastriniche < 100.000 cellule/mm<sup>3</sup> al basale. In caso di sviluppo di neutropenia severa (ANC < 500 cellule/mm<sup>3</sup>) di durata superiore a 5 giorni o associata a febbre o a infezione, si raccomanda una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

### Nausea e vomito

Si deve somministrare a tutti i pazienti una profilassi anti-emetica con corticosteroidi quali desametasone (vedere paragrafo 4.2).

### Rabdomiolisi e aumenti notevoli della CPK (> 5 x ULN)

Non utilizzare la trabectedina in pazienti con CPK > 2,5 x ULN (vedere paragrafo 4.2). La rabdomiolisi è stata riportata non comunemente, generalmente in associazione con mielotossicità, gravi anomalie dei test di funzionalità epatica e/o insufficienza renale o multiorganica. Pertanto, la CPK deve essere strettamente monitorata ogni qual volta un paziente manifesti eventuali sintomi di tali tossicità o debolezza o dolore muscolare. In caso di rabdomiolisi, si devono stabilire prontamente misure di supporto quali idratazione parenterale, alcalinizzazione delle urine e dialisi, come indicato. Sospendere il trattamento con Yondelis fino al completo recupero del paziente.

Prestare attenzione se prodotti medicinali associati a rabdomiolisi (ad es. statine), vengono somministrati in concomitanza con la trabectedina, in quanto il rischio di rabdomiolisi potrebbe aumentare.

### Anomalie dei test di funzionalità epatica (LFT, *Liver Function Test*)

In numerosi pazienti sono stati riportati incrementi acuti reversibili di aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT). Yondelis non deve essere utilizzato nei pazienti con elevati livelli di bilirubina. Per i pazienti con incrementi di AST, ALT e fosfatasi alcalina tra un ciclo e l'altro potrebbe essere necessario aggiustare la dose (vedere paragrafo 4.2).

### Reazioni in sede di iniezione

Si raccomanda fortemente l'uso di un accesso venoso centrale (vedere paragrafo 4.2). I pazienti potrebbero sviluppare una reazione potenzialmente grave nel sito di iniezione se la trabectedina viene somministrata attraverso una linea venosa periferica.

Lo stravasamento di trabectedina può provocare necrosi tissutale che richiede asportazione di tessuto necrotico. Non esiste un antidoto specifico per lo stravasamento di trabectedina. Lo stravasamento del medicinale deve essere trattato secondo la pratica standard locale.

### Reazioni allergiche

Durante l'esperienza post-marketing sono state segnalate reazioni da ipersensibilità, che molto raramente hanno avuto esito fatale, associate alla somministrazione di trabectedina in monoterapia o in combinazione con PLD (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

### Disfunzione cardiaca

Si raccomanda il monitoraggio dei pazienti in relazione a segni o sintomi cardiaci clinici. Si raccomanda anche il monitoraggio della LVEF al basale e periodicamente durante il trattamento, in particolare nei pazienti a rischio di cardiomiopatia a seguito di una precedente esposizione alle antracicline o in pazienti con sintomi di ridotta funzionalità cardiaca.

### Sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS)

Casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS) sono stati segnalati con trabectedina. Se si manifestano i sintomi di una possibile CLS, come edema non altrimenti spiegabile con o senza ipotensione, il medico curante dovrebbe rivalutare il livello delle albumine sieriche. Una rapida discesa del livello delle albumine sieriche potrebbe essere indicativa di CLS. Se la diagnosi di CLS viene confermata dopo l'esclusione di altre cause, il medico curante deve interrompere il trattamento.

con trabectedina e iniziare un trattamento per la CLS in conformità con le linee guida istituzionali (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

#### Altre

Evitare la co-somministrazione di Yondelis con potenti inibitori dell'enzima CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). Qualora non fosse possibile, è necessario uno stretto monitoraggio delle tossicità e devono essere prese in considerazione riduzioni delle dosi di trabectedina.

Prestare attenzione se prodotti medicinali associati a epatotossicità vengono somministrati in concomitanza con la trabectedina, in quanto il rischio di epatotossicità potrebbe aumentare.

L'uso concomitante della trabectedina con la fenitoina potrebbe ridurre l'assorbimento della fenitoina stessa, portando a un'esacerbazione delle convulsioni. Non si raccomanda la combinazione della trabectedina con la fenitoina o con i vaccini vivi attenuati, mentre è specificamente controindicata la combinazione con il vaccino per la febbre gialla (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante della trabectedina con l'alcol deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Le donne in età fertile devono attuare procedure di contraccezione efficaci durante il trattamento e nei 3 mesi successivi, ed informare immediatamente il medico che le ha in terapia di un eventuale inizio di gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Gli uomini in età fertile devono attuare procedure di contraccezione efficaci durante il trattamento e nei 5 mesi successivi al trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per flaconcino; in pratica è essenzialmente "privo di potassio".

Per informazioni più dettagliate circa le Avvertenze e le precauzioni, vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della PLD.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Effetti di altre sostanze sulla trabectedina

Studi di interazione sono stati effettuati solo in adulti.

Poiché la trabectedina viene metabolizzata principalmente dal CYP3A4, è probabile che le concentrazioni di trabectedina nel plasma possano aumentare nei pazienti in cui vengono co-somministrate sostanze che inibiscono potentemente l'attività di questo isoenzima. Analogamente, la co-somministrazione di trabectedina con potenti induttori del CYP3A4 potrebbe aumentare la clearance metabolica di trabectedina. Due studi in vivo di interazione farmaco-farmaco di fase I, hanno confermato le tendenze verso un'aumentata e diminuita esposizione a trabectedina quando somministrata rispettivamente con ketoconazolo e rifampicina.

Quando il ketoconazolo è stato co-somministrato con trabectedina, l'esposizione plasmatica di trabectedina è aumentata approssimativamente del 21% per la C<sub>max</sub> e del 66% per AUC, ma non sono stati riscontrati nuovi problemi di sicurezza. E' richiesto un attento monitoraggio delle tossicità nei pazienti che ricevono trabectedina in combinazione con potenti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo orale, fluconazolo, ritonavir, claritromicina o aprepitant) e tali combinazioni dovrebbero essere evitate se possibile. Se tali combinazioni risultano necessarie, opportune modifiche del dosaggio dovrebbero essere applicate in caso di tossicità (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Quando la rifampicina è stata co-somministrata con trabectedina, si è tradotta in una ridotta esposizione plasmatica della trabectedina di circa il 22% per la C<sub>max</sub> e del 31% per AUC. Pertanto, l'uso concomitante della trabectedina con forti induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, fenobarbital, l'erba di San Giovanni) dovrebbe essere evitato se possibile (vedere paragrafo 4.4).

Il consumo di alcol deve essere evitato durante il trattamento con la trabectedina a causa della epatotossicità del prodotto medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Dati preclinici hanno dimostrato che la trabectedina è un substrato della P-gp. La concomitante somministrazione di inibitori della P-gp, ad es. ciclosporina e verapamil, può alterare la distribuzione e/o l'eliminazione della trabectedina. La rilevanza di questa interazione, come ad esempio la tossicità per il sistema nervoso centrale (CNS, *central nervous system*), non è stata stabilita. In tali situazioni si deve procedere con cautela.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sufficienti sulla somministrazione in corso di gravidanza. Tuttavia, in base al suo meccanismo di azione noto, la trabectedina potrebbe provocare gravi difetti congeniti se somministrata durante la gravidanza. La trabectedina ha oltrepassato la placenta quando somministrata a femmine di ratto gravide. La trabectedina non deve essere usata durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento, la paziente dovrà essere informata del rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 5.3) e quindi monitorata con attenzione. Se la trabectedina viene utilizzata al termine della gravidanza, si devono monitorare attentamente le potenziali reazioni avverse nei nascituri.

##### *Donne in età fertile*

Le donne in età fertile devono attuare procedure di contraccezione efficaci durante il trattamento e nei 3 mesi successivi al trattamento, ed informare immediatamente il medico che le ha in terapia di un eventuale inizio di gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Nel caso di un eventuale inizio di gravidanza durante il trattamento deve essere considerata la possibilità di una consulenza genetica.

##### Allattamento

Non è noto se la trabectedina venga escreta nel latte umano. L'escrezione della trabectedina nel latte non è stata studiata negli animali. L'allattamento al seno è controindicato durante il trattamento e nei 3 mesi successivi (vedere paragrafo 4.3).

##### Fertilità

Gli uomini in età fertile devono attuare procedure di contraccezione efficaci durante il trattamento e nei 5 mesi successivi al trattamento (vedere paragrafo 4.4).

La trabectedina può avere effetti genotossici. Valutare l'eventuale conservazione di ovuli o sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con Yondelis.

Una consulenza genetica viene anche raccomandata per tutti i pazienti che desiderano avere un bambino dopo la terapia.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare e di adoperare macchinari. Tuttavia sono stati riportati affaticamento e/o astenia nei pazienti che ricevevano la trabectedina. I pazienti che avvertono una qualsiasi di queste reazioni avverse durante la terapia non devono guidare o adoperare macchinari.



## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Se non altrimenti specificato, il seguente profilo di sicurezza di Yondelis si basa sulla valutazione nelle sperimentazioni cliniche eseguite su pazienti trattati con i regimi di trattamento raccomandati per entrambe le indicazioni.

Ci si attende che la maggior parte dei pazienti presenterà reazioni avverse di qualunque grado (il 91% in monoterapia ed il 99% in terapia associata) e meno di un terzo presenterà reazioni avverse gravi di grado 3 o 4 di severità (il 10% in monoterapia ed il 25% in terapia in associazione). Le reazioni avverse più comuni, considerando qualsiasi grado di severità, sono state neutropenia, nausea, vomito, aumento delle AST/ALT, anemia, affaticamento, trombocitopenia, anoressia e diarrea.

Reazioni avverse fatali si sono verificate nell'1,9% e nello 0,9% dei pazienti trattati rispettivamente con il regime in monoterapia e in associazione. Sono spesso state il risultato di una combinazione di eventi inclusi pancitopenia, neutropenia febbrile, alcune di loro con sepsi, coinvolgimento epatico, insufficienza renale o multiorganica e rhabdomiolisi.

### Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse riportate qui di seguito vengono classificate come molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\text{da } \geq 1/100, < 1/10$ ) e non comuni ( $\text{da } \geq 1/1.000, < 1/100$ ).

La tabella qui di seguito visualizza le reazioni avverse riportate in  $\geq 1\%$  dei pazienti trattati con il regime raccomandato per il sarcoma dei tessuti molli (1,5 mg/m<sup>2</sup> in un'infusione della durata di 24 ore, una volta ogni 3 settimane) in base alla classificazione standard per sistemi e organi MedDRA (MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities, Dizionario Medico per le attività Regolatorie). Per fornire le frequenze sono stati utilizzati sia le reazioni avverse sia i valori degli esami di laboratorio. All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse riportate in <math>\geq 1\%</math> dei pazienti con sarcoma dei tessuti molli negli studi clinici</b>
Infezioni e infestazioni	<b>Comune</b> Infezioni
Patologie del sistema emolinfopoietico	<b>Molto comune</b> Neutropenia* (Grado 3 = 26%, Grado 4 = 24%), trombocitopenia* (Grado 3 = 11%, Grado 4 = 2%), anemia* (Grado 3 = 10%, Grado 4 = 3%), leucopenia* <b>Comune</b> Neutropenia febbrile
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<b>Molto comune</b> Anoressia (Grado 3-4 < 1%) <b>Comune</b> Disidratazione, riduzione dell'appetito, ipokaliemia
Disturbi psichiatrici	<b>Comune</b> Insonnia
Patologie del sistema nervoso	<b>Molto comune</b> Cefalea <b>Comune</b> Neuropatia sensoriale periferica, disgeusia, capogiri, parestesia
Patologie vascolari	<b>Comune</b> Ipotensione, vampate <b>Non comune</b> Sindrome da aumentata permeabilità capillare

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse riportate in <math>\geq 1\%</math> dei pazienti con sarcoma dei tessuti molli negli studi clinici</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<b>Comune</b> Dispnea (Grado 3-4 = 2%), tosse
Patologie gastrointestinali	<b>Molto comune</b> Vomito (Grado 3-4 = 6,5%), nausea (Grado 3-4 = 6%), Stipsi (Grado 3-4 < 1%) <b>Comune</b> Diarrea (Grado 3-4 < 1%), stomatite (Grado 3-4 < 1%), dolore addominale, dispepsia, dolore addominale superiore
Patologie epatobiliari	<b>Molto comune</b> Iperbilirubinemia* (Grado 3 = 1%), Alanina amminotrasferasi aumentata* (Grado 3 = 38%, Grado 4 = 3%), Aspartato amminotrasferasi aumentata* (Grado 3 = 44%, Grado 4 = 7%), Fosfatasi alcalina ematica aumentata*, Gamma-glutamilttransferasi aumentata*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<b>Comune</b> Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<b>Comune</b> Mialgia, artralgia, dolore alla schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<b>Molto comune</b> Affaticamento (Grado 3-4 = 9%), astenia (Grado 3-4 = 1%) <b>Comune</b> Piressia, edema, edema periferico, reazione in sede di iniezione
Esami diagnostici	<b>Molto comune</b> Creatinfosfochinasi ematica aumentata* (Grado 3-4 = 4%), Creatinina ematica aumentata*, Albumina ematica diminuita* <b>Comune</b> Diminuzione del peso

\* Valori ricavati dai dati di laboratorio

La tabella seguente illustra le frequenze e la gravità degli effetti indesiderati considerati possibilmente correlati al medicinale oggetto di studio e riportati da  $\geq 5\%$  delle pazienti con cancro ovarico randomizzate per ricevere Yondelis 1,1 mg/m<sup>2</sup>/PLD 30 mg/m<sup>2</sup> nello studio registrativo ET743-OVA-301. Sono state considerate sia le reazioni avverse, sia i valori di laboratorio. All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

<b>Reazioni avverse segnalate in <math>\geq 5\%</math> dei pazienti nello studio clinico ET743-OVA-301</b>					
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Evento</b>	<b>Yondelis+PLD n=333</b>		
			<b>Ogni grado (%)</b>	<b>Grado 3 (%)</b>	<b>Grado 4 (%)</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia*	91,6	29,7	42,3
		Leucopenia*	94,9	44,7	17,7
		Anemia*	94,9	12,9	5,7
		Trombocitopenia*	63,7	12,3	10,8
	Comune	Neutropenia febbrile*	6,9	4,5	2,4

<b>Reazioni avverse segnalate in <math>\geq 5\%</math> dei pazienti nello studio clinico ET743-OVA-301</b>					
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Evento</b>	<b>Yondelis+PLD n=333</b>		
			<b>Ogni grado (%)</b>	<b>Grado 3 (%)</b>	<b>Grado 4 (%)</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Anoressia	28,8	2,1	
	Comune	Ipokaliemia	6,3	2,1	
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea	6,6	0,3	
		Disgeusia	5,4	0,3	
Patologie vascolari	Non comune	Sindrome da aumentata permeabilità capillare			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea	6,6	0,3	
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	70,9	8,7	
		Vomito	51,7	9,9	0,3
		Stipsi	20,4	0,9	
		Stomatite	19,2	0,9	
		Diarrea	17,1	2,1	
	Comune	Dolore addominale	9,3	0,6	
Patologie epatobiliari	Molto comune	Iperbilirubinemia*	(25,2)	(0,3)	
		Aumento dell'alanina aminotransferasi *	96,1	45,6	4,5
		Aumento dell'aspartato aminotransferasi *	89,5	12,0	1,8
		Fosfatasi alcalina ematica aumentata*	61,3	1,5	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Sindrome da eritrodismetria palmare-plantare	24	3,9	
		Alopecia	12		
	Comune	Rash	8,1		
		Iperpigmentazione cutanea	5,4		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	42,3	5,7	0,3
		Astenia	15,3	1,2	
		Infiammazione delle mucose	11,4	2,1	
		Piressia	10,2	0,9	
Esami diagnostici	Comune	Creatinfosfochinasi ematica aumentata*	22,0	0,9	0,9

\* Valori ricavati dai dati di laboratorio

Le seguenti reazioni sono state segnalate con una frequenza inferiore al 5% nel gruppo con somministrazione del farmaco in associazione, ma sono state riportate per la loro rilevanza clinica: infezione neutropenica (< 1%), sepsi neutropenica (< 1%), pancitopenia (1,8%), insufficienza del midollo osseo (1,5%), granulocitopenia (1,5%), disidratazione, insonnia, neuropatia sensoriale

periferica, sincope, disfunzione del ventricolo sinistro (< 1%), embolia polmonare (1,2%), edema polmonare (< 1%), tosse, epatotossicità (< 1%), aumento della gamma-glutamyl transferasi, aumento della bilirubina coniugata, dolore muscoloscheletrico, mialgia, aumento della creatinina ematica, edema/edema periferico, reazioni al sito di inserimento del catetere.

Nel gruppo trattato con Yondelis+PLD, i pazienti non di razza bianca (principalmente asiatici) hanno presentato un'incidenza maggiore di reazioni avverse di grado 3 o 4 (96% vs 87%), e di reazioni avverse gravi (44% vs 23% di ogni grado) rispetto ai soggetti di razza bianca. Le differenze sono state osservate principalmente per quanto riguarda la neutropenia (93% vs 66%), l'anemia (37% vs 14%) e la trombocitopenia (41% vs 19%). Tuttavia, l'incidenza di complicazioni cliniche associate a tossicità ematologica, quali gravi infezioni o emorragie, oppure quelle ad esito fatale o che hanno richiesto la sospensione del trattamento è stata simile in entrambi i sottogruppi.

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### *Reazioni avverse più frequenti*

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

##### Neutropenia:

La neutropenia rappresenta la più comune tossicità ematologica. Essa ha seguito uno schema prevedibile di rapida insorgenza e reversibilità, ed è stata raramente associata a febbre o infezione. Il livello minimo di neutropenia è stato osservato mediamente dopo 15 giorni e si è risolto entro una settimana. L'analisi per ciclo eseguita nei pazienti trattati secondo il regime in monoterapia ha mostrato che si è verificata una neutropenia di grado 3 e 4 rispettivamente in circa il 19% e l'8% dei cicli. In tale popolazione una neutropenia febbrile si è verificata nel 2% dei pazienti e in < 1% dei cicli.

##### Trombocitopenia:

Episodi di sanguinamento associati alla trombocitopenia si sono verificati in < 1% dei pazienti trattati secondo il regime in monoterapia. L'analisi per ciclo eseguita in questi pazienti ha dimostrato che si è verificata una trombocitopenia di grado 3 e 4 rispettivamente in circa il 3% e < 1% dei cicli.

