

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yondelis 0,25 mg

Yondelis 0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Yondelis 1 mg

Yondelis 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yondelis 0,25 mg

Cada frasco para injetáveis com pó contém 0,25 mg de trabectedina.

Um ml de solução reconstituída contém 0,05 mg de trabectedina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis com pó contém 2 mg de potássio e 0,1 g de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Yondelis 1 mg

Cada frasco para injetáveis com pó contém 1 mg de trabectedina.

Um ml de solução reconstituída contém 0,05 mg de trabectedina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis com pó contém 8 mg de potássio e 0,4 g de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Yondelis é indicado para o tratamento de doentes adultos com sarcoma avançado dos tecidos moles, após insucesso das antraciclínas e ifosfamida, ou de doentes a quem não convenha receber estes agentes. Os dados de eficácia baseiam-se principalmente em doentes com lipossarcoma e leiomiossarcoma.

Yondelis combinado com doxorubicina lipossomal peguilada (PLD) é indicado para o tratamento de doentes que sofreram uma recaída de cancro do ovário sensível à platina.

4.2 Posologia e modo de administração

Yondelis tem de ser administrado sob supervisão de um médico com experiência no uso de quimioterapia. O uso deste medicamento deve estar limitado a oncologistas qualificados ou outros profissionais de saúde especializados na administração de agentes citotóxicos.

Posologia

Para o tratamento de sarcoma dos tecidos moles, a dose recomendada é de 1,5 mg/m² de área de superfície corporal, administrada sob a forma de perfusão intravenosa durante 24 horas, com um intervalo de três semanas entre ciclos.

Para o tratamento de cancro do ovário, Yondelis é administrado de três em três semanas sob a forma de uma perfusão de 3 horas, numa dose de 1,1 mg/m², imediatamente a seguir a PLD 30 mg/m². Para minimizar o risco de reações à perfusão de PLD, a dose inicial é administrada a uma velocidade não superior a 1 mg/minuto. Se não for observada qualquer reação à perfusão, as perfusões de PLD subsequentes podem ser administradas ao longo de um período de 1 hora. (ver também Resumo das Características do Medicamento da PLD [RCM] para obter informações específicas sobre a administração).

Todos os doentes devem receber corticosteroides, por exemplo, 20 mg de dexametasona por via intravenosa 30 minutos antes da administração de PLD (em terapêutica combinada) ou de Yondelis (em monoterapia), não só como profilaxia antiemética como também porque parece proporcionar efeitos hepatoprotetores. Podem administrar-se antieméticos adicionais conforme o necessário.

É necessário o cumprimento dos seguintes critérios para permitir o tratamento com Yondelis:

- Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Bilirrubina \leq limite superior do normal (LSN)
- Fosfatase alcalina $\leq 2,5 \times$ LSN (considerar as isoenzimas hepáticas 5-nucleotidase ou gama—glutamil transpeptidase (GGT), caso a elevação possa ser de origem óssea).
- Albumina ≥ 25 g/l.
- Alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times$ LSN
- Depuração da creatinina ≥ 30 ml/min (monoterapia), creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) ou depuração de creatinina ≥ 60 ml/min (terapêutica combinada)
- Creatina fosfocinase (CPK) $\leq 2,5 \times$ LSN
- Hemoglobina ≥ 9 g/dl

Devem cumprir-se os mesmos critérios, enunciados acima, antes de novo tratamento. Caso contrário, o tratamento terá de ser adiado durante um período de até 3 semanas até que os critérios sejam cumpridos.

A monitorização adicional dos parâmetros hematológicos bilirrubina, fosfatase alcalina, aminotransferases e CPK deve ocorrer semanalmente durante os primeiros dois ciclos da terapêutica, e pelo menos uma vez entre tratamentos nos ciclos subsequentes.

Deve administrar-se a mesma dose para todos os ciclos, desde que não sejam observadas toxicidades de grau 3–4 e que o doente cumpra os critérios para novo tratamento.

Ajustes da dose durante o tratamento

Antes de novo tratamento, os doentes têm de cumprir os critérios de referência definidos acima. Caso ocorra qualquer dos acontecimentos seguintes a qualquer altura entre os ciclos, a dose terá de ser reduzida um nível, de acordo com o quadro 1 a seguir para os ciclos subsequentes:

- Neutropenia $< 500/\text{mm}^3$, que dure mais de 5 dias ou esteja associada a febre ou infeção
- Trombocitopenia $< 25.000/\text{mm}^3$

- Aumento da bilirrubina > LSN e/ou fosfatase alcalina > 2,5 x LSN
- Aumento das aminotransferases (AST ou ALT) > 2,5 x LSