

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yondelis 0,25 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Yondelis 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Yondelis 0,25 mg

Elke injectieflacon met poeder bevat 0,25 mg trabectedine.

Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg trabectedine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke injectieflacon met poeder bevat 2 mg kalium en 0,1 g sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Yondelis 1 mg

Elke injectieflacon met poeder bevat 1 mg trabectedine.

Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg trabectedine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke injectieflacon met poeder bevat 8 mg kalium en 0,4 g sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Yondelis is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd wekedelensarcoom, na falen van antracyclinen en ifosfamide, of bij patiënten bij wie het gebruik van dit geneesmiddel ongeschikt is. Gegevens over de werkzaamheid zijn voornamelijk gebaseerd op patiënten met liposarcomen en leiomyosarcomen.

Yondelis in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gerecidiveerd voor platina gevoelig ovariumcarcinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Yondelis moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapie. Het gebruik ervan moet worden beperkt tot bevoegde oncologen of andere artsen die zijn gespecialiseerd in het toedienen van cytotoxische middelen.

Dosering

Voor de behandeling van wekedelensarcoom is de aanbevolen dosis 1,5 mg/m² lichaamsoppervlak, met een interval van drie weken tussen de cycli via intraveneuze infusie gedurende 24 uur toegediend.

Voor de behandeling van ovariumcarcinoom wordt Yondelis elke drie weken toegediend als 3 uur durende infusie in een dosis van 1,1 mg/m², onmiddellijk na gepegyleerd liposomaal doxorubicine in een dosis van 30 mg/m². Om het risico van infusiereacties op gepegyleerd liposomaal doxorubicine te minimaliseren wordt de eerste dosis toegediend met een snelheid die niet hoger is dan 1 mg/minuut. Als geen infusiereacties worden waargenomen, kunnen volgende infusies van gepegyleerd liposomaal doxorubicine worden toegediend in een periode van 1 uur (zie ook de Samenvatting van de productkenmerken [SPC] van gepegyleerd liposomaal doxorubicine voor specifiek toedieningsadvies).

Alle patiënten moeten 30 minuten voor toediening van gepegyleerd liposomaal doxorubicine (bij combinatietherapie) of Yondelis (bij monotherapie) corticosteroiden krijgen, bijvoorbeeld intraveneus 20 mg dexamethason, niet alleen als anti-emetische profylaxe, maar ook omdat dit een leverbeschermende werking heeft. Indien nodig kunnen aanvullend anti-emetica worden toegediend.

Om behandeling met Yondelis te rechtvaardigen, moet aan de volgende criteria worden voldaan:

- absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- trombocytentelling $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- bilirubine \leq bovengrens van normaal (ULN)
- alkalische fosfatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (overweeg het gebruik van de hepatische iso-enzymen 5-nucleotidase of gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), als de verhoging ossaal van oorsprong kan zijn)
- albumine $\geq 25 \text{ g/l}$.
- alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- creatinineklaring $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monotherapie), serumcreatinine $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) of creatinineklaring $\geq 60 \text{ ml/min}$ (combinatietherapie)
- creatinefosfokinase (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$

Ook voorafgaand aan herbehandeling moet aan bovenstaande criteria worden voldaan. Is dit niet het geval, dan moet de behandeling maximaal drie weken worden uitgesteld totdat wel aan de criteria wordt voldaan.

Extra bewaking van de hematologische parameters bilirubine, alkalische fosfatase, aminotransferase en CPK moet tijdens de eerste twee cycli van de therapie wekelijks plaatsvinden, en bij vervolgcycli minimaal eenmaal tussen de behandelingen door.

Voor alle cycli moet dezelfde dosis worden gegeven, op voorwaarde dat er geen graad 3-4 toxiciteit wordt waargenomen en dat de patiënt voldoet aan de criteria voor herbehandeling.

Aanpassing van de dosering tijdens de behandeling

Voorafgaand aan herbehandeling moet de patiënt voldoen aan de hierboven vermelde uitgangscriteria. Als tussen de cycli door zich een van volgende voorvallen voordoet, moet de dosis voor de volgende cycli één niveau worden verlaagd volgens onderstaande tabel 1:

- neutropenie < 500/mm³ die meer dan 5 dagen aanhoudt of gepaard gaat met koorts of een infectie
- trombocytopenie < 25.000/mm³
- verhoging van de bilirubinewaarde > ULN en/of van de alkalische fosfatasewaarde > 2,5 x ULN
- verhoging van de aminotransferasewaarde (ASAT of ALAT) > 2,5 x ULN (monotherapie) of > 5 x ULN (combinatietherapie) wat zich op dag 21 nog niet heeft hersteld
- elke andere bijwerking graad 3 of 4 (zoals misselijkheid, braken, vermoeidheid)

Zodra een dosis vanwege toxiciteit eenmaal is verminderd, wordt dosisescalatie in volgende cycli niet aanbevolen. Als een van deze toxiciteiten in volgende cycli opnieuw optreedt bij een patiënt die klinisch voordeel heeft bij de behandeling, kan de dosis verder worden verlaagd (zie hieronder). Bij hematologische toxiciteit kunnen koloniestimulerende factoren worden toegediend conform de lokale standaardpraktijk.

Tabel 1 Dosismodificatietabel voor Yondelis (als enkelvoudig middel bij wekedelensarcoom (WDS) of in combinatie bij ovariumcarcinoom) en gepegyleerd liposomaal doxorubicine

	Wekedelensarcoom	Ovariumcarcinoom	
	Yondelis	Yondelis	Gepegyleerd liposomaal doxorubicine
Startdosis	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Eerste reductie	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Tweede reductie	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Zie de Samenvatting van de productkenmerken van gepegyleerd liposomaal doxorubicine voor gedetailleerder informatie over aanpassing van de dosering van gepegyleerd liposomaal doxorubicine.

Indien verdere dosisreducties noodzakelijk zijn, moet staken van de behandeling worden overwogen.

Duur van de behandeling

In klinisch onderzoek was er geen vooraf vastgestelde limiet aan het aantal cycli dat mocht worden toegediend. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd behaald. Yondelis is gedurende 6 cycli of meer toegediend bij 29,5% en 52% van de patiënten die met monotherapie en -schema respectievelijk combinatietherapie en -schema werden behandeld. De monotherapie- en combinatietherapieregimes zijn bij maximaal 38 cycli respectievelijk 21 cycli gebruikt. Er is geen cumulatieve toxiciteit waargenomen bij patiënten die met meerdere cycli werden behandeld.

Pediatrische patiënten

Yondelis mag uit werkzaamheidsoverwegingen niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar met pediatrische sarcomen (zie rubriek 5.1 voor resultaten van de studie m.b.t. pediatrische sarcomen).

Ouderen

Er is geen specifiek onderzoek bij ouderen uitgevoerd. In totaal was 20% van de 1.164 patiënten in de geïntegreerde veiligheidsanalyse van klinische onderzoeken van monotherapie ouder dan 65 jaar. Van de 333 patiënten met ovariumcarcinoom die trabectedine in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine kregen, was 24% 65 jaar of ouder en 6% ouder dan 75 jaar. In deze patiëntenpopulatie werden geen relevante verschillen in het veiligheidsprofiel waargenomen. Het lijkt erop dat de plasmaklaring en het distributievolume van trabectedine niet door leeftijd worden beïnvloed. Daarom wordt routinematige aanpassing van de dosering uitsluitend op basis van leeftijd niet aanbevolen.

Leverfunctiestoornissen

Er wordt geadviseerd extra voorzichtig te zijn. Ook kan bij patiënten met een leverfunctiestoornis een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn, omdat de systemische blootstelling aan trabectedine groter is, waardoor het risico op hepatotoxiciteit hoger kan zijn. Patiënten met een verhoogde serumbilirubinewaarde in de uitgangssituatie mogen niet met Yondelis worden behandeld. Leverfunctietesten moeten worden gemonitord tijdens de behandeling met Yondelis, omdat aanpassingen in de dosis geïndiceerd kunnen zijn (zie Tabel 1 en rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min bij monotherapie en < 60 ml/min bij het combinatieregime) en daarom mag Yondelis niet bij deze patiëntenpopulatie worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Gezien de farmacokinetische kenmerken van trabectedine (zie rubriek 5.2) is er geen rechtvaardiging voor aanpassing van de dosis bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Intraveneuze toediening via een centrale veneuze lijn wordt ten sterkste aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 6.6).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor trabectedine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Gelijkijdige ernstige of niet-behandelde infectie
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Gebruik in combinatie met een vaccin tegen gele koorts (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiestoornis

Om met behandeling met Yondelis te kunnen starten moet de patiënt voldoen aan specifieke criteria voor de parameters van de leverfunctie. Omdat de systemische blootstelling aan trabectedine als gevolg van een leverfunctiestoornis gemiddeld dubbel zo hoog is (zie rubriek 5.2) en omdat daardoor het risico op toxiciteit verhoogd kan zijn, moet een patiënt met een klinisch relevante leverziekte, zoals actieve chronische hepatitis, nauwkeurig worden bewaakt en moet de dosis indien nodig worden aangepast. Patiënten met een verhoogde serumbilirubinewaarde mogen niet met trabectedine worden behandeld (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Voorafgaand aan en tijdens de behandeling moet de creatinineklaring worden bewaakt. Yondelis als monotherapie en in combinatieregimes mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min respectievelijk < 60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Neutropenie en trombocytopenie

Graad 3 of 4 neutropenie en trombocytopenie gerelateerd aan behandeling met Yondelis is zeer vaak gemeld. In de uitgangssituatie moet een volledige bloedbeeldbepaling inclusief leukocytdifferentiatie en trombocytentelling worden verricht, en dit moet gedurende de eerste twee cycli elke week en daarna tussen de cycli in eenmaal worden herhaald (zie rubriek 4.2). Als een patiënt koorts krijgt, moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd. Als dit gebeurt, moet onmiddellijk met ondersteunende therapie worden gestart.

Yondelis mag niet worden toegediend aan patiënten met in de uitgangssituatie minder neutrofielen dan 1.500 cellen/mm³ en minder trombocyten dan 100.000 cellen/mm³. Als ernstige neutropenie (absolute aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³) optreedt die langer dan 5 dagen aanhoudt of gepaard gaat met koorts of infectie dan wordt dosisreductie aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Misselijkheid en braken

Aan alle patiënten moet anti-emetische profylaxe met corticosteroïden, bijvoorbeeld dexamethason, worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Rabdomyolyse en een ernstige verhoging van de CPK-spiegel (> 5 x ULN)

Trabectedine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een CPK > 2,5 x ULN (zie rubriek 4.2). Rabdomyolyse is in sommige gevallen gemeld, gewoonlijk samenhangend met myelotoxiciteit, ernstige leverfunctietestafwijkingen en/of nier- of multi-orgaanfalen. Daarom moet CPK zorgvuldig worden bewaakt in alle gevallen waarbij de patiënt mogelijk enige van deze toxiciteiten, spierzwakte of spierpijn ervaart. Als rabdomyolyse ontstaat, moeten - indien geïndiceerd - onmiddellijk ondersteunende maatregelen, zoals parenterale hydratatie, alkalinisatie van de urine en dialyse, worden ingesteld. De behandeling met Yondelis moet worden gestaakt totdat de patiënt volledig is hersteld.

Voorzichtigheid is geboden als geneesmiddelen die geassocieerd worden met rabdomyolyse (zoals statinen), gelijktijdig met trabectedine worden toegediend, omdat het risico op rabdomyolyse hierdoor kan toenemen.

Afwijkingen in de leverfunctietests

Bij de meeste patiënten zijn reversibele acute verhogingen van de waarden voor aspartaat aminotransferase (ASAT) en alanine aminotransferase (ALAT) gemeld. Yondelis mag niet bij patiënten met een verhoogde bilirubinewaarde worden gebruikt. Bij patiënten bij wie tussen de cycli in verhogingen van ASAT, ALAT en alkalische fosfatase optreden, kunnen dosisaanpassingen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Reacties op de injectieplaats

Het gebruik van een centrale veneuze lijn wordt ten sterkste aanbevolen (zie rubriek 4.2). Bij toediening van trabectedine via een perifere veneuze lijn kan de patiënt een potentieel ernstige reactie op de injectieplaats krijgen.

Extravasatie van trabectedine kan weefselnecrose veroorzaken wat debridement noodzakelijk maakt. Er bestaat geen specifiek tegengif voor extravasatie van trabectedine. Extravasatie moet volgens de lokale standaardpraktijk worden behandeld.

Allergische reacties

Bij de ervaringen na het in de handel brengen werden overgevoelighedsreacties, met in zeer zeldzame gevallen een fatale afloop, gerapporteerd m.b.t. het toedienen van trabectedin, zij het alleen of in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine (zie rubrieken 4.3 en 4.8)

Hartfalen

Het is aanbevolen om patiënten te controleren op klinische cardiale tekenen of symptomen. Ook wordt aanbevolen om de LVEF te controleren bij de aanvang (baseline) en periodiek tijdens de behandeling; vooral bij patiënten met risico op cardiomyopathie door eerdere blootstelling aan anthracycline of bij patiënten met symptomen van afnemende hartfunctie.

Capillaireleksyndroom (CLS)

Bij trabectedine zijn gevallen van capillaireleksyndroom (CLS) gemeld. Als symptomen van mogelijke CLS, zoals onverklaarbaar oedeem met of zonder hypotensie, optreden, dient de behandelend arts het serumalbumineniveau opnieuw te beoordelen. Een snelle afname van het serumalbumineniveau kan op CLS duiden. Als na uitsluiting van andere oorzaken CLS wordt gediagnosticeerd, dient de behandelend arts trabectedine stop te zetten en een CLS-behandeling te starten overeenkomstig de richtlijnen van de instelling (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Overig

Gelijktijdige toediening van Yondelis met krachtige remmers van het enzym CYP3A4 moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als dit niet mogelijk is, is nauwkeuriger bewaking van de toxiciteiten noodzakelijk en moet dosisreductie van trabectedine worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden als gelijktijdig met trabectedine geneesmiddelen worden toegediend die met hepatotoxiciteit in verband worden gebracht, omdat het risico op hepatotoxiciteit hierdoor kan toenemen.

Gelijktijdig gebruik van trabectedine met fenytoïne kan de fenytoïne-absorptie verminderen, wat tot een exacerbatie van convulsies kan leiden. De combinatie trabectedine met fenytoïne of met levende verzwakte vaccins wordt niet aanbevolen en de combinatie met gelekoortsvaccin is specifiek gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Het gelijktijdig gebruik van trabectedine met alcohol moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling. Indien er toch een zwangerschap ontstaat, moet de behandelend arts hierover onmiddellijk worden ingelicht (zie rubriek 5.3).

Mannen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling (zie rubriek 4.6).

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in essentie 'kaliumvrij' is.

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van gepegyleerd liposomaal doxorubicine voor gedetailleerder informatie over waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De effecten van andere stoffen op trabectedine

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Er is geen *in vivo* onderzoek naar interacties uitgevoerd. Omdat trabectedine hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, worden de trabectedineconcentraties in plasma waarschijnlijk verhoogd bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend krijgen die de activiteit van dit isoenzym sterk remmen. Evenzo kan de gelijktijdige toediening van trabectedine met krachtige inductoren van CYP3A4 de metabolische klaring van trabectedine mogelijk verhogen. Twee *in vivo* fase 1-onderzoeken naar interacties tussen geneesmiddelen hebben de tendens naar verhoogde en verlaagde blootstellingen aan trabectedine bevestigd wanneer het respectievelijk toegediend werd samen met ketoconazol en rifampicine.

Wanneer ketoconazol gelijktijdig werd toegediend met trabectedine, werd de plasmablootstelling aan trabectedine verhoogd met ongeveer 21% voor C_{\max} en met 66% voor AUC, doch er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd. Er dient streng gecontroleerd te worden op toxiciteiten bij patiënten die trabectedine ontvangen in combinatie met krachtige CYP3A4-inhibitoren (bijv. orale ketoconazol, fluconazol, ritonavir, claritromycine of aprepitant) en dergelijke combinaties dienen, indien mogelijk, te worden vermeden. Als dergelijke combinaties toch nodig zijn, moeten de doses op een juiste manier worden aangepast in geval van toxiciteiten (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Wanneer rifampicine gelijktijdig met trabectedine werd toegediend, zorgde dit voor een verlaging van de plasmablootstelling aan trabectedine met ongeveer 22% voor C_{\max} en 31% voor AUC. Bijgevolg dient het gelijktijdig gebruik van trabectedine met krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, fenobarbital, St. Janskruid) indien mogelijk te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Tijdens behandeling met trabectedine moet consumptie van alcohol worden vermeden vanwege de hepatotoxiciteit van het geneesmiddel (zie rubriek 4.4).

Uit preklinische gegevens is gebleken dat trabectedine een substraat is voor P-gp. Gelijktijdige toediening van remmers van P-gp, bijv. ciclosporine en verapamil, kan de distributie en/of eliminatie van trabectedine wijzigen. De relevantie van deze interactie, bijv. toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel (CZS), is niet vastgesteld. In dergelijke situaties is voorzichtigheid geboden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Op basis van het bekende werkingsmechanisme kan trabectedine echter waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken indien het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Trabectedine passeerde de placenta bij toediening aan zwangere ratten. Trabectedine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Indien de patiënt tijdens de behandeling zwanger wordt, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 5.3) en zorgvuldig worden bewaakt. Als trabectedine aan het eind van de zwangerschap wordt gebruikt, moet de pasgeborene zorgvuldig op mogelijke bijwerkingen worden gecontroleerd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling. Indien er toch een zwangerschap optreedt, moet de behandelend arts hierover onmiddellijk worden ingelicht (zie rubriek 5.3).

Indien tijdens de behandeling toch een zwangerschap optreedt, moet de mogelijkheid van genetische counseling worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of trabectedine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De excretie van trabectedine in de moedermelk is niet in onderzoek bij dieren bestudeerd. Het geven van borstvoeding is tijdens behandeling en tot drie maanden daarna gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Mannen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Trabectedine kan genotoxische effecten hebben. Voorafgaand aan de behandeling moet advies over het bewaren van eicellen of sperma worden gevraagd, vanwege de mogelijkheid van irreversibele infertiliteit als gevolg van therapie met Yondelis.

Genetische counseling wordt ook aangeraden voor patiënten die na de therapie kinderen willen krijgen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij patiënten die trabectedine gebruikten, zijn echter vermoeidheid en/of asthenie gemeld. Patiënten die tijdens de therapie een van deze bijwerkingen ervaren, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tenzij anders wordt aangegeven, is het hierna volgende veiligheidsprofiel van Yondelis gebaseerd op de evaluatie van klinisch onderzoek bij patiënten die met de aanbevolen behandelregimes behandeld zijn wegens beide indicaties.

Bij de meeste met Yondelis behandelde patiënten kan worden verwacht dat zich een meer of minder ernstige bijwerking zal voordoen (91% bij monotherapie en 99% bij combinatietherapie) en bij minder dan eenderde kan worden verwacht dat zich een bijwerking van graad 3 of 4 zal voordoen (10% bij monotherapie en 25% bij combinatietherapie). De meest voorkomende bijwerkingen, variërend van licht tot ernstig van aard, waren neutropenie, misselijkheid, braken, verhoging van de ASAT/ALAT-waarden, anemie, vermoeidheid, trombocytopenie, anorexia en diarree.

Bij 1,9% en 0,9% van de patiënten behandeld met monotherapie respectievelijk combinatieregimes hebben zich fatale bijwerkingen voorgedaan. Dit was vaak het gevolg van een combinatie van voorvallen, inclusief pancytopenie, febriële neutropenie, waarbij in sommige gevallen ook sepsis optrad, leveraandoening, nier- of multi-orgaanfalen en rhabdomyolyse.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van de hieronder vermelde bijwerkingen zijn ingedeeld in zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen weergegeven die gemeld zijn bij $\geq 1\%$ van de patiënten behandeld met het voor wekedelensarcoom aanbevolen regime (1,5 mg/m², 24 uur durende infusie elke 3 weken), ingedeeld op basis van de standaard MedDRA-systeem/orgaanklassen (MedDRA:

Medical Dictionary for Regulatory Activities). Zowel bijwerkingen als laboratoriumwaarden zijn gebruikt om de frequenties te bepalen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen die in klinisch onderzoek door $\geq 1\%$ van de patiënten met wekedelensarcoom zijn gemeld
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Neutropenie* (graad 3 = 26%, graad 4 = 24%), trombocytopenie* (graad 3 = 11%, graad 4 = 2%), anemie* (graad 3 = 10%, graad 4 = 3%), leukopenie* Vaak Febriële neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Anorexie (graad 3-4 < 1%) Vaak Dehydratie, verminderde eetlust, hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Hoofdpijn Vaak Perifere sensorische neuropathie, dysgeusie, duizeligheid, paresthesie
Bloedvataandoeningen	Vaak Hypotensie, roodheid in het gezicht Soms Capillaireleksyndroom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Dyspneu (graad 3-4 = 2%), hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Braken (graad 3-4 = 6,5%), misselijkheid (graad 3-4 = 6%), obstipatie (graad 3-4 < 1%) Vaak Diarree (graad 3-4 < 1%), stomatitis (graad 3-4 < 1%), buikpijn, dyspepsie, pijn in de bovenbuik
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak Hyperbilirubinemie* (graad 3 = 1%), verhoogde alanineaminotransferasewaarde* (graad 3 = 38%, graad 4 = 3%), verhoogde aspartaataminotransferasewaarde* (graad 3 = 44%, graad 4 = 7%), verhoogde alkalische fosfatase in bloed*, verhoogde gamma- glutamyltransferasewaarde*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak Myalgie, artralgie, rugpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vermoeidheid (graad 3-4 = 9%), asthenie (graad 3-4 = 1%) Vaak Pyrexie, oedeem, perifere oedeem, reactie op de injectieplaats

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen die in klinisch onderzoek door $\geq 1\%$ van de patiënten met wekedelensarcoom zijn gemeld
Onderzoeken	Zeer vaak Verhoogde creatinefosfokinasewaarde in bloed* (graad 3-4, = 4%), verhoogde creatinewaarden in bloed*, verlaagde albuminewaarden in bloed* Vaak Gewichtsafname

* Afgeleid van laboratoriumgegevens

Onderstaande tabel bevat de frequentie en ernst van bijwerkingen die als mogelijk gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel zijn gezien en die gemeld zijn bij $\geq 5\%$ van de patiënten met ovariumcarcinoom die gerandomiseerd Yondelis 1,1 mg/m²/gepegyleerd liposomaal doxorubicine 30 mg/m² kregen in het kernonderzoek ET743-OVA-301. Er zijn zowel bijwerkingen als laboratoriumwaarden gebruikt. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen gemeld bij $\geq 5\%$ van de patiënten in klinisch onderzoek ET743-OVA-301					
Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Voorval	Yondelis+gepegyleerd liposomaal doxorubicine n=333		
			Alle graden (%)	Graad 3 (%)	Graad 4 (%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie*	91,6	29,7	42,3
		Leukopenie*	94,9	44,7	17,7
		Anemie*	94,9	12,9	5,7
		Trombocytopenie*	63,7	12,3	10,8
	Vaak	Febriële neutropenie*	6,9	4,5	2,4
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexie	28,8	2,1	
	Vaak	Hypokaliëmie	6,3	2,1	
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn	6,6	0,3	
		Dysgeusie	5,4	0,3	
Bloedvataandoeningen	Soms	Capillaireleksyndroom			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu	6,6	0,3	
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid	70,9	8,7	
		Braken	51,7	9,9	0,3
		Obstipatie	20,4	0,9	
		Stomatitis	19,2	0,9	
		Diarree	17,1	2,1	
	Vaak	Buikpijn	9,3	0,6	
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Dyspepsie	7,5	0,3	
		Hyperbilirubinemie*	(25,2)	(0,3)	
		Verhoogde alanine aminotransferasewaarde*	96,1	45,6	4,5
		Verhoogde aspartaat aminotransferasewaarde*	89,5	12,0	1,8
		Verhoogde alkalische fosfatase in bloed*	61,3	1,5	

Bijwerkingen gemeld bij $\geq 5\%$ van de patiënten in klinisch onderzoek ET743-OVA-301					
Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Voorval	Yondelis+gepegyleerd liposomaal doxorubicine n=333		
			Alle graden (%)	Graad 3 (%)	Graad 4 (%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hand-voetsyndroom	24	3,9	
		Alopecia	12		
	Vaak	Huiduitslag	8,1		
		Hyperpigmentatie van de huid	5,4		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	42,3	5,7	0,3
		Asthenie	15,3	1,2	
		Mucosa-ontsteking	11,4	2,1	
		Pyrexie	10,2	0,9	
Onderzoeken	Vaak	Verhoogde creatinefosfokinasewaarde in bloed*	22,0	0,9	0,9

* Afgeleid van laboratoriumgegevens

In de combinatiearm zijn de volgende reacties gemeld met een frequentie lager dan 5%, hier opgenomen vanwege hun klinische relevantie: neutropenische infectie (< 1%), neutropenische sepsis (< 1%), pancytopenie (1,8%), beenmergfalen (1,5%), granulocytopenie (1,5%), dehydratie, slapeloosheid, perifere sensorische neuropathie, syncope, disfunctie van het linker ventrikel (< 1%), longembolie (1,2%), longoedeem (< 1%), hoesten, hepatotoxiciteit (< 1%), verhoogd gamma-glutamyltransferase, verhoogd geconjugeerd bilirubine, musculoskeletale pijn, myalgie, verhoogd creatinine in bloed, oedeem/perifeer oedeem, reacties op de katheterplaats.

In de arm met Yondelis+gepegyleerd liposomaal doxorubicine was de incidentie bij niet-blanke (hoofdzakelijke Aziatische) patiënten hoger dan bij blanke patiënten wat betreft bijwerkingen graad 3 of 4 (96% *versus* 87%) en ernstige bijwerkingen (44% *versus* 23%, alle graden). De verschillen werden voornamelijk waargenomen in relatie met neutropenie (93% *versus* 66%), anemie (37% *versus* 14%) en trombocytopenie (41% *versus* 19%). De incidenties van klinische complicaties in verband met hematologische toxiciteit, zoals ernstige infecties of bloedingen, of van klinische complicaties leidend tot overlijden of beëindiging van de behandeling waren in beide subpopulaties echter gelijk.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Meest frequent voorkomende bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Neutropenie:

Neutropenie is de meest voorkomende hematologische toxiciteit. De neutropenie volgde een voorspelbaar patroon van een snel ontstaan en reversibiliteit, en ging zelden gepaard met koorts of infectie. Neutrofiele dieptepunten ontstonden mediaan na 15 dagen en herstelden binnen een week. Uit de analyse per cyclus uitgevoerd bij patiënten behandeld met het monotherapie regime bleek neutropenie graad 3 en 4 bij ongeveer 19% respectievelijk 8% van de cycli. Bij deze populatie kwam febriële neutropenie voor bij 2% van de patiënten en bij < 1% van de cycli.

Trombocytopenie:

Bloedingen in verband met trombocytopenie kwamen voor bij < 1% van de patiënten behandeld met het monotherapie regime. Uit de analyse per cyclus uitgevoerd bij deze patiënten bleek trombocytopenie graad 3 en 4 bij ongeveer 3% respectievelijk < 1% van de cycli.

Anemie:

Anemie kwam voor bij 93% en 94% van de patiënten behandeld met het monotherapie- respectievelijk het combinatietherapie regime. Het percentage patiënten dat in de uitgangssituatie al anemisch was, was 46% respectievelijk 35%. Uit de analyse per cyclus uitgevoerd bij patiënten behandeld met het monotherapie regime bleek anemie graad 3 en 4 bij ongeveer 3% respectievelijk 1% van de cycli.

Lever- en galaandoeningen

Verhoging ASAT/ALAT-waarden:

Zowel voor ASAT als voor ALAT was de mediane tijd tot aan het bereiken van de piekwaarden 5 dagen. Tegen dag 14-15 waren de meeste waarden gedaald tot graad 1 of was het probleem opgelost (zie rubriek 4.4). Uit de analyse per cyclus uitgevoerd bij patiënten behandeld met het monotherapie regime bleek graad 3 verhoging van ASAT en ALAT bij 12% respectievelijk 20% van de cycli. Graad 4 verhogingen van ASAT en ALAT traden op bij respectievelijk 1% en 2% van de cycli. De meeste verhogingen van transaminase verbeterden binnen 15 dagen naar graad 1 of naar waarden voorafgaand aan de behandeling, en bij minder dan 2% van de cycli was de hersteltijd langer dan 25 dagen. De verhogingen van de ALAT- en ASAT-waarden volgden geen cumulatief patroon, maar vertoonden met de tijd een tendens naar minder ernstige verhogingen.

Hyperbilirubinemie:

De bilirubinewaarde bereikt ongeveer een week na aanvang de piek en is binnen ongeveer twee weken na aanvang weer genormaliseerd.

Leverfunctietests die ernstige toxiciteit voorspelden (voldeden aan de wet van Hy) en klinische manifestaties van ernstig leverletsel kwamen soms voor, met een incidentie kleiner dan 1% van individuele verschijnselen en symptomen, inclusief geelzucht, hepatomegalie of leverpijn. Bij leverletsel overleed bij beide regimes minder dan 1% van de patiënten.

Andere bijwerkingen

CPK-verhogingen en rbdomyolyse: bij 23%–26% van de patiënten werden bij beide regimes CPK-verhogingen van alle graden waargenomen. CPK-verhogingen in combinatie met rbdomyolyse werden gemeld bij minder dan 1% van de patiënten.

Alopecia: alopecia werd gemeld bij ongeveer 3% van de patiënten behandeld met het monotherapie regime, waarbij het bij de meerderheid ging om graad 1 alopecia.

Leverfalen: Zeldzame gevallen van leverfalen (waaronder gevallen met fatale afloop) werden gerapporteerd in patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen die werden behandeld met trabectedin, en dit zowel in klinische interventieonderzoeken als na het in de handel brengen. Sommige potentiële risicofactoren die bijgedragen kunnen hebben tot een verhoogde toxiciteit van trabectedine die in deze gevallen werden waargenomen waren de toediening van dosissen die niet strookten met de aanbevolen richtlijnen, potentiële wisselwerking met CYP3A4 omwille van meerdere competitieve CYP3A4-substraten of CYP3A4-remmers, of een gebrek aan dexamethasonprofylaxe.

Allergische reacties: Tijdens klinische interventieonderzoeken werd bij 2% van de patiënten die trabectedine toegediend kregen, zij het alleen of in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine, overgevoeligheid gerapporteerd en de meeste van deze gevallen hadden een ernstigheidsgraad 1 of 2.

Bij de ervaringen na het in de handel brengen, werden overgevoeligheidsreacties, met in zeer zeldzame gevallen een fatale afloop gerapporteerd m.b.t. de toediening van trabectedin, zij het alleen of in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Extravasatie en weefselnecrose: Tijdens de post-marketing surveillance (het toezicht nadat het medicijn in de handel werd gebracht (PMS), werden enkele gevallen van extravasatie van trabectedine gemeld, met daaropvolgende weefselnecrose waardoor debridement nodig was (zie rubriek 4.4).

Septische shock: Er werden soms gevallen van septische shock, waarvan er enkele fataal werden, gemeld in klinische studies en bij de ervaringen na het in de handel brengen, bij patiënten die werden behandeld hetzij met monotherapie of met gecombineerde therapie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over de effecten van een overdosis trabectedine. De belangrijkste te verwachten toxiciteiten zijn maag-darmproblemen, beenmergsuppressie en levertoxiciteit. Er is momenteel geen specifiek tegengif voor trabectedine beschikbaar. In geval van overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden bewaakt en moeten indien nodig symptomatische ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, ATC-code: L01CX01.

Werkingsmechanisme

Trabectedine bindt aan de kleine groef van desoxyribonucleïnezuur (DNA), waarbij de helix naar de grote groef wordt gebogen. Deze binding aan DNA leidt tot een cascade van voorvallen die verscheidene transcriptiefactoren, aan DNA bindende eiwitten en DNA-herstelroutes beïnvloeden, wat resulteert in een verstoring van de celcyclus.

Farmacodynamische effecten

Van trabectedine is aangetoond dat het een antiproliferatieve *in vitro* en *in vivo* activiteit uitoefent tegen een reeks humane tumorcellijnen en experimentele tumoren, inclusief maligniteiten als sarcoom, mammacarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom, ovariumcarcinoom en melanoom.

Elektrocardiogram (ecg)-onderzoeken

In een placebogecontroleerd QT/QTc-onderzoek verlengde trabectedine het QTc-interval bij patiënten met gevorderde solide tumoren niet.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van trabectedine bij wekedelensarcoom is gebaseerd op een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderd of metastatisch lipo- of leiomyosarcoom, bij wie de ziekte gevorderd was of zich na behandeling met minimaal antracyclinen en ifosfamide een terugval voordeed. In dit onderzoek werd trabectedine elke 3 weken toegediend in een dosis van 1,5 mg/m² als een intraveneuze 24-uurs-infusie of wekelijks gedurende een 3 of 4 weken durende cyclus in een dosis van 0,58 mg/m² als een intraveneuze 3 uur durende infusie. De in het protocol gespecificeerde uiteindelijke analyse van de tijd tot progressie (TTP) liet een daling van 26,6% zien van het relatieve risico van progressie voor patiënten die werden behandeld in de 24-u q3wk-groep [hazard ratio (HR) = 0,734; Betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,554-0,974]. In de 24-u q3wk-groep waren de mediane TTP-waarden 3,7 maanden (BI: 2,1-5,4 m) en in de 3-u qwk-groep 2,3 maanden (BI: 2,0-3,5 m) (p=0,0302). Er werden geen significant verschillen ontdekt in de totale overleving (OS). De mediane OS bij het 24-u q3wk-regime was 13,9 maanden (BI: 12,5-18,6) en 60,2% van de patiënten leefde na een jaar nog (BI: 52,0-68,5%).

Uit 3 fase II onderzoeken met één groep met vergelijkbare behandelpopulaties met hetzelfde regime zijn extra werkzaamheidsgegevens beschikbaar. In deze onderzoeken werden in totaal 100 patiënten met lipo- en leiomyosarcomen beoordeeld en 83 patiënten met andere typen sarcomen.

Uit resultaten van een Expanded Access Program (EAP) voor patiënten met wekedelensarcoom (STS) (studie ET743-SAR-3002) bleek dat onder de 903 proefpersonen die werden geëvalueerd op algehele overleving (OS), de mediane overlevingstijd 11,9 maanden was (BI 95%: 11,2; 13,8). De mediane overleving per histologisch tumortype was 16,2 maanden [BI 95%: 14,1; 19,5] voor proefpersonen met leiomyosarcomen en liposarcomen, en 8,4 maanden [BI 95%: 7,1; 10,7] voor proefpersonen met andere sarcoomtypes. De mediane overleving voor proefpersonen met liposarcoom was 18,1 maanden [BI 95%: 15,0; 26,4] en voor proefpersonen met leiomyosarcoom 16,2 maanden [BI 95%: 11,7; 24,3].

Aanvullende gegevens over de werkzaamheid zijn beschikbaar uit een gerandomiseerd actief gecontroleerd fase III-onderzoek van trabectedine vs. dacarbazine (Onderzoek ET743-SAR-3007), in patiënten die behandeld werden voor inoperabele of metastatische lipo- of leiomyosarcomen die voorafgaand zijn behandeld met een regime met ten minste een antracycline en ifosfamide, of een regime met antracycline en één aanvullend cytotoxisch chemotherapie-regime. Patiënten in de groep met trabectedine moesten daarbij voorafgaand aan elk infuus met trabectedine 20 mg dexamethason intraveneus ontvangen. In totaal werden 384 patiënten gerandomiseerd naar de trabectedine-groep [1,5 mg/m² eens per 3 weken (q3wk 24-h)] en 193 patiënten naar de dacarbazine-groep (1 g/m² eens per 3 weken). De mediane leeftijd van de patiënten was 56 jaar (spreiding van 17 tot 81), 30% was man, 77% blank, 12% Afro-Amerikaans en 4% Aziatisch. Patiënten in de groepen met trabectedine en dacarbazine kregen respectievelijk een mediane behandeling van 4 en 2 cycli. Het primaire eindpunt voor wat betreft werkzaamheid in het onderzoek was OS (totale overleving), waaronder 381 sterfgevallen waren (66% van alle gerandomiseerde patiënten): 258 (67,2%) sterfgevallen in de trabectedine-groep en 123 (63,7%) sterfgevallen in the dacarbazine-groep (HR 0,927 [95% BI: 0,748, 1,150; p=0,4920]). De laatste analyse toonde geen significant verschil met een mediane overlevingsopvolging van 21,2 maanden die resulteerde in een mediaan van 13,7 maanden (95% BI: 12,2, 16,0) voor de trabectedine-groep en 13,1 maanden [95% BI: 9,1, 16,2] voor de dacarbazine-groep. De belangrijkste secundaire eindpunten zijn opgesomd in de onderstaande tabel:

Resultaten werkzaamheid in Onderzoek ET743-SAR-3007

Eindpunten / Onderzoekspopulatie	Trabectedine	Dacarbazine	Hazard Ratio / Odds Ratio	p-waarde
Primair eindpunt	n=384	n=193		
Totale overleving, n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Secundaire eindpunten	n=345	n=173		
PFS (maanden; 95% BI)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
ORR, n (%); Odds ratio (95% BI)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
DOR (maanden; 95% BI)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
CBR, n (%); Odds ratio (95% BI)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

Additionele gegevens over de werkzaamheid zijn beschikbaar uit een gerandomiseerd, open-label, multicenter fase II-onderzoek [JapicCTI-121850] uitgevoerd bij Japanse patiënten met translocatie-gerelateerd sarcoom (TRS), met als meest voorkomenden myxoïde ronde-cel-liposarcoom (n=24), synoviasarcoom (n=18), mesenchymaal chondrosarcoom (n=6), en extraskeletair Ewing-sarcoom/PNET, alveolair wekedelensarcoom, alveolair rhabdomyosarcoom en heldercellig sarcoom (elk n=5). Het onderzoek beoordeelde de werkzaamheid en veiligheid van trabectedine vs. beste ondersteunende zorg (best supportive care, BSC) als tweedelijns- of latere therapie voor patiënten met voortgeschreden TRS die niet reageerden op of intolerant waren voor een standaard chemotherapie-regime. De patiënten kregen de trabectedine-dosis van 1,2 mg/m² aanbevolen voor Japanse patiënten [1,2 mg/m² een keer per 3 weken (q3wk 24-h)]. In totaal 76 Japanse patiënten deden mee aan het onderzoek, waarvan 73 patiënten deel uitmaakten van de uiteindelijke analyse-set. Het primaire eindpunt van het onderzoek was PFS, dat een statistisch significante verbetering liet zijn bij trabectedine t.o.v BSC [HR=0,07; 95% CI: 0,03-0,16; p<0,0001], met een mediane PFS in de trabectedine-groep van 5,6 maanden [95% CI: 4,1-7,5] en van 0,9 maanden in de BSC-groep [95% CI: 0,7-1,0]. De secundaire eindpunten waren onder meer objectieve respons geanalyseerd op basis van de RECIST- en Choi-criteria. Op basis van de RECIST-criteria was de ORR onder patiënten behandeld met trabectedine 3 (8,1%; 95% CI: 1,7-21,9%) en 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) onder patiënten behandeld met BSC, terwijl de CBR respectievelijk 24 was (64,9%, 95% CI: 47,5-79,9%) tegenover 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%). Op basis van de Choi-criteria was de ORR onder patiënten behandeld met trabectedine 4 (10,8%; 95% CI: 3,0-25,4%) en 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) onder patiënten behandeld met BSC, terwijl de CBR respectievelijk 7 was (18,9%, 95% CI: 8,0-35,2%) tegenover 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%).