##### Anemia:

Anemia si è verificata nel 93% e nel 94% dei pazienti trattati secondo il regime in monoterapia e in associazione rispettivamente. Le percentuali dei pazienti anemici al basale erano rispettivamente del 46% e del 35%. L'analisi per ciclo eseguita nei pazienti trattati secondo il regime in monoterapia ha dimostrato che un'anemia di grado 3 e 4 si è verificata rispettivamente in circa il 3% e l'1% dei cicli.

#### Patologie epatobiliari

##### Aumento di AST/ALT:

Il tempo medio per raggiungere i valori di picco è stato di 5 giorni sia per AST sia per ALT. La maggior parte dei valori è diminuita al grado 1 o si è risolta al giorno 14-15 (vedere paragrafo 4.4). L'analisi per ciclo eseguita nei pazienti trattati secondo il regime in monoterapia ha dimostrato che un innalzamento di grado 3 di AST e ALT si è verificato rispettivamente nel 12% e 20% dei cicli. L'innalzamento di grado 4 di AST e ALT si è verificato rispettivamente nell'1% e 2% dei cicli. La maggior parte degli innalzamenti delle transaminasi è migliorata al grado 1 o ai livelli pre-trattamento entro 15 giorni e meno del 2% dei cicli ha presentato tempi di recupero superiori a 25 giorni. Gli aumenti di ALT e AST non hanno seguito un modello cumulativo ma hanno mostrato una tendenza verso innalzamenti meno gravi nel tempo.

##### Iperbilirubinemia:

La bilirubina ha raggiunto il picco circa una settimana dopo l'insorgenza e si è risolta circa due settimane dopo questa.

Test di funzionalità epatica a indicazione di una tossicità grave (secondo il criterio di Hy) e manifestazioni cliniche di gravi lesioni epatiche sono state non comuni, con un'incidenza inferiore all'1% di segni e sintomi individuali tra cui itterizia, epatomegalia o dolore al fegato. Mortalità in presenza di lesioni epatiche si è verificata in meno dell'1% dei pazienti con entrambi i regimi.

#### *Altre reazioni avverse*

Innalzamenti della CPK e rabdomiolisi: Innalzamenti della CPK di qualsiasi grado sono stati osservati nel 23-26% dei pazienti con entrambi i regimi. Aumenti della CPK in associazione con rabdomiolisi sono stati riportati in meno dell'1% dei pazienti.

Alopecia: Alopecia è stata riportata in circa il 3% dei pazienti trattati con il regime in monoterapia e, di questi, la maggioranza è stata un'alopecia di grado 1.

Insufficienza epatica: sono stati segnalati rari casi di insufficienza epatica (compresi casi con esito fatale) in pazienti con gravi patologie sottostanti trattati con trabectedina, sia nelle sperimentazioni cliniche che in ambito post-marketing. Alcuni potenziali fattori di rischio che possono aver contribuito all'aumento di tossicità della trabectedina osservato in questi casi erano una gestione della dose non conforme alle linee guida raccomandate, la possibile interazione con CYP3A4 dovuta a molteplici substrati competitivi del CYP3A4 o a inibitori del CYP3A4 o una mancanza di profilassi con desametasone.

Reazioni allergiche: durante le sperimentazioni cliniche, è stata segnalata ipersensibilità nel 2% dei pazienti trattati con trabectedina in monoterapia o in combinazione con PLD, con gravità di grado 1 o 2 nella maggior parte dei casi.

Durante l'esperienza post-marketing sono state segnalate reazioni da ipersensibilità, che molto raramente hanno avuto esito fatale, associate alla somministrazione di trabectedina in monoterapia o in combinazione con PLD (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Stravaso e necrosi tissutale: durante la sorveglianza post-marketing sono stati segnalati alcuni casi di stravaso di trabectedina con conseguente necrosi tissutale che ha richiesto l'asportazione di tessuto necrotico (vedere paragrafo 4.4).

Shock settico: negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, in pazienti trattati con monoterapia o terapia combinata, sono stati riportati non comunemente casi di shock settico, alcuni dei quali con esito fatale.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Agenzia Italiana del Farmaco  
Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Esistono dati limitati sugli effetti del sovradosaggio della trabectedina. Le principali tossicità precoci sono quella a carico dell'apparato gastrointestinale, la soppressione del midollo osseo e la tossicità epatica. Attualmente non esiste un antidoto specifico disponibile per la trabectedina. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere strettamente monitorati e deve essere istituita una terapia sintomatica di supporto in caso di necessità.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antineoplastico, codice ATC: L01CX01.

#### Meccanismo d'azione

La trabectedina si lega al solco minore dell'acido desossiribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) piegando l'elica verso il solco maggiore. Questo legame al DNA innesca una cascata di eventi che influenzano numerosi fattori di trascrizione, proteine che si legano al DNA e meccanismi di riparazione del DNA, che portano alla perturbazione del ciclo della cellula.

#### Effetti farmacodinamici

La trabectedina ha mostrato attività antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contro una serie di linee cellulari tumorali umane e di tumori sperimentali, inclusi tumori maligni quali sarcoma, carcinoma mammario, polmonare non a piccole cellule, ovarico e melanoma.

#### Esame diagnostico elettrocardiogramma (ECG, *Electrocardiogram*)

In studi placebo controllati su QT/QTc, la trabectedina non ha prolungato l'intervallo QTc nei pazienti con neoplasie solide avanzate.

#### Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza della trabectedina nel sarcoma dei tessuti molli si basano su uno studio randomizzato in pazienti con lipo o leiomiomasarcoma localmente avanzato o metastatico, la cui patologia è progredita o recidivata dopo trattamento con almeno antracicline e ifosfamide. In questa sperimentazione la trabectedina è stata somministrata a 1,5 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 24 ore ogni 3 settimane o a 0,58 mg/m<sup>2</sup> una volta alla settimana in infusione endovenosa di 3 ore per 3 settimane di un ciclo di 4 settimane. L'analisi finale specificata nel protocollo del tempo alla progressione (TTP, *Time To Progression*) ha mostrato una riduzione del 26,6% nel rischio relativo di progressione per i pazienti trattati nel gruppo 24-h q3wk [Rapporto di rischio (HR) = 0,734, intervallo di confidenza (IC): 0,554-0,974]. I valori mediani di TTP erano di 3,7 mesi (IC: 2,1-5,4 m) nel gruppo 24-h q3wk e 2,3 mesi (IC: 2,0-3,5 m) nel gruppo 3-h qwk (p=0,0302). Non sono state rilevate differenze significative nel tasso di sopravvivenza globale (OS, *Overall Survival*). L'OS mediana con il regime 24-h q3wk è stato di 13,9 mesi (IC: 12,5-18,6) e il 60,2% dei pazienti era vivo a 1 anno (IC: 52,0-68,5%).

Ulteriori dati sull'efficacia sono disponibili da 3 studi di fase II a braccio singolo con popolazioni simili trattate con il medesimo regime. Questi studi hanno valutato un totale di 100 pazienti con lipo e leiomiomasarcoma e 83 pazienti con altri tipi di sarcoma.

I risultati di un programma di accesso allargato per i pazienti affetti da STS (studio ET743-SAR-3002) mostrano che, nei 903 soggetti per cui è stata valutata l'OS, il tempo di sopravvivenza mediano è stato di 11,9 mesi (IC al 95%: 11,2-13,8). La sopravvivenza mediana per tipo istologico di tumore è stata 16,2 mesi (IC al 95%: 14,1-19,5) per i soggetti con leiomiomasarcomi e liposarcomi e 8,4 mesi (IC al 95%: 7,1-10,7) per i soggetti con altri tipi di sarcoma. La sopravvivenza mediana per i soggetti con liposarcoma è stata 18,1 mesi (IC al 95%: 15,0-26,4) e per i soggetti con leiomiomasarcoma 16,2 mesi (IC al 95%: 11,7-24,3).

Sono disponibili ulteriori dati di efficacia di uno studio randomizzato, con controllo attivo, di fase III di trabectedina vs. dacarbazina (studio ET743-SAR-3007), in pazienti trattati per liposarcoma o leiomiomasarcoma non resecabili o metastatici, precedentemente trattati con almeno un regime comprendente antracicline e ifosfamide o con un regime comprendente antracicline e un regime chemioterapico citotossico aggiuntivo. I pazienti del braccio trabectedina dovevano essere trattati con

una iniezione endovenosa di desametasone 20 mg prima di ogni infusione di trabectedina. Complessivamente, 384 pazienti sono stati randomizzati al gruppo trabectedina [1,5 mg/m<sup>2</sup> una volta ogni 3 settimane (q3wk 24-h)] e 193 pazienti al gruppo dacarbazina (1 g/m<sup>2</sup> una volta ogni 3 settimane). L'età mediana dei pazienti era 56 anni (intervallo 17 - 81), il 30% era di sesso maschile, il 77% caucasici, il 12% afro-americani e il 4% asiatici. I pazienti dei bracci trabectedina e dacarbazina sono stati trattati con una mediana di 4 e 2 cicli rispettivamente. L'endpoint primario di efficacia dello studio era la OS, che ha incluso 381 decessi (66% di tutti i pazienti randomizzati): 258 (67,2%) decessi nel gruppo trabectedina e 123 (63,7%) decessi in quello dacarbazina (HR 0,927 [95% IC: 0,748, 1,150; *p*=0,4920]). L'analisi finale non ha evidenziato differenze significative, con un una mediana di follow-up della sopravvivenza 21,2 mesi, risultante in una mediana di 13,7 mesi (95% IC: 12,2, 16,0) nel braccio trabectedina e 13,1 mesi [95% IC: 9,1, 16,2] nel braccio dacarbazina. Gli endpoint secondari principali sono riassunti nella tabella qui sotto:

### Risultati di efficacia dello studio ET743-SAR-3007

Endpoint / popolazione dello studio	Trabectedina	Dacarbazina	Hazard Ratio / Odds Ratio	<i>p</i> -value
<b>Endpoint primario</b>	<b>n=384</b>	<b>n=193</b>		
<b>Sopravvivenza globale, n (%)</b>	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
<b>Endpoint secondari</b>	<b>n=345</b>	<b>n=173</b>		
<b>PFS (mesi; 95% CI)</b>	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
<b>ORR, n (%); Odds ratio (95% IC)</b>	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
<b>DOR (mesi; 95% IC)</b>	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
<b>CBR, n (%); Odds ratio (95% IC)</b>	34,2%	18,5%	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

Uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico, di fase II [JapicCTI-121850], condotto su pazienti giapponesi con sarcoma associato a traslocazione (TRS), di cui le forme più comuni erano liposarcoma mixoide a cellule rotonde (n=24), sarcoma sinoviale (n=18), condrosarcoma mesenchimale (n=6), sarcoma di Ewing extrascheletrico/PNET, sarcoma alveolare delle parti molli, rhabdomyosarcoma alveolare e sarcoma a cellule chiare (n=5 ognuno), ha reso disponibili ulteriori dati sull'efficacia. Lo studio ha valutato l'efficacia della trabectedina vs. migliore terapia di supporto (BSC) come terapia di seconda linea o successiva in pazienti con TRS avanzato, non rispondenti o intolleranti a un regime chemioterapico standard. I pazienti sono stati trattati con trabectedina ad una dose di 1.2 mg/m<sup>2</sup>, che era quella raccomandata per i pazienti giapponesi [1.2 mg/m<sup>2</sup> una volta ogni 3 settimane (q3wk 24-h)]. In questo studio sono stati arruolati complessivamente 76 pazienti giapponesi, fra cui 73 sono stati inclusi nell'analisi finale. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), che ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo a favore della trabectedina rispetto alla migliore terapia di supporto [HR=0,07; 95% IC: 0,03-0,16; *p*<0,0001], con PFS mediana di 5,6 mesi [IC 95%: 4,1-7,5] nel gruppo trabectedina e di 0,9 mesi nel gruppo BSC [IC 95%: 0,7-1,0]. Gli endpoint secondari includevano la risposta obiettiva analizzata adottando i criteri RECIST e Choi. Adottando i criteri RECIST, il tasso di risposta globale (ORR) nei pazienti trattati con trabectedina era pari a 3 (8,1%; IC 95%: 1,7-21,9%) e 0 (0%, IC 95%: 0,0-9,7%) fra i pazienti trattati con la migliore terapia di supporto, mentre la CBR era pari a 24 (64,9%, 95% IC: 47,5-79,9%) versus 0 (0%, IC 95%: 0,0-9,7%), rispettivamente. Adottando i criteri Choi, il tasso di risposta globale (ORR) nei pazienti trattati con trabectedina era pari a 4 (10,8%; IC 95%: 3,0-25,4%) versus 0 (0%, IC 95%: 0,0-9,7%) nei pazienti trattati con la migliore terapia di supporto, mentre la CBR era pari a 7 (18,9%, 95% IC: 8,0-35,2%) versus 0 (0%, IC 95%: 0,0-9,7%), rispettivamente.

L'efficacia dell'associazione Yondelis/PLD nel cancro ovarico recidivante si basa sull'ET743-OVA-301, uno studio randomizzato, di fase III, svolto su 672 pazienti trattate con trabectedina (1,1 mg/m<sup>2</sup>) e PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) ogni 3 settimane oppure con PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) ogni 4 settimane. L'analisi primaria della sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata condotta su 645 pazienti con malattia misurabile ed è stata valutata mediante una revisione radiologica indipendente. Il trattamento con l'associazione dei medicinali si è tradotto in una diminuzione del rischio di progressione della malattia del 21% rispetto al trattamento con solo PLD (HR=0,79, IC: 0,65-0,96, p=0,0190). Analisi secondarie della PFS e del tasso di risposta sono risultate anch'esse superiori nel gruppo trattato con l'associazione. I risultati delle analisi principali di efficacia sono riportati nella tabella seguente:

#### Analisi d'efficacia derivate dallo studio ET743-OVA-301

	Yondelis+PLD	PLD	Hazard/Odds ratio	p-value
<b>Sopravvivenza senza Progressione (PFS)</b>				
<b>Revisione radiologica indipendente, malattia valutabile *</b>	<b>n=328</b>	<b>n=317</b>		
Mediana PFS (95% IC) (mesi)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 <sup>a</sup>
Valore PFS a 12 mesi (95% IC) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
<b>Revisione oncologica indipendente, tutte le pazienti randomizzate</b>	<b>n=336</b>	<b>n=335</b>		
Mediana PFS (95% IC) (mesi)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 <sup>a</sup>
<b>Sopravvivenza globale (OS) (Analisi finale - n=522 eventi)</b>				
<b>Tutte le pazienti randomizzate</b>	<b>n=337</b>	<b>n=335</b>		
Mediana OS (95% IC) (mesi)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 <sup>a</sup>
<b>Sopravvivenza globale nella popolazione platino-sensibile (Analisi finale n=316 eventi)</b>				
	<b>n=218</b>	<b>n=212</b>		
Mediana OS (95% IC) (mesi)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 <sup>a</sup>
<b>Tasso di risposta complessivo (ORR, Overall Response Rate)</b>				
<b>Revisione radiologica indipendente, tutte le pazienti randomizzate</b>	<b>n=337</b>	<b>n=335</b>		
ORR (95% IC) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 <sup>b</sup>

\* Analisi primaria d'efficacia

<sup>a</sup> Log rank test

<sup>b</sup> Test di Fisher

Dalla revisione oncologica indipendente è emerso che i pazienti con un intervallo libero da platino (Platinum-free interval - PFI) < 6 mesi (35% nel gruppo Yondelis+PLD e 37% nel gruppo PLD) presentavano dei tassi di PFS simili nei due gruppi, con un valore mediano di 3,7 mesi (HR=0,89, IC: 0,67-1,20). Nelle pazienti con un PFI ≥ 6 mesi (65% nel gruppo Yondelis+PLD e 63% nel gruppo PLD), la mediana della PFS è stata di 9,7 mesi nel gruppo Yondelis+PLD contro 7,2 mesi nel gruppo PLD in monoterapia (HR=0,66, IC: 0,52-0,85).

Nell'analisi finale, l'effetto dell'associazione Yondelis+PLD vs PLD da solo sulla sopravvivenza globale è stato più pronunciato nelle pazienti con un PFI ≥ 6 mesi (popolazione platino-sensibile: 27,0 vs 24,1 mesi, HR=0,83, IC: 0,67-1,04) rispetto a quelle con un PFI < 6 mesi (popolazione platino-resistente: 14,2 vs 12,4 mesi, HR=0,92, IC: 0,70-1,21).

L'effetto positivo nell'OS con Yondelis in associazione al PLD non è dovuto alle terapie successive, che sono state ben bilanciate nei due bracci di trattamento.



Nelle analisi multivariate che comprendevano il PFI, l'effetto del trattamento relativo alla sopravvivenza complessiva è risultato statisticamente significativo a favore dell'associazione Yondelis+PLD rispetto al PLD da solo (tutte le pazienti selezionate:  $p=0,0285$ ; popolazione platino-sensibile:  $p=0,0319$ ).

Non sono disponibili dati relativi al confronto tra l'associazione Yondelis+PLD ed un regime a base di platino in pazienti platino-sensibili.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda la valutazione complessiva della qualità della vita.

### *Popolazione pediatrica*

Nello studio di fase I-II SAR-2005, sono stati arruolati in totale 50 pazienti pediatrici affetti da rhabdomyosarcoma, sarcoma di Ewing o sarcoma dei tessuti molli "non rhabdomyosarcoma" (NRSTS, non rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma). Otto pazienti sono stati trattati con una dose di 1,3 mg/m<sup>2</sup> e 42 con 1,5 mg/m<sup>2</sup>. Ogni 21 giorni è stata somministrata trabectedina sotto forma di infusione endovenosa della durata di 24 ore. In 40 pazienti è stato possibile effettuare una valutazione completa della risposta. È stata osservata una risposta parziale (RP) confermata a livello centrale. RR globale: 2,5%; IC al 95%: 0,1% - 13,2%. La RP era relativa a un paziente con rhabdomyosarcoma alveolare. La durata della risposta è stata di 6,5 mesi. Per il sarcoma di Ewing e il NRSTS non è stata osservata alcuna risposta (RR: 0%; IC al 95%: 0% - 30,9%). In tre pazienti la malattia si è stabilizzata (uno con rhabdomyosarcoma dopo 15 cicli, uno con sarcoma a cellule fusiformi dopo 2 cicli e uno con sarcoma di Ewing dopo 4 cicli).