De werkzaamheid van de combinatie van Yondelis en gepegyleerd liposomaal doxorubicine bij gerecidiveerd ovariumcarcinoom is gebaseerd op ET743-OVA-301, een gerandomiseerd fase 3 onderzoek van 672 patiënten die elke 3 weken trabectedine (1,1 mg/m²) en gepegyleerd liposomaal doxorubicine (30 mg/m²) kregen of elke 4 weken gepegyleerd liposomaal doxorubicine (50 mg/m²). De primaire analyse van progressievrije overleving is uitgevoerd bij 645 patiënten met meetbare ziekte en beoordeeld met onafhankelijk radiologisch onderzoek. Behandeling in de combinatiearm resulteerde in een risicoreductie van ziekteprogressie van 21% ten opzichte van alleen gepegyleerd liposomaal doxorubicine (HR=0,79; BI: 0,65-0,96; p=0,0190). Secundaire analyses van progressievrije overleving en responspercentages vielen ook ten gunste van de combinatiearm uit. De resultaten van de belangrijkste werkzaamheidsanalyses zijn samengevat in onderstaande tabel:

Werkzaamheidsanalyses afkomstig uit ET743-OVA-301

	Yondelis+gepegyleerd liposomaal doxorubicine	Gepegyleerd liposomaal doxorubicine	Hazard/Odds ratio	p-waarde
Progressievrije overleving				
Onafhankelijke radiologische beoordeling, meetbare ziekte*	n=328	n=317		
Mediane progressievrije overleving (95% BI) (maanden)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Percentage progressievrije overleving na 12 maanden (95% BI)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Onafhankelijke oncologische beoordeling, alle gerandomiseerden	n=336	n=335		
Mediane progressievrije overleving (95% BI) (maanden)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Totale overleving (Definitieve analyse – n=522 voorvallen)				
Alle gerandomiseerden	n=337	n=335		
Mediane totale overleving (95% BI) (maanden)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Totale overleving bij de voor platina gevoelige populatie (Definitieve analyse, n = 316 voorvallen)				
	n = 218	n = 212		
Mediane totale overleving (95% BI) (maanden)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Totaal responspercentage (ORR, Overall Response Rate)				
Onafhankelijke radiologische beoordeling, alle gerandomiseerden	n=337	n=335		
Totaal responspercentage (95% BI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Primaire werkzaamheidsanalyse

^a Logrank-toets

^b Fisher-toets

Op basis van onafhankelijke oncologische beoordeling hadden patiënten met een platinavrij interval < 6 maanden (35% in de arm met Yondelis+gepegyleerd liposomaal doxorubicine en 37% in de arm met alleen gepegyleerd liposomaal doxorubicine) in beide armen een gelijke progressievrije overleving, met in beide armen een mediane progressievrije overleving van 3,7 maanden (HR=0,89; BI: 0,67-1,20). Bij patiënten met een platinavrij interval ≥ 6 maanden (65% in de arm met Yondelis+gepegyleerd liposomaal doxorubicine en 63% in de arm met alleen gepegyleerd liposomaal doxorubicine) was de mediane progressievrije overleving in de arm met Yondelis+gepegyleerd liposomaal doxorubicine 9,7 maanden tegen 7,2 maanden in de arm met alleen gepegyleerd liposomaal doxorubicine (HR=0,66; BI: 0,52-0,85).

In de definitieve analyse was het effect van de combinatie van Yondelis+gepegyleerd liposomaal doxorubicine vs. enkel gepegyleerd liposomaal doxorubicine op de totale overleving uitgesproken bij patiënten met een platinavrij interval ≥ 6 maanden (voor platina gevoelige populatie: 27,0 vs. 24,1 maanden, HR=0,83; BI: 0,67-1,04) dan bij patiënten met een platinavrij interval < 6 maanden (platinaresistente populatie: 14,2 vs. 12,4 maanden, HR=0,92; BI: 0,70-1,21).

Het voordeel in totale overleving met Yondelis plus gepegyleerd liposomaal doxorubicine was niet te danken aan het effect van opeenvolgende behandelingen, die goed gebalanceerd waren tussen de twee behandelingsarmen.

In de multivariate analyses waarin het platinavrije interval was opgenomen, viel het behandel-effect op de totale overleving statistisch ten gunste uit van de combinatie van Yondelis+gepegyleerd liposomaal doxorubicine vs. enkel gepegyleerd liposomaal doxorubicine (alle gerandomiseerden: $p=0,0285$; voor platina gevoelige populatie: $p=0,0319$).

Er zijn geen gegevens beschikbaar waarin Yondelis+gepegyleerd liposomaal doxorubicine vergeleken is met een op platina gebaseerd regime bij voor platina gevoelige patiënten.

Er zijn geen statistisch significante verschillen tussen de behandelarmen gevonden wat betreft globale maten van kwaliteit van leven.

Pediatrische patiënten

In de SAR-2005 fase I-II-studie werden er in totaal 50 pediatrische patiënten opgenomen met rhabdomyosaroom, Ewing-saroom of saroom van de weke delen dat geen rhabdomyosaroom is. Acht patiënten werden behandeld met een dosis van $1,3 \text{ mg/m}^2$ en 42 met $1,5 \text{ mg/m}^2$. Om de 21 dagen werd er trabectedine toegediend via een 24 uur durende intraveneuze infusie. Veertig patiënten waren volledig evalueerbaar voor respons. Er werd één gedeeltelijke respons (PR) centraal bevestigd waargenomen: totale RR: 2,5% BI 95% (0,1%-13,2%). De PR kwam overeen met een patiënt met een alveolair rhabdomyosaroom. De duur van de respons was 6,5 maanden. Er werden geen responsen waargenomen voor Ewing-saroom en NRSTS, [RR: 0% BI 95% (0%-30,9%)]. Drie patiënten bereikten stabiele ziekte (één met rhabdomyosaroom na 15 cycli, één met fusocellulair saroom na 2 cycli, en één met Ewing-saroom na 4 cycli).

Bijwerkingen waren o.m. omkeerbare verhoging van leverenzymen en hematologische manifestaties; daarnaast werden ook koorts, infectie, uitdroging en trombose/embolie genoteerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze toediening als infusie met een constante snelheid is de systemisch blootstelling dosisproportioneel bij doses tot en met $1,8 \text{ mg/m}^2$. Het farmacokinetiek van trabectedine is consistent met een verdeling over meer compartimenten.

Na intraveneuze toediening vertoont trabectedine een hoog schijnbaar distributievolume, consistent met uitgebreide weefsel- en plasma-eiwitbinding (94 tot 98% van trabectedine in plasma wordt aan eiwit gebonden). Bij menselijke proefpersonen ligt het distributievolume van trabectedine bij steady state hoger dan 5.000 l.

Biotransformatie

Cytochroom P450 3A4 is het belangrijkste cytochroom P450 iso-enzym dat verantwoordelijk is voor het oxidatieve metabolisme van trabectedine bij klinisch relevante concentraties. Andere P450 enzymen kunnen aan het metabolisme bijdragen. Trabectedine remt of induceert geen belangrijke cytochroom-P450-enzymen.

Eliminatie

Bij de mens is de eliminatie via de nieren van ongewijzigd trabectedine laag (minder dan 1%). De terminale halfwaardetijd is lang (populatie waarde van de terminale eliminatiefase: 180 uur). Na een dosis radioactief gelabeld trabectedine toegediend aan kankerpatiënten is de gemiddelde (SD) terugwinning van de totale radioactiviteit in feces 58% (17%), en de gemiddelde (SD) terugwinning in urine 5,8% (1,73%). Op basis van de populatieschatting voor de plasmaklaring van trabectedine ($30,9 \text{ l/u}$) en de bloed/plasma-verhouding (0,89) is de klaring van trabectedine in volbloed ongeveer

35 l/u. Deze waarde is ongeveer de helft van de snelheid van de humane bloedstroom door de lever. Dus kan de extractieratio van trabectedine als gemiddeld worden beschouwd. De inter-patiënt-variabiliteit van de populatieschatting voor de plasmaklaring van trabectedine was 49% en de intra-patiënt-variabiliteit was 28%.

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat bij toediening in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine de plasmaklaring van trabectedine met 31% afnam; de plasmafarmacokinetiek van gepegyleerd liposomaal doxorubicine werd niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van trabectedine.

Bijzondere populaties

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat de plasmaklaring van trabectedine niet door leeftijd (bereik 19-83 jaar), geslacht, totaal lichaamsgewicht (bereik 36 tot 148 kg) of lichaamsoppervlak (bereik 0,9 tot 2,8 m²) wordt beïnvloed. Een farmacokinetische populatieanalyse liet zien dat de plasmaconcentraties trabectedine die werden waargenomen in de Japanse populatie bij een dosisniveau van 1,2 mg/m² equivalent waren aan die in de niet-Japanse, westerse populatie bij een dosisniveau van 1,5 mg/m².

Nierfunctiestoornissen

Er is bij de patiënten die in de klinische onderzoeken waren geïnccludeerd geen relevante invloed van de nierfunctie, gemeten aan de hand van de creatinineklaring, op de farmacokinetiek van trabectedine waargenomen binnen het bereik van de waarden ($\geq 30,3$ ml/min). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30,3 ml/min. De geringe hoeveelheid (< 9% bij alle onderzochte patiënten) van de totale radioactiviteit die na een enkele dosis ¹⁴C-gelabeld trabectedine in urine werd teruggewonnen wijst erop dat een nierfunctiestoornis weinig invloed heeft op de eliminatie van trabectedine of de metabolieten ervan.

Leverfunctiestoornissen

Het effect van de leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van trabectedine is beoordeeld bij 15 patiënten met kanker met doses die varieerden van 0,58 tot 1,3 mg/m², toegediend als infuus met een inlooptijd van 3 uur. De geometrisch genormaliseerde blootstellingstijd aan een gemiddelde dosis trabectedine (AUC) was verhoogd met 97% (90% BI: 20%, 222%) bij 6 patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (een verhoogd serumbilirubineniveau van 1,5 tot 3 x ULN en een verhoging in aminotransferases (ASAT of ALAT) < 8 x ULN) na toediening van een enkele dosis trabectedine van 0,58 mg/m² (n=3) of 0,9 mg/m² (n=3) in vergelijking met 9 patiënten met een normale leverfunctie na toediening van een enkele dosis trabectedine van 1,3 mg/m² (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische gegevens duiden erop dat trabectedine bij blootstelling lager dan het therapeutisch klinisch bereik, in termen van AUC, een beperkt effect heeft op hart en bloedvaten, luchtwegen en centraal zenuwstelsel.