Tra le reazioni avverse sono comparsi aumento reversibile degli enzimi epatici ed eventi ematologici; sono state anche segnalate febbre, infezione, disidratazione e trombosi/embolia.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Distribuzione

L'esposizione sistemica dopo somministrazione endovenosa con velocità d'infusione costante è proporzionale alla dose, a dosi fino a 1,8 mg/m<sup>2</sup> inclusa. Il profilo farmacocinetico della trabectedina è coerente con un modello a compartimenti multipli.

A seguito della somministrazione endovenosa, la trabectedina presenta un volume di distribuzione apparente alto, coerente con un esteso legame alle proteine tissutali e plasmatiche (il 94 - 98% della trabectedina nel plasma è legato alle proteine). Il volume di distribuzione allo steady state della trabectedina nei soggetti umani supera i 5.000 L.

### Biotrasformazione

Il citocromo P450 3A4 è il principale isoenzima del citocromo P450 responsabile del metabolismo ossidativo della trabectedina a concentrazioni clinicamente rilevanti. Altri enzimi P450 possono contribuire al metabolismo. La trabectedina non induce o inibisce i principali enzimi del citocromo P450.

### Eliminazione

L'eliminazione renale della trabectedina non modificata nell'uomo è bassa (meno dell'1%). L'emivita terminale è lunga (valore della popolazione della fase di eliminazione terminale: 180 ore). Dopo una dose di trabectedina radiomarcata somministrata a pazienti con cancro, il recupero medio (DS) della radioattività totale fecale è del 58% (17%), mentre il recupero medio (DS) urinario è del 5,8% (1,73%). In base alla stima della popolazione per la clearance plasmatica della trabectedina (30,9 l/h) e il rapporto sangue/plasma (0,89), la clearance della trabectedina nel sangue intero è di

circa 35 L/h. Questo valore rappresenta circa una metà dell'indice del flusso ematico epatico umano. Pertanto il rapporto di estrazione della trabectedina può essere considerato moderato. La variabilità inter-paziente della stima della popolazione per la clearance plasmatica della trabectedina è stata del 49% e la variabilità intra-paziente del 28%.

Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che, quando somministrata in associazione con PLD, la clearance plasmatica della trabectedina è risultata diminuita del 31%; la farmacocinetica plasmatica di PLD non è influenzata dalla co-somministrazione della trabectedina.

#### Popolazioni speciali

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che la clearance plasmatica della trabectedina non è influenzata dall'età (intervallo 19-83 anni), dal sesso, dal peso corporeo (intervallo 36-148 kg) o dall'area della superficie corporea (intervallo: 0,9-2,8 m<sup>2</sup>). Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che le concentrazioni plasmatiche di trabectedina osservate nella popolazione giapponese ad una dose di 1,2 mg/m<sup>2</sup> erano equivalenti a quelle ottenute nella popolazione occidentale non giapponese con somministrazione di 1,5 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Compromissione renale*

Non è presente un'influenza rilevante della funzione renale misurata dalla clearance della creatinina sulle farmacocinetiche della trabectedina all'interno del range di valori ( $\geq 30,3$  ml/min) presente nei pazienti inclusi negli studi clinici. Non sono presenti dati disponibili nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30,3 ml/min. Il basso recupero ( $< 9\%$  in tutti i pazienti studiati) della radioattività totale nelle urine dopo una singola dose di trabectedina marcata <sup>14</sup>C indica che la compromissione renale ha scarsa influenza sull'eliminazione della trabectedina o dei suoi metaboliti.

#### *Compromissione epatica*

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica della trabectedina è stato valutato in 15 pazienti oncologici con dosaggi da 0,58 a 1,3 mg/m<sup>2</sup>, somministrati mediante infusione con durata di 3 ore. La media geometrica della dose normalizzata di esposizione alla trabectedina (AUC) era aumentata del 97% (90% IC: 20%, 222%) in 6 pazienti con compromissione epatica moderata (livelli sierici della bilirubina aumentati da 1,5 a 3 x ULN e aumento delle aminotransferasi (AST o ALT)  $< 8$  x ULN) dopo somministrazione di una singola dose di trabectedina di 0,58 mg/m<sup>2</sup> (n=3) o 0,9 mg/m<sup>2</sup> (n=3) rispetto a 9 pazienti con funzionalità epatica normale dopo somministrazione di una singola dose di trabectedina di 1,3 mg/m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici indicano che la trabectedina presenta un effetto limitato sul sistema cardiovascolare, respiratorio e nervoso centrale a esposizioni al di sotto del range clinico terapeutico, in termini di AUC.

Gli effetti della trabectedina sulla funzione cardiovascolare e respiratoria sono stati studiati *in vivo* (su macachi *Cynomolgus* anestetizzati). È stato selezionato un programma di infusione di 1 ora per raggiungere i livelli plasmatici massimi (valori C<sub>max</sub>) nel range di quelli osservati nella clinica. I livelli di trabectedina plasmatica ottenuti sono stati di  $10,6 \pm 5,4$  (C<sub>max</sub>), maggiori di quelli raggiunti nei pazienti dopo infusione di 1.500 µg/m<sup>2</sup> per 24 ore (C<sub>max</sub> di  $1,8 \pm 1,1$  ng/ml) e simili a quelli raggiunti dopo somministrazione della stessa dose con infusione di 3 ore (C<sub>max</sub> di  $10,8 \pm 3,7$  ng/ml).

Mielosoppressione ed epatotossicità sono state identificate come la fonte primaria di tossicità per la trabectedina. I riscontri osservati hanno incluso una tossicità ematopoietica (grave leucopenia, anemia e deplezione linfoide e del midollo osseo) come pure aumenti nei test di funzionalità epatica, degenerazione epatocellulare, necrosi epiteliale intestinale e gravi reazioni locali nel sito di iniezione. Riscontri di tossicità renale sono stati rilevati in studi di tossicità multi-ciclo condotti nelle scimmie. Questi riscontri sono stati secondari a una grave reazione locale nel sito di somministrazione e pertanto attribuibili in maniera incerta alla trabectedina; tuttavia, si deve prestare particolare attenzione

nell'interpretazione di questi riscontri renali e non può essere esclusa una tossicità correlata al trattamento.

La trabectedina risulta genotossica sia *in vitro* sia *in vivo*. Non sono stati effettuati studi sulla carcinogenicità a lungo termine.

Non sono stati eseguiti studi sulla fertilità con la trabectedina, ma modifiche istopatologiche limitate sono state osservate nelle gonadi negli studi sulla tossicità a dose ripetuta. Considerando la natura del composto (citotossico e mutagenico), è probabile un'influenza sulla capacità riproduttiva.

Il trasferimento placentare della trabectedina e l'esposizione fetale alla trabectedina sono stati osservati in uno studio condotto su femmine di ratto gravide che hanno ricevuto una singola dose di <sup>14</sup>C-trabectedina per via endovenosa a un dosaggio di 0,061 mg/kg. La concentrazione massima di radioattività nel tessuto fetale era simile a quella presente nel plasma o sangue materno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio

Potassio diidrogeno fosfato

Acido fosforico (per l'aggiustamento del pH)

Potassio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Yondelis non deve essere miscelato o diluito con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcini non aperti

60 mesi.

#### Dopo ricostituzione

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica per 30 ore fino a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere diluita e utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi di stoccaggio in uso e le condizioni prima dell'uso del prodotto ricostituito sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero essere più lunghi di 24 ore a 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e convalidate.

#### Dopo diluizione

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica per 30 ore fino a 25°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### **Yondelis 0,25 mg**

Flaconcino di vetro trasparente di Tipo I con un tappo in gomma di butile ricoperto da un sigillo a strappo in alluminio contenente 0,25 mg di trabectedina.

Ogni scatola contiene un solo flaconcino.

### **Yondelis 1 mg**

Flaconcino di vetro trasparente di Tipo I con un tappo in gomma di butile ricoperto da un sigillo a strappo in alluminio contenente 1 mg di trabectedina.

Ogni scatola contiene un solo flaconcino.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Preparazione per l'infusione endovenosa

Prima dell'infusione endovenosa, Yondelis deve essere ricostituito e quindi diluito. Devono essere utilizzate tecniche asettiche appropriate per preparare la soluzione per infusione (vedere le istruzioni per la ricostituzione e la diluizione).

Se utilizzato in associazione con PLD, lavare accuratamente la linea di somministrazione intra-venosa con soluzione glucosata per infusione 50 mg/ml (5%) dopo la somministrazione della PLD e prima di somministrare Yondelis. L'uso di un diluente diverso da una soluzione glucosata per infusione 50 mg/ml (5%) per il lavaggio della linea può provocare la precipitazione della PLD (per istruzioni specifiche sulla manipolazione, vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto [RCP] della PLD).

### *Istruzioni per la ricostituzione*

#### **Yondelis 0,25 mg**

Ogni flaconcino contenente 0,25 mg di trabectedina viene ricostituito con 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili. La soluzione ottenuta ha una concentrazione di 0,05 mg/ml ed è esclusivamente monouso.

Utilizzare una siringa per iniettare 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flaconcino. Il flaconcino deve essere agitato fino a dissoluzione completa. La soluzione ricostituita è limpida e incolore o leggermente giallastra, essenzialmente priva di particelle visibili.

Questa soluzione ricostituita contiene 0,05 mg/ml di trabectedina. Richiede un'ulteriore diluizione ed è esclusivamente monouso.

#### **Yondelis 1 mg**

Ogni flaconcino contenente 1 mg di trabectedina viene ricostituito con 20 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili. La soluzione ottenuta ha una concentrazione di 0,05 mg/ml ed è esclusivamente monouso.