De effecten van trabectedine op de cardiovasculaire en de respiratoire functie is *in vivo* onderzocht (onder narcose gebrachte *cynomolgus*-apen). Er werd een infusieschema van 1 uur gekozen voor het bereiken van maximale plasma waarden (C_{max}-waarden) binnen het bereik van die waarden die in de kliniek werden waargenomen. De bereikte trabectedine-waarden in plasma waren $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), hoger dan die werden bereikt bij patiënten na een infusie van 1.500 µg/m² gedurende 24 uur (C_{max} van $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) en vergelijkbaar met die werden bereikt na toediening van dezelfde dosis bij 3 uur infusie (C_{max} van $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Myelosuppressie en hepatotoxiciteit werden als de primaire toxiciteit voor trabectedine vastgesteld. Tot de waargenomen bevindingen behoorden ook hematopoëtische toxiciteit (ernstige leukopenie, anemie, en lymfoïde depletie en beenmergdepletie) en verhogingen van de leverfunctietests, hepatocellulaire degeneratie, intestinale necrose van epitheel, en ernstige lokale reacties op de plaats van injectie. Renale toxicologische bevindingen werden gedetecteerd in toxiciteitsonderzoeken met meerdere cycli bij apen. Deze bevindingen waren secundair aan een ernstige lokale reactie op de plaats van toediening, en waren daarom onzeker toe te rekenen aan trabectedine; voorzichtigheid moet echter worden gegarandeerd bij de interpretatie van deze renale bevindingen, en behandelinggerelateerde toxiciteit kan niet worden uitgesloten.

Trabectedine is zowel *in vitro* als *in vivo* genotoxisch. Er is geen onderzoek op lange termijn naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

Fertiliteitsonderzoek met trabectedine is niet verricht, maar in de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering werden in de gonaden beperkte histopathologische veranderingen waargenomen. Gezien de aard van de samenstelling (cytotoxisch en mutageen) is het waarschijnlijk dat het reproductievermogen wordt aangetast.

Overdracht van trabectedine via de placenta en blootstelling van de foetus aan trabectedine werden gezien in een studie bij zwangere ratten die één intraveneuze dosis ¹⁴C-trabectedine van 0,061 mg/kg kregen. De maximale radioactiviteitsconcentratie in foetaal weefsel was vergelijkbaar met die in het plasma of bloed van de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Fosforzuur (voor aanpassing van de pH)

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Yondelis mag niet gemengd of verdund worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

60 maanden.

Na reconstitutie

De chemische en fysische stabiliteit is bij gebruik tot maximaal 25 °C gedurende 30 uur aangetoond.

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden verdund en gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt verdund en gebruikt, zijn de opslagduur voorafgaand aan gebruik van het gereconstitueerde product en de opslagvoorwaarden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een

bewaartemperatuur van 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Na verdunning

Vanaf het tijdstip van reconstitutie is de chemische en fysische stabiliteit bij maximaal 25 °C gedurende 30 uur aangetoond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Yondelis 0,25 mg

Type I kleurloze glazen injectieflacon met een butyl rubberen stop afgedekt met een aluminium afscheurverzegeling, met daarin 0,25 mg trabectedine.

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

Yondelis 1 mg

Type I kleurloze glazen injectieflacon met een butyl rubberen stop afgedekt met een aluminium afscheurverzegeling, met daarin 1 mg trabectedine.

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Preparaat voor intraveneuze infusie

Yondelis moet opgelost en verder verdund worden alvorens de intraveneuze infusie kan plaatsvinden. Geschikte aseptische technieken moeten worden gebruikt om de infusie-oplossing te bereiden (zie instructies voor oplossing en verdunning).

Indien gebruikt in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine dient de intraveneuze lijn na toediening van gepegyleerd liposomaal doxorubicine en vóór toediening van Yondelis goed te worden doorgespoeld met 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie. Gebruik van andere verdunningsmiddelen dan 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie voor de doorspoeling van deze lijn kan precipitatie van gepegyleerd liposomaal doxorubicine veroorzaken (zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van gepegyleerd liposomaal doxorubicine voor specifieke hanteringsinstructies).

Instructies voor reconstitutie

Yondelis 0,25 mg

Elke injectieflacon met 0,25 mg trabectedine wordt opgelost in 5 ml water voor injectie. De verkregen oplossing heeft een concentratie van 0,05 mg/ml en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Voor het injecteren van 5 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon wordt een spuit gebruikt. De injectieflacon moet worden geschud totdat het product volledig is opgelost. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze of iets gelige oplossing, in essentie vrij van zichtbare deeltjes.

Deze gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg/ml trabectedine. Verdere verdunning is noodzakelijk en dit product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Yondelis 1 mg

Elke injectieflacon met 1 mg trabectedine wordt opgelost in 20 ml water voor injectie. De verkregen oplossing heeft een concentratie van 0,05 mg/ml en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Voor het injecteren van 20 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon wordt een spuit gebruikt. De injectieflacon moet worden geschud totdat het product volledig is opgelost. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze of iets gelige oplossing, in essentie vrij van zichtbare deeltjes.

Deze gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg/ml trabectedine. Verdere verdunning is noodzakelijk en dit product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Instructies voor verdunning

De gereconstitueerde oplossing moet in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of in glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie worden verdund. Het vereiste volume moet als volgt worden berekend:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{LO (m}^2\text{)} \times \text{individuele dosis (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

LO = lichaamsoppervlak

Als de toediening via een centrale veneuze lijn moet plaatsvinden, moet de juiste hoeveelheid gereconstitueerde oplossing uit de injectieflacon worden opgetrokken en worden toegevoegd aan de infusiezak die ≥ 50 ml oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie) bevat, waardoor een concentratie van trabectedine in de infusieoplossing van $\leq 0,030$ mg/ml wordt verkregen.

Als centrale veneuze toegang niet haalbaar is en een perifere veneuze lijn moet worden gebruikt, moet de gereconstitueerde oplossing worden toegevoegd aan een infusiezak met ≥ 1.000 ml oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie).

Parenterale oplossingen moeten voorafgaand aan toediening visueel op vreemde deeltjes worden geïnspecteerd. Zodra het infuus is bereid, moet dit onmiddellijk worden toegediend.

Instructies voor verwerking en verwijdering

Yondelis is een cytotoxisch geneesmiddel tegen kanker en, net als bij andere potentieel toxische samenstellingen, is bij de verwerking voorzichtigheid geboden. De procedures voor een juiste verwerking en verwijdering van cytostatica dienen te worden gevolgd. Personeel moet worden opgeleid in de juiste technieken voor het reconstitueren en verdunnen van het geneesmiddel en moet tijdens reconstitutie en verdunning beschermende kleding dragen, inclusief masker, bril en handschoenen. Zwanger personeel moet van het werken met dit geneesmiddel worden uitgesloten.

Accidentele aanraking met de huid, ogen of slijmvliezen moet onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water worden behandeld.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Yondelis enerzijds en type I glazen flessen, zakken en slangen van polyvinylchloride (PVC) en polyethyleen (PE), reservoirs van polyisopreen en implanteerbare vasculaire toegangssystemen van titanium anderzijds.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2007
Datum van laatste verlenging: 03 augustus 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2017

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking – 0,25 mg injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yondelis 0,25 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Trabectedine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 0,25 mg trabectedine.
1 ml gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg trabectedine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, kaliumdiwaterstoffosfaat, fosforzuur en kaliumhydroxide.
Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon met 0,25 mg trabectedine

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdere verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: met de nodige voorzichtigheid hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie de bijsluiter.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/417/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon – 0,25 mg injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Yondelis 0,25 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Trabectedine
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,25 mg trabectedine

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking – 1 mg injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yondelis 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Trabectedine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 1 mg trabectedine.
1 ml gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg trabectedine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, kaliumdiwaterstoffosfaat, fosforzuur en kaliumhydroxide.
Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon met 1 mg trabectedine

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdere verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: met de nodige voorzichtigheid hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie de bijsluiter.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/417/002

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon – 1 mg injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Yondelis 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Trabectedine
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 mg trabectedine

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Yondelis 0,25 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Yondelis 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (Trabectedine)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Yondelis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Yondelis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Yondelis bevat het werkzame bestanddeel trabectedine. Yondelis is een geneesmiddel tegen kanker dat voorkomt dat de tumorcellen zich vermeerderen.

Yondelis wordt gebruikt bij de behandeling van patiënten met gevorderd wekedelensarcoom, in die gevallen waarbij eerdere geneesmiddelen geen succes hebben gehad of bij patiënten bij wie het gebruik van andere geneesmiddelen niet geschikt is. Wekedelensarcoom is een kwaadaardige ziekte die ergens in de weke delen begint, zoals in de spieren, in vet of in ander weefsel (bijvoorbeeld in kraakbeen of bloedvaten).

Yondelis in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine (een ander geneesmiddel tegen kanker) wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met eierstokkanker die teruggekomen is na ten minste 1 eerdere behandeling en gevoelig is voor anti-kankergeneesmiddelen die platina bevatten.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor trabectedine of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige infectie.
- U geeft borstvoeding.
- U krijgt een vaccin tegen gele koorts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Yondelis of Yondelis in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine mag niet worden gebruikt als u ernstig letsel aan uw lever, nieren of hart heeft. Vertel het voordat u met de behandeling met Yondelis begint aan uw arts als u weet of vermoedt dat u problemen heeft met uw lever, nieren of hart.