Utilizzare una siringa per iniettare 20 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flaconcino. Il flaconcino deve essere agitato fino a dissoluzione completa. La soluzione ricostituita è limpida e incolore o leggermente giallastra, essenzialmente priva di particelle visibili.

Questa soluzione ricostituita contiene 0,05 mg/ml di trabectedina. Richiede un'ulteriore diluizione ed è esclusivamente monouso.

#### *Istruzioni per la diluizione*

Diluire la soluzione ricostituita con soluzione fisiologica 9 mg/ml (0,9%) o soluzione glucosata 50 mg/ml (5%) per infusione. Calcolare il volume necessario come segue:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{dose individuale (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Area di superficie corporea (*Body Surface Area*)

Se la somministrazione deve essere eseguita attraverso una linea venosa centrale, la corretta quantità di soluzione ricostituita deve essere aspirata dal flaconcino e aggiunta in una sacca per infusione contenente  $\geq 50$  ml di diluente (soluzione fisiologica 9 mg/ml (0,9%) o soluzione glucosata 50 mg/ml (5%) per infusione), con una concentrazione di trabectedina nella soluzione per infusione  $\leq 0,030$  mg/ml.

Se l'accesso venoso centrale non è fattibile e deve essere utilizzata una linea venosa periferica, la soluzione ricostituita deve essere aggiunta a una sacca per infusione contenente  $\geq 1.000$  ml di diluente (soluzione fisiologica 9 mg/ml (0,9%) o soluzione glucosata 50 mg/ml (5%) per infusione).

Le soluzioni parenterali devono essere ispezionate visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle. Una volta preparata l'infusione, somministrarla immediatamente.

#### Istruzioni per la manipolazione e lo smaltimento

Yondelis è un medicinale antitumorale citotossico e, come con gli altri composti potenzialmente tossici, è necessario prestare particolare attenzione durante la manipolazione. Seguire le procedure per la corretta manipolazione e smaltimento dei prodotti medicinali citotossici. Il personale deve essere addestrato alle corrette tecniche di ricostituzione e diluizione del medicinale e deve indossare abiti protettivi inclusa maschera, guanti e occhiali durante la ricostituzione e la diluizione. Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalla gestione di questo prodotto medicinale.

Il contatto accidentale con la pelle, gli occhi o le membrane mucose deve essere trattato immediatamente con abbondante quantità di acqua.

Non è stata osservata alcuna incompatibilità di Yondelis con i flaconcini di vetro tipo I, con le sacche e le tubazioni in polivinilcloruro (PVC) e polietilene (PE), con i serbatoi in polisoprene e con i sistemi di accesso vascolare impiantabili in titanio.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per i prodotti medicinali citotossici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Yondelis 0,25 mg**

EU/1/07/417/001

**Yondelis 1 mg**

EU/1/07/417/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 settembre 2007

Data del rinnovo più recente: 03 agosto 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

10/2017

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitava (vedi Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2.

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Scatola** – Flaconcino da 0,25 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Yondelis 0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Trabectedina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 0,25 mg di trabectedina.  
1 ml di soluzione ricostituita contiene 0,05 mg di trabectedina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene inoltre: saccarosio, potassio diidrogeno fosfato, acido fosforico e potassio idrossido.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino da 0,25 mg di trabectedina

**5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e ulteriore diluizione.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**Citotossico: maneggiare con cautela.**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione del medicinale, vedere il foglio illustrativo.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire ogni prodotto non utilizzato o rifiuto derivato da questo in conformità ai requisiti di legge locali.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/417/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**Etichetta flaoncino** – Flaoncino da 0,25 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Yondelis 0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Trabectedina  
Uso endovenoso

**2. METODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,25 mg trabectedina

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Scatola** – Flaconcino da 1 mg

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Yondelis 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Trabectedina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 1 mg di trabectedina.  
1 ml di soluzione ricostituita contiene 0,05 mg di trabectedina.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene inoltre: saccarosio, potassio diidrogeno fosfato, acido fosforico e potassio idrossido.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino da 1 mg di trabectedina

### **5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e ulteriore diluizione.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**Citotossico: maneggiare con cautela.**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione del medicinale, vedere il foglio illustrativo.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire ogni prodotto non utilizzato o rifiuto derivato da questo in conformità ai requisiti di legge locali.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/417/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**Etichetta flaoncino** – Flaoncino da 1 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Yondelis 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Trabectedina  
Uso endovenoso

**2. METODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mg trabectedina

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Yondelis 0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.**

**Yondelis 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.**

(Trabectedina)

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Yondelis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Yondelis
3. Come usare Yondelis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yondelis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Yondelis e a cosa serve**

Yondelis contiene il principio attivo trabectedina. Yondelis è un medicinale antitumorale che impedisce la moltiplicazione delle cellule tumorali.

Yondelis viene utilizzato per il trattamento dei pazienti che presentano un sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata, che non hanno tratto benefici dall'uso di altri medicinali o che non possono riceverli. Il sarcoma dei tessuti molli è una patologia maligna che nasce in un punto qualsiasi dei tessuti molli, come in muscoli, grasso o altri tessuti (ad esempio cartilagini o vasi).

Yondelis associato alla doxorubicina pegilata liposomiale (PLD: un altro medicinale antitumorale) viene utilizzato per il trattamento di pazienti che presentano una recidiva (ricomparsa) di cancro ovarico dopo somministrazione di almeno una terapia precedente e che non sono resistenti ai medicinali antitumorali contenenti composti di platino.

### **2. Cosa deve sapere prima di usare Yondelis**

#### **Non usi Yondelis:**

- se è allergico alla trabectedina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una grave infezione.
- se sta allattando al seno.
- se ha in programma la vaccinazione per la febbre gialla.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di usare Yondelis.

Yondelis, da solo o associato alla PLD, non deve essere utilizzato in caso di gravi lesioni al fegato, renali o cardiache. Contatti il medico nel caso sia presente o si sospetti un qualsiasi problema al fegato, renale o cardiaco prima di cominciare il trattamento con Yondelis.

Contatti immediatamente il medico in presenza di una delle seguenti condizioni:

- Se ha febbre, dal momento che Yondelis può provocare effetti indesiderati che interessano anche il sangue e il fegato
- Se ha malessere generale, vomito o incapacità a bere liquidi con minore produzione di urine nonostante la somministrazione di medicinali anti-nausea.
- Se ha gravi dolori muscolari o debolezza che potrebbero essere segno di danno ai muscoli (rabdomiolisi: vedere paragrafo 4).
- Se nota la fuoriuscita della soluzione di Yondelis dalla vena durante l'infusione del medicinale. Questo può causare un danno e la distruzione delle cellule dei tessuti intorno al sito di iniezione (necrosi tissutale, vedere anche paragrafo 4) che potrebbe richiedere un intervento chirurgico per la rimozione del tessuto danneggiato.
- In caso di reazione allergica (ipersensibilità). In una circostanza del genere potrebbe manifestare uno o più dei seguenti segni: febbre, difficoltà respiratorie, arrossamento della pelle, vampate o eruzione sulla pelle, sensazione di malessere (nausea) o stato di malessere (vomito; vedere paragrafo 4).
- Se dovesse notare un gonfiore parziale o generalizzato (edema) con possibile stordimento, vertigini o sete (bassa pressione sanguigna). Potrebbe trattarsi di un segno di una condizione (sindrome da aumentata permeabilità capillare) che può causare un accumulo eccessivo di liquidi nei tessuti e richiede una valutazione urgente da parte del suo medico.

### **Bambini e adolescenti**

Yondelis non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 18 anni con sarcomi pediatrici.

### **Altri medicinali e Yondelis**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non deve utilizzare Yondelis se dovrà ricevere il vaccino per la febbre gialla e non si raccomanda di utilizzare Yondelis se dovrà ricevere un vaccino contenente particelle virali vive. L'effetto dei medicinali contenenti fenitoina (per l'epilessia) potrebbe diminuire se somministrati insieme a Yondelis e per questo l'associazione non è raccomandata.

Se si utilizza uno qualsiasi dei seguenti medicinali durante il trattamento con Yondelis, è necessario uno stretto monitoraggio in quanto gli effetti di Yondelis potrebbero risultare:

- diminuiti (alcuni esempi sono medicinali contenenti rifampicina (per infezioni batteriche), fenobarbitale (per epilessia) o iperico (*Hypericum perforatum* o Erba di San Giovanni, un medicinale di erboristeria per la depressione)) o
- aumentati (alcuni esempi sono medicinali contenenti ketoconazolo o fluconazolo (per infezioni fungine), ritonavir (per infezioni da virus dell'immunodeficienza umana, *human immunodeficiency virus*, HIV), claritromicina (per infezioni batteriche), aprepitant (per prevenire la nausea ed il vomito), ciclosporina (inibisce il sistema difensivo del corpo) o verapamil (per pressione arteriosa elevata e condizioni cardiache)).

Quindi l'impiego di uno qualsiasi di questi medicinali con Yondelis deve essere evitato, se possibile.

Se le è stato prescritto Yondelis o l'associazione Yondelis+PLD insieme ad un medicinale che può provocare danni al fegato o ai muscoli (rabdomiolisi), potrebbe essere necessario un monitoraggio stretto, in quanto potrebbe verificarsi un maggiore rischio di danni epatici o muscolari. Medicinali

contenenti statine (per abbassare i livelli di colesterolo e prevenire le patologie cardiovascolari) sono un esempio di medicinale in grado di provocare lesioni muscolari.

### **Yondelis con alcol**

Evitare il consumo di alcol durante il trattamento con Yondelis in quanto questo potrebbe danneggiare il fegato.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

#### Gravidanza

Yondelis non deve essere usato in gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Le donne in età fertile devono utilizzare procedure di contraccezione efficaci durante la somministrazione di Yondelis e nei 3 mesi successivi al trattamento.

In caso di gravidanza, informi immediatamente il medico e una consulenza genetica è raccomandata perché Yondelis può provocare danni genetici.

#### Allattamento

Yondelis non deve essere somministrato alle pazienti in allattamento al seno. Pertanto, lei deve sospendere l'allattamento prima di iniziare il trattamento e non riprenderlo fino a quando il medico non abbia confermato la totale assenza di rischio.

#### Fertilità

Gli uomini in età fertile devono attuare procedure di contraccezione efficaci durante il trattamento con Yondelis e nei 5 mesi successivi al trattamento.

Per i pazienti si consiglia di valutare un'eventuale conservazione di ovuli e sperma prima del trattamento a causa del rischio di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con Yondelis.

Una consulenza genetica è inoltre raccomandata per tutti i pazienti che desiderano avere un bambino dopo la terapia.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Durante il trattamento con Yondelis è possibile avvertire stanchezza e perdita delle forze. Non guidi o usi alcuno strumento o macchinario in presenza di tali effetti indesiderati.

### **Yondelis contiene potassio**

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per flaconcino, e pertanto può essere considerato come essenzialmente "privo di potassio".

## **3. Come usare Yondelis**

Yondelis viene somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso della chemioterapia. Il suo utilizzo va limitato agli oncologi qualificati o ad altri professionisti del settore sanitario specializzati nella somministrazione di medicinali citotossici.

Per il trattamento del sarcoma dei tessuti molli la dose abituale è di 1,5 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea. Durante il periodo di trattamento, il medico la monitorerà con attenzione e deciderà la dose di

Yondelis più appropriata da somministrarle. La dose raccomandata per i pazienti giapponesi è più bassa di quella abituale usata in tutte le altre razze e corrisponde a 1,2 mg/m<sup>2</sup> di area di superficie corporea.

Per il trattamento del cancro ovarico, la dose abituale è di 1,1 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea dopo somministrazione di PLD in misura di 30 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea.

Prima della somministrazione di Yondelis, esso viene ricostituito e diluito per infusione per uso endovenoso. Tutte le volte che le viene somministrato Yondelis per il trattamento del sarcoma dei tessuti molli, occorreranno circa 24 ore per completare il passaggio della soluzione nella circolazione sanguigna. Occorreranno 3 ore per il trattamento del cancro ovarico.

Onde evitare una eventuale irritazione nel sito di iniezione si raccomanda di somministrare Yondelis attraverso una linea venosa centrale.

Le verranno somministrati alcuni medicinali, prima del trattamento con Yondelis e all'occorrenza, allo scopo di proteggere il fegato e ridurre il rischio di effetti indesiderati quali nausea e vomito.

L'infusione viene ripetuta ogni 3 settimane sebbene occasionalmente il medico potrà raccomandare di rimandare la somministrazione per assicurarsi che lei riceva la dose appropriata di Yondelis.

La lunghezza dell'intero periodo di trattamento dipenderà dalla progressione della malattia e dal suo stato di salute. Sarà il medico a decidere la durata del trattamento. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale, o la sua associazione con PLD, può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se ha dubbi sugli effetti indesiderati elencati qui di seguito, si rivolga al medico per una spiegazione più dettagliata.

##### Effetti indesiderati gravi provocati dal trattamento con Yondelis da solo:

*Molto comuni: possono interessare più di 1 soggetto su 10*

- Si potrebbero riscontrare aumentati livelli del pigmento giallo bilirubina nel sangue, con relativa itterizia (ingiallimento di cute, membrane mucose e occhi).
- Il medico le prescriverà esami del sangue su base regolare per rilevare eventuali anomalie nel sangue.
- Il medico potrebbe richiedere esami del sangue in alcune circostanze per evitare lo sviluppo di danni muscolari (rabbdomiolisi). In casi molto gravi si potrebbe verificare insufficienza renale. *Se avverte gravi dolori muscolari o debolezza, contatti immediatamente il medico.*

*Comuni: possono interessare fino a 1 soggetto su 10*

- Potrebbe manifestare febbre. *In presenza di un aumento della temperatura, avverta immediatamente il medico.*
- Potrebbe avere dolori a schiena, muscoli e articolazioni. Potrebbero verificarsi danni ai nervi con relativi dolori muscolari, debolezza e indolenzimento. Potrebbero verificarsi gonfiore generici, gonfiore degli arti e una sensazione di brividi sulla pelle.

- Potrebbe verificarsi una reazione nel sito di iniezione. La soluzione per infusione con Yondelis potrebbe fuoriuscire dalla vena durante la somministrazione del medicinale, causando un danno e la distruzione delle cellule dei tessuti intorno al sito di iniezione (necrosi tissutale, vedere anche paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”) che potrebbe richiedere un intervento chirurgico per la rimozione del tessuto danneggiato.

*Non comuni: possono interessare fino a 1 soggetto su 100*

- Potrebbe manifestare difficoltà respiratorie, battito cardiaco irregolare, diminuzione della produzione di urina, alterazioni improvvise dello stato mentale, chiazze sulla pelle, pressione sanguigna estremamente bassa associata a risultati anomali degli esami di laboratorio (riduzione della conta piastrinica). Se manifesta uno dei sintomi o segni indicati sopra, **richieda immediatamente assistenza medica.**
- Potrebbe notare un gonfiore parziale o generalizzato (edema) con possibile stordimento, vertigini o sete (bassa pressione sanguigna). Potrebbe trattarsi di un segno di una condizione (sindrome da aumentata permeabilità capillare) che può causare un accumulo eccessivo di liquidi nei tessuti. Se manifesta uno dei sintomi o segni indicati sopra **cerchi immediatamente assistenza medica.**

*Rari: possono interessare fino a 1 soggetto su 1.000*

- Potrebbe manifestare ingiallimento della pelle e dei bulbi oculari (ittero), dolore nella zona superiore destra dell’addome, nausea, vomito, sensazione di malessere generale, difficoltà di concentrazione, disorientamento o confusione, sonnolenza. Questi segni possono indicare l’incapacità del fegato di funzionare normalmente. Se dovesse manifestare uno dei sintomi o segni descritti sopra, **richieda immediatamente assistenza medica.**
- Potrebbe manifestare febbre, difficoltà respiratorie, arrossamento della pelle, vampate o eruzione sulla pelle, malessere (nausea) o vomito.

*Molto rari: possono interessare fino a 1 soggetto su 10.000 o di frequenza non nota: la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili*

- Si potrebbe notare la fuoriuscita della soluzione per infusione di Yondelis dalla vena (stravasamento) durante l’infusione del medicinale. In tal caso, noterà arrossamento, gonfiore, prurito e fastidio in corrispondenza della sede di iniezione. Se manifesta uno di questi sintomi o segni, **informi immediatamente l’infermiere o il medico.**

Questa situazione può portare al danno o alla morte delle cellule del tessuto circostante il sito di iniezione (necrosi tissutale), che potrebbe rendere necessario un intervento chirurgico.

Alcuni sintomi o segni di stravaso potrebbero non essere visibili fino a diverse ore dopo che si sono verificati. La pelle in corrispondenza del sito di iniezione potrebbe presentare vescicole, spellature e colorazione scura. Potrebbero volerci alcuni giorni prima che il danno ai tessuti sia completamente visibile. Se manifesta uno dei sintomi o segni descritti sopra, **richieda immediatamente assistenza medica.**

#### Altri effetti indesiderati meno gravi

*Molto comuni: possono interessare più di 1 soggetto su 10*

- Lei potrebbe:
  - sentirsi stanco
  - avere il respiro corto (dispnea)
  - presentare la tendenza a sviluppare lividi molto facilmente



- sanguinare dal naso
- essere più facilmente predisposto alle infezioni. Un'infezione potrebbe anche portare a un innalzamento della temperatura (febbre).

*Se manifesta uno di questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico.*

- Potrebbe manifestare anche perdita dell'appetito, nausea o vomito e costipazione. *Se ha ancora malessere generale, vomito o incapacità a bere liquidi con minore produzione di urine nonostante la somministrazione di medicinali anti-nausea contatti immediatamente il medico.*
- Potrebbero verificarsi emicrania e perdita delle forze.

*Comuni: possono interessare fino a 1 soggetto su 10*

- Potrebbero verificarsi diarrea, perdite di acqua dal corpo, infiammazione della bocca (stomatite), dolori addominali, perdita di peso, disturbi della digestione e modifiche del senso del gusto.
- Potrebbero verificarsi episodi di tosse.
- Potrebbe perdere i capelli (alopecia).
- Potrebbero verificarsi vertigini, disturbi del sonno, diminuzione della pressione sanguigna e rossore.

Effetti indesiderati gravi che potrebbero manifestarsi con l'associazione di Yondelis e PLD:

Con l'uso di Yondelis associato a PLD, alcuni di questi effetti indesiderati hanno una maggiore probabilità di manifestarsi e alcuni di essi possono manifestarsi in modo più grave.