Als zich een van de volgende situaties voordoet, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen:

- als u koorts ontwikkelt, omdat Yondelis bijwerkingen kan veroorzaken die uw bloed en lever beïnvloeden.
- als u zich nog steeds misselijk voelt, moet overgeven, of niet in staat bent om iets te drinken en daarom te weinig kunt plassen ondanks het feit dat u geneesmiddelen tegen misselijkheid heeft gekregen.
- als u ernstige spierpijn of spierzwakte heeft omdat dit een teken van beschadiging van uw spieren kan zijn (rabdomyolyse, zie rubriek 4).
- als u merkt dat Yondelis tijdens de infusie uit uw ader lekt. Dit kan leiden tot beschadiging en afsterven van weefselcellen rond de injectieplaats (weefselnecrose, zie ook rubriek 4) wat een operatie noodzakelijk kan maken.
- als u een allergische reactie (overgevoeligheid) ondervindt. In dit geval kunt u een van de volgende symptomen vertonen: koorts, moeilijkheden bij het ademen, roodheid van de huid of blozen of huiduitslag, misselijkheid of braken (zie rubriek 4).
- als u onverklaarbare gedeeltelijke of gehele zwelling (oedeem) met mogelijke lichtheid in het hoofd, duizeligheid of dorst (lage bloeddruk) waarneemt. Dit kan een teken zijn van een aandoening (capillairleksyndroom) die overmatige ophoping van vocht in uw weefsel kan veroorzaken en die dringend medisch onderzoek door uw arts vereist.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Yondelis mag niet door kinderen jonger dan 18 jaar met pediatrische sarcomen worden gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Yondelis nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U mag Yondelis niet gebruiken als u een vaccin tegen gele koorts krijgt en het gebruik van Yondelis wordt niet aanbevolen als u een vaccin krijgt toegediend dat levende virusdeeltjes bevat. Het effect van geneesmiddelen die fenytoïne (tegen epilepsie) bevatten, kan kleiner zijn als deze gelijktijdig met Yondelis worden gegeven en dit wordt daarom niet aanbevolen.

Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt tijdens uw behandeling met Yondelis, dient u nauwkeurig te worden bewaakt omdat de effecten van Yondelis:

- kunnen afnemen (voorbeelden hiervan zijn geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten: rifampicine (bij bacteriële infecties), fenobarbital (bij epilepsie) of St. Janskruid (*Hypericum perforatum*, een kruidengeneesmiddel tegen depressie)) of
- kunnen toenemen (voorbeelden hiervan zijn geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten: ketoconazol of fluconazol (bij schimmelinfecties), ritonavir (bij een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus [hiv]), claritromycine (bij bacteriële infecties), aprepitant (tegen misselijkheid en braken), ciclosporine (remt het afweersysteem van het lichaam) of verapamil (bij hoge bloeddruk en hartaandoeningen)).

Het gelijktijdig gebruik van om het even welk van deze geneesmiddelen samen met Yondelis dient dus, indien mogelijk, te worden vermeden.

Als u Yondelis of Yondelis in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine krijgt samen met een geneesmiddel dat beschadiging aan de lever of de spieren kan veroorzaken (rhabdomyolyse) kan het nodig zijn dat u nauwkeurig moet worden bewaakt, omdat er een verhoogd risico van lever- of spierbeschadiging kan zijn. Een voorbeeld van een geneesmiddel dat spierbeschadiging kan veroorzaken zijn geneesmiddelen die statinen bevatten (voor het verlagen van de cholesterolwaarde en ter voorkoming van een hart- en vaatziekte).

Waarop moet u letten met alcohol?

Tijdens behandeling met Yondelis moet het gebruik van alcohol worden vermeden, omdat dit de lever kan beschadigen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Yondelis mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling.

Als een zwangerschap optreedt, moet u uw arts onmiddellijk inlichten. Genetische counseling wordt dan aangeraden, omdat Yondelis genetische schade kan veroorzaken.

Borstvoeding

Yondelis mag niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Daarom moet u stoppen met het geven van borstvoeding voordat u met de behandeling begint en mag u niet opnieuw beginnen met het geven van borstvoeding totdat uw arts heeft aangegeven dat het weer veilig is om dat te doen.

Vruchtbaarheid

Mannen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling met Yondelis.

Wegens het risico op onomkeerbare onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met Yondelis moeten patiënten voorafgaand aan de behandeling advies inwinnen over het bewaren van eicellen of sperma.

Genetische counseling wordt ook aangeraden voor patiënten die na de therapie kinderen willen krijgen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tijdens uw behandeling met Yondelis kunt u zich vermoeid voelen en krachtverlies ervaren. Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap als u een van deze bijwerkingen ervaart.

Yondelis bevat kalium

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per injectieflacon, en daarom mag het worden beschouwd als in essentie 'kaliumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Yondelis wordt aan u toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapie. Het gebruik moet worden beperkt tot bevoegde oncologen of andere artsen die zijn gespecialiseerd in het toedienen van cytotoxische geneesmiddelen.

Voor de behandeling van wekedelensarcoom is de gebruikelijke dosis 1,5 mg/m² lichaamsoppervlak. Tijdens de behandelperiode zal uw arts u zorgvuldig bewaken en beslissen welke dosis Yondelis voor u het meest geschikt is. De aanbevolen dosis in Japanse patiënten is lager dan de gebruikelijke dosis voor alle andere etnische groepen, en bedraagt 1,2 mg/m² lichaamsoppervlak.

Voor de behandeling van eierstokkanker is de gebruikelijke dosis 1,1 mg/m² lichaamsoppervlak na toediening van een dosis gepegyleerd liposomaal doxorubicine van 30 mg/m² lichaamsoppervlak.

Voordat Yondelis aan u wordt toegediend, wordt het eerst opgelost en verdund voor intraveneuze infusie. Telkens wanneer u Yondelis voor de behandeling van wekedelensarcoom krijgt toegediend, duurt het ongeveer 24 uur voordat de totale oplossing in uw bloed terecht is gekomen. Bij de behandeling van eierstokkanker duurt dit 3 uur.

Om irritatie op de plaats van infectie te voorkomen verdient het aanbeveling dat Yondelis via een centraal veneuze lijn aan u wordt toegediend.

Voorafgaand aan en zo nodig tijdens de behandeling met Yondelis krijgt u ook geneesmiddelen die uw lever beschermen en die het risico op bijwerkingen, zoals misselijkheid en braken, verminderen.

Het infuus wordt eens in de 3 weken aan u toegediend, al kan uw arts soms uitstel van toediening aanbevelen om ervoor te zorgen dat u Yondelis in de meest geschikte dosis krijgt.

De duur van uw totale behandelperiode is afhankelijk van uw vooruitgang en hoe u zich voelt. Uw arts vertelt u hoe lang uw behandeling duurt. Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel of de combinatie ervan met gepegyleerd liposomaal doxorubicine bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u er niet zeker van bent wat de bijwerkingen hieronder zijn, vraag uw arts dan dit wat beter aan u uit te leggen.

Ernstige bijwerkingen veroorzaakt door behandeling met alleen Yondelis:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- Het kan zijn dat u verhoogde waarden van het gele pigment bilirubine in uw bloed heeft, dat geelzucht kan veroorzaken (een geelverkleuring van de huid, de slijmvliezen en de ogen).
- Uw arts kan regelmatig bloedonderzoeken laten doen om na te gaan of er zich in uw bloed afwijkingen voordoen.
- Het kan zijn dat uw arts in bepaalde situaties bloedonderzoeken aanvraagt om te voorkomen dat u spierbeschadiging (rabdomyolyse) krijgt. In zeer ernstige gevallen kan dit leiden tot nierfalen. *Als u ernstige spierpijn of spierzwakte ervaart, roep dan onmiddellijk medische hulp in.*

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- U kunt koorts hebben. *Als u een verhoogde temperatuur heeft, roep dan onmiddellijk medische hulp in.*
- Het kan ook zijn dat u pijn heeft in uw rug, uw spieren en uw gewrichten. Er kan een beschadiging aan uw zenuwen ontstaan die spierpijn, zwakte en een doof gevoel tot gevolg kan hebben. U kunt ook een algehele zwelling of een zwelling van de ledematen opmerken en een kriebelend gevoel op uw huid.
- Het kan zijn dat u een reactie op de plaats van injectie bemerkt. Tijdens de infusie met Yondelis kan het middel uit uw ader lekken, waardoor beschadiging en afsterven van weefselcellen rond de injectieplaats optreden (weefselnecrose, zie ook rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?") wat een operatie noodzakelijk kan maken.

Soms: komt bij minder dan 1 op de 100 mensen voor

- U kunt moeilijkheden ondervinden bij het ademen, een onregelmatige hartslag, een verminderde urineproductie, een plotse verandering van de mentale toestand, plaatsen waar de huid vlekkelig is, extreem lage bloeddruk die samengaat met abnormale testresultaten in het lab (afname van het aantal bloedplaatjes). **Zoek onmiddellijk medische hulp** als u een van de hierboven vermelde symptomen of klachten krijgt.
- U kunt mogelijk onverklaarbare gedeeltelijke of gehele zwelling (oedeem) met mogelijke lichtheid in het hoofd, duizeligheid of dorst (lage bloeddruk) merken. Dit kan een teken zijn van een aandoening (capillairleksyndroom) die overmatige ophoping van vocht in uw weefsel kan veroorzaken. **Raadpleeg direct een arts** als u de bovenstaande symptomen of tekenen bemerkt.

Zelden: komt bij minder dan 1 op 1000 mensen voor

- Uw huid en oogballen kunnen geel uitslaan (geelzucht), u kunt pijn ondervinden rechtsboven in uw buik, misselijkheid, braken, een algemeen gevoel van onwelbevinden, concentratieproblemen, desoriëntatie of verwardheid, slaperigheid. Deze symptomen kunnen kenmerkend zijn voor het onvermogen van de lever zijn normale functie uit te voeren. Als u een van de hiervoor beschreven symptomen of klachten vertoont, **zoek onmiddellijk medische hulp**.
- U kunt koorts krijgen, moeilijkheden bij het ademen, roodheid of blozen van de huid of huiduitslag, misselijk zijn of braken.

Zeer zelden: komt bij minder dan 1 op 10.000 mensen voor of Onbekend: het aantal gevallen kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens

- U zult mogelijk merken dat de Yondelis-infusievloeistof uit uw ader (extravasatie) lekt terwijl u deze toegediend krijgt. Dan zult u roodheid, zwelling, jeuk en ongemak op de injectieplaats ervaren. Als u een van deze symptomen of klachten krijgt, **vertel het onmiddellijk aan uw verpleegkundige of arts**.

Het kan leiden tot schade aan de weefselcellen rond de injectieplaats en afsterven ervan (weefselnecrose) waardoor een operatie nodig kan worden.

Sommige van de symptomen van extravasatie zijn mogelijk niet zichtbaar in de eerste uren nadat het gebeurd is. Er kunnen op de injectieplaats blaren verschijnen en afschilfering en verdonkering van de huid. Het is mogelijk dat de volledige omvang van de weefselschade pas na enkele dagen zichtbaar wordt. Als u een van de hiervoor beschreven symptomen of klachten krijgt, **zoek dan onmiddellijk medische hulp**.

Andere, minder ernstige bijwerkingen:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- Het kan zijn dat u:
 - zich moe voelt
 - kortademig bent (dyspneu)
 - makkelijker blauwe plekken krijgt
 - neusbloedingen heeft
 - vatbaarder bent voor infecties. Een infectie kan er ook voor zorgen dat uw temperatuur omhoog gaat (koorts).

Als een van deze symptomen zich bij u voordoet, roep dan onmiddellijk medische hulp in.

- Het kan ook zijn dat u uw eetlust verliest, dat u zich misselijk voelt of moet overgeven, en dat u last krijgt van obstipatie (verstopping). *Als u zich ondanks het feit dat u geneesmiddelen tegen misselijkheid heeft gekregen nog steeds misselijk voelt, moet overgeven, of niet in staat bent om iets te drinken en daarom te weinig kunt plassen, dan moet u onmiddellijk medische hulp inroepen.*
- Het kan zijn dat u hoofdpijn en krachtverlies bemerkt.

Vaak (bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- U kunt last hebben van: diarree, vochtverlies uit uw lichaam, een mondontsteking (stomatitis), pijn in de buik, gewichtsverlies, problemen met uw spijsvertering en een verandering in uw smaakzin.
- U kunt moeten hoesten.
- Het kan zijn dat uw haar uitvalt (alopecia).
- U kunt ook duizeligheid, slaapproblemen, lage bloeddruk en blozen ervaren.

Ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij de combinatie van Yondelis en gepegyleerd liposomaal doxorubicine:

Wanneer Yondelis wordt gebruikt in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine, dan is de kans groter dat sommige van deze bijwerkingen optreden en kunnen sommige bijwerkingen in ernstiger vorm voorkomen.

Vaak (bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- U kunt bloedinfecties krijgen (neutropenische infectie en neutropenische sepsis). Uw arts laat regelmatig uw bloed onderzoeken om eventuele afwijkingen in uw bloed op te sporen.
- U kunt flauwvallen.

U kunt zwakte krijgen van de belangrijkste hartkamers die het bloed rondpompen (disfunctie van het linkerventrikel), een plotselinge verstopping van een longslagader (longembolie) en een abnormale ophoping van vocht in uw longen waardoor zwelling kan ontstaan (longoedeem).

Soms: komt bij minder dan 1 op 100 mensen voor

- U kunt moeilijkheden ondervinden bij het ademen, een onregelmatige hartslag, een verminderde urineproductie, een plotse verandering van de mentale toestand, plaatsen waar de huid vlekkelig is, extreem lage bloeddruk die samengaat met abnormale testresultaten in het lab

(afname van het aantal bloedplaatjes). **Zoek onmiddellijk medische hulp** als u een van de hierboven vermelde symptomen of klachten krijgt.

- U kunt mogelijk onverklaarbare gedeeltelijke of gehele zwelling (oedeem) met mogelijke lichtheid in het hoofd, duizeligheid of dorst (lage bloeddruk) merken. Dit kan een teken zijn van een aandoening (capillairleksyndroom) die overmatige ophoping van vocht in uw weefsel kan veroorzaken. **Raadpleeg direct een arts** als u de bovenstaande symptomen of tekenen bemerkt.

Zelden: komt bij minder dan 1 op 1000 mensen voor

- U kunt koorts krijgen, moeilijkheden bij het ademen, roodheid of blozen van de huid of huiduitslag, zich onpasselijk voelen (misselijkheid) of overgeven (braken).
- U ondervindt mogelijk ernstige spierpijn (myalgie), stijfheid en spierzwakte. Het kan ook zijn dat de kleur van uw urine donker wordt. Al hetgeen hiervoor werd beschreven, zou een symptoom kunnen zijn van spierschade (rabdomyolyse)

Zeer zelden: komt bij minder dan 1 op 10.000 mensen voor of Onbekend: het aantal gevallen kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens

- U zult mogelijk merken dat de Yondelis-infusievloeistof uit uw ader (extravasatie) lekt terwijl u deze toegediend krijgt. Dan zult u roodheid, zwelling, jeuk en ongemak op de injectieplaats ervaren. Als u een van deze symptomen of klachten krijgt, **vertel het onmiddellijk aan uw verpleegkundige of arts.**

Het kan leiden tot schade aan de weefselcellen rond de injectieplaats en afsterven ervan (weefselnecrose) waardoor een operatie nodig kan worden.

Sommige van de symptomen of klachten van extravasatie zijn mogelijk niet zichtbaar in de eerste uren nadat het gebeurd is. Er kunnen op de injectieplaats blaren verschijnen en afschilfering en verdonkering van de huid. Het is mogelijk dat de volledige omvang van de weefselschade pas na enkele dagen zichtbaar wordt. Als u een van de hiervoor beschreven symptomen of klachten krijgt, **zoek dan onmiddellijk medische hulp.**

Andere, minder ernstige bijwerkingen

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- U kunt het hand-voetsyndroom krijgen. Dit kan zich uiten als rode huid van de handpalmen, vingers en voetzolen, die later opgezwollen en paars kunnen worden. Deze afwijkingen kunnen uitdrogen en afschilferen, of blaren gaan vormen die gaan zweren.

Vaak (bij maximaal 1 op de 10 patiënten):

- U kunt slijmvliesontsteking krijgen in de vorm van opzwellende roodheid van de binnenkant van uw mond, leidend tot pijnlijke plekken en zweren in de mond of tot ontsteking van het maag-darmkanaal.
- Uw huid kan sterker verkleuren en u kunt huiduitslag krijgen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: patientinfo@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Informatie over de stabiliteit bij gebruik van de opgeloste en verdunde oplossingen is opgenomen in de paragraaf met informatie voor artsen en verpleegkundigen.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er na reconstitutie of verdunning van het middel deeltjes in de oplossing zichtbaar zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is trabectedine.
Yondelis 0,25 mg: elke injectieflacon met poeder bevat 0,25 mg trabectedine.
Yondelis 1 mg: elke injectieflacon met poeder bevat 1 mg trabectedine.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, kaliumdiwaterstoffosfaat, fosforzuur (voor aanpassing van de pH) en kaliumhydroxide (voor aanpassing van de pH).

Hoe ziet Yondelis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Yondelis is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Het poeder heeft een witte tot gebroken witte kleur en wordt in een glazen injectieflacon geleverd.

Elke doos bevat 1 injectieflacon met 0,25 mg of 1 mg trabectedine.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Tel: +34 91 846 60 00
Fax: +34 91 846 60 01

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 10/2017

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik - bereiding, verwerking en verwijdering

De procedures voor een juiste verwerking en verwijdering van cytostatica dienen te worden gevolgd. Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen.

U moet zijn opgeleid in de juiste technieken voor het oplossen en verdunnen van Yondelis of de combinatie van Yondelis en gepegyleerd liposomaal doxorubicine en u moet tijdens oplossen en verdunnen beschermende kleding dragen, inclusief masker, bril en handschoenen. Accidentele aanraking met de huid, ogen of slijmvliezen moet onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water worden behandeld. U mag niet met dit geneesmiddel werken als u zwanger bent.

Preparaat voor intraveneuze infusie

Yondelis moet voorafgaand aan infusie worden opgelost en verder worden verdund (zie ook rubriek 3). *Geschikte aseptische technieken moeten worden gebruikt.*

Yondelis mag niet in hetzelfde infuus als mengsel met andere geneesmiddelen worden toegediend, met uitzondering van het oplosmiddel. Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Yondelis enerzijds en type I glazen flessen, zakken en slangen van polyvinylchloride (PVC) en polyethyleen (PE), reservoirs van polyisopreen en implanteerbare vasculaire toegangssystemen van titanium anderzijds.

Wanneer Yondelis in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine wordt gebruikt dan dient de intraveneuze lijn na toediening van gepegyleerd liposomaal doxorubicine en vóór toediening van Yondelis goed te worden doorgespoeld met 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie. Gebruik van andere verdunningsmiddelen dan 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie kan precipitatie van gepegyleerd liposomaal doxorubicine veroorzaken. (Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van het gepegyleerde liposomale doxorubicine voor specifieke hanteringsinstructies).

Instructies voor reconstitutie

Yondelis 0,25 mg: Injecteer 5 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon.

Yondelis 1 mg: Injecteer 20 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon.

Voor het injecteren van de juiste hoeveelheid steriel water voor injectie in de injectieflacon wordt een spuit gebruikt. Schud de injectieflacon totdat het product volledig is opgelost. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze of iets gelige oplossing, in essentie vrij van zichtbare deeltjes.

Deze gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg/ml trabectedine. Verdere verdunning is noodzakelijk en dit product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Instructies voor verdunning

Verdun de gereconstitueerde oplossing in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of in glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie. Bereken het vereiste volume als volgt:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{LO (m}^2\text{)} \times \text{individuele dosis (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

LO = lichaamsoppervlak

Trek de juiste hoeveelheid gereconstitueerde oplossing uit de injectieflacon. Als intraveneuze toediening via een centrale veneuze lijn moet plaatsvinden, moet de gereconstitueerde oplossing worden toegevoegd aan een infusiezak met ≥ 50 ml oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie), waardoor een concentratie van trabectedine in de infusieoplossing van $\leq 0,030$ mg/ml wordt verkregen.

Als centrale veneuze toegang niet haalbaar is en een perifere veneuze lijn moet worden gebruikt, voeg de gereconstitueerde oplossing dan toe aan een infusiezak met ≥ 1.000 ml oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie).

Inspecteer de parenterale oplossing voorafgaand aan intraveneuze toediening visueel op deeltjes. Zodra het infuus is bereid, moet dit onmiddellijk worden toegediend.

Stabiliteit bij gebruik van de oplossingen

Opgelost product

Na reconstitutie is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik bij maximaal 25°C gedurende 30 uur aangetoond.

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden verdund en gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt verdund en gebruikt, zijn de opslagduur voorafgaand aan gebruik van het gereconstitueerde product en de opslagvoorwaarden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Verdunde oplossing

Na verdunning is vanaf het tijdstip van reconstitutie de chemische en fysische stabiliteit bij maximaal 25 °C gedurende 30 uur aangetoond.