*Comuni: possono interessare fino a 1 soggetto su 10*

- Potrebbe anche presentare un'infezione nel sangue (infezione neutropenica e sepsi neutropenica). Il medico le prescriverà regolarmente degli esami del sangue per rilevare le eventuali alterazioni.
- Potrebbe anche presentare un episodio di sincope, detto anche svenimento.
- Potrebbe anche manifestare una debolezza nei ventricoli, le principali cavità del cuore per il pompaggio (disfunzione del ventricolo sinistro), un blocco improvviso in un'arteria polmonare (embolia polmonare) e la formazione anomala di liquido nei polmoni, con conseguente gonfiore (edema polmonare).

*Non comuni: possono interessare fino a 1 soggetto su 100*

- Potrebbe manifestare difficoltà respiratorie, battito cardiaco irregolare, diminuzione della produzione di urina, alterazioni improvvise dello stato mentale, chiazze sulla pelle, pressione sanguigna estremamente bassa associata a risultati anomali degli esami di laboratorio (riduzione della conta piastrinica). Se manifesta uno dei sintomi o segni indicati sopra, **richieda immediatamente assistenza medica.**
- Potrebbe notare un gonfiore parziale o generalizzato (edema) con possibile stordimento, vertigini o sete (bassa pressione sanguigna). Potrebbe trattarsi di un segno di una condizione (sindrome da aumentata permeabilità capillare) che può causare un accumulo eccessivo di liquidi nei tessuti. Se manifesta uno dei sintomi o segni indicati sopra **cerchi immediatamente assistenza medica.**

*Rari: possono interessare fino a 1 soggetto su 1.000*

- Potrebbe manifestare febbre, difficoltà respiratorie, arrossamento della pelle, vampate o eruzione sulla pelle, sensazione di malessere (nausea) o stato di malessere (vomito).
- Potrebbero manifestarsi forte dolore muscolare (mialgia), rigidità e debolezza muscolare. Potrebbe anche notare una colorazione scura delle urine. Tutti gli effetti descritti sopra possono essere un segno di danno muscolare (rabbdomiolisi)

*Molto rari: possono interessare fino a 1 soggetto su 10.000 o di frequenza non nota: la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili*

- Si potrebbe notare la fuoriuscita della soluzione per infusione di Yondelis dalla vena (stravasamento) durante l'infusione del medicinale. In tal caso noterà arrossamento, gonfiore, prurito e fastidio in corrispondenza della sede di iniezione. Se manifesta uno di questi sintomi o segni, **informi immediatamente l'infermiere o il medico.**

Questa situazione può portare al danno o alla morte delle cellule del tessuto circostante la sede di iniezione (necrosi tissutale), che potrebbe rendere necessario un intervento chirurgico per la rimozione del tessuto danneggiato.

Alcuni sintomi o segni di stravaso potrebbero non essere visibili fino a diverse ore dopo che si sono verificati. La pelle in corrispondenza della sede di iniezione potrebbe presentare vescicole, spellature e colorazione scura. Potrebbero volerci alcuni giorni prima che il danno ai tessuti sia completamente visibile. Se manifesta uno dei segni descritti sopra, **richieda immediatamente assistenza medica.**

#### Altri effetti indesiderati meno gravi

*Molto comuni: possono interessare più di 1 soggetto su 10*

- Lei potrebbe presentare la sindrome mano-piede. Questa può manifestarsi con un arrossamento cutaneo sui palmi delle mani, sulle dita e sulle piante dei piedi, che in seguito potranno gonfiarsi e assumere un colore violaceo. Le lesioni possono sia seccarsi e desquamare, o produrre vescicole con ulcerazioni.

*Comuni: possono interessare fino a 1 soggetto su 10*

- Potrebbe presentare infiammazione a carico delle mucose sotto forma di un arrossamento con gonfiore all'interno della bocca con conseguente formazione di ulcere dolorose e infiammazione nella bocca o un'infiammazione del tratto gastrointestinale.
- Potrebbe presentare un'iperpigmentazione cutanea accompagnata da rash.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Yondelis**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Le informazioni sulla stabilità in uso delle soluzioni ricostituite e diluite sono incluse nel paragrafo per i medici e i professionisti del settore sanitario.

Non usare questo medicinale se si notano particelle visibili dopo la ricostituzione o la diluizione dello stesso.

Smaltire ogni prodotto non utilizzato o rifiuto derivato da questo in conformità ai requisiti di legge locali

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Yondelis:**

- Il principio attivo è la trabectedina.  
Yondelis 0,25 mg: Ogni flaconcino di polvere contiene 0,25 mg di trabectedina.  
Yondelis 1 mg: Ogni flaconcino di polvere contiene 1 mg di trabectedina.
- Gli altri componenti sono saccarosio, potassio diidrogeno fosfato, acido fosforico (per l'aggiustamento del pH) e potassio idrossido (per l'aggiustamento del pH).

### **Descrizione dell'aspetto di Yondelis e contenuto della confezione**

Yondelis è una polvere per concentrato per soluzione per infusione. La polvere è di colore da bianco a biancastro ed è contenuta in un flaconcino di vetro.

Ogni scatola contiene 1 flaconcino o da 0,25 mg o da 1 mg di trabectedina.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:**

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

Tel: +34 91 846 60 00

Fax: +34 91 846 60 01

Per ulteriori informazioni su Yondelis, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il 10/2017**

### **Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

## **Istruzioni per l'uso, la preparazione, la manipolazione e lo smaltimento**

Devono essere seguite le procedure appropriate per la corretta manipolazione e smaltimento dei medicinali citotossici. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per i medicinali citotossici.

Si deve ricevere una formazione adeguata sulle corrette tecniche di ricostituzione e diluizione di Yondelis o della sua associazione con PLD e devono essere indossati abiti protettivi inclusa maschera, guanti e occhiali durante la ricostituzione e la diluizione. Il contatto accidentale con la pelle, gli occhi o le membrane mucose deve essere trattato immediatamente con abbondante quantità di acqua. Non maneggiare questo medicinale in caso di gravidanza.

### Preparazione per l'infusione endovenosa

Yondelis deve essere ricostituito e quindi diluito prima dell'infusione (vedere anche paragrafo 3).  
*Devono essere utilizzate tecniche asettiche appropriate.*

Yondelis non deve essere somministrato miscelato nella stessa infusione con altri medicinali diversi dal proprio diluente. Non è stata osservata alcuna incompatibilità di Yondelis con i flaconcini di vetro tipo I, con le sacche e tubazioni in polivinilcloruro (PVC) e polietilene (PE), con i serbatoi in polisoprene e con i sistemi di accesso vascolare impiantabili in titanio.

In caso di uso di Yondelis associato a PLD, la linea di infusione intra-venosa deve essere lavata accuratamente con soluzione glucosata per infusione 50 mg/ml (5%) dopo la somministrazione della PLD e prima della somministrazione di Yondelis. L'uso di un diluente diverso da una soluzione glucosata per infusione 50 mg/ml (5%) può provocare la precipitazione della PLD. (Per istruzioni specifiche sulla manipolazione, vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della PLD).

### *Istruzioni per la ricostituzione*

*Yondelis 0,25 mg:* Iniettare 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flaconcino.

*Yondelis 1 mg:* Iniettare 20 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flaconcino.

Utilizzare una siringa per iniettare la corretta quantità di acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flaconcino. Agitare il flaconcino fino a dissoluzione completa. La soluzione ricostituita è limpida e incolore o leggermente giallastra, essenzialmente priva di particelle visibili.

Questa soluzione ricostituita contiene 0,05 mg/ml di trabectedina. Richiede un'ulteriore diluizione ed è esclusivamente monouso.

### *Istruzioni per la diluizione*

Diluire la soluzione ricostituita con soluzione fisiologica 9 mg/ml (0,9%) o soluzione glucosata 50 mg/ml (5%) per infusione. Calcolare il volume necessario come segue:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{dose individuale (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Area di superficie corporea (*Body Surface Area*)

Aspirare la quantità appropriata di soluzione ricostituita dal flaconcino. Se la somministrazione endovena deve essere eseguita attraverso una linea venosa centrale, la soluzione ricostituita deve essere aggiunta a una sacca di infusione contenente  $\geq 50$  ml di diluente (soluzione fisiologica 9 mg/ml

(0,9%) o soluzione glucosata 50 mg/ml (5%) per infusione), con una concentrazione di trabectedina nella soluzione per infusione  $\leq 0,030$  mg/ml.

Se l'accesso venoso centrale non è fattibile e deve essere utilizzata una linea venosa periferica, aggiungere la soluzione ricostituita a una sacca di infusione contenente  $\geq 1.000$  ml di diluente (soluzione fisiologica 9 mg/ml (0,9%) o soluzione glucosata 50 mg/ml (5%) per infusione).

Prima della somministrazione endovena, ispezionare visivamente la soluzione parenterale per escludere la presenza di particelle. Una volta preparata l'infusione, somministrarla immediatamente.

#### Stabilità in uso delle soluzioni

##### *Soluzione ricostituita*

Dopo ricostituzione è stata dimostrata una stabilità chimica e fisica per 30 ore fino a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere diluita e utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi di stoccaggio in uso e le condizioni prima dell'uso della soluzione ricostituita sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero essere più lunghe di 24 ore a 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e convalidate.

##### *Soluzione diluita*

Dopo diluizione è stata dimostrata una stabilità chimica e fisica per 30 ore fino a 25°C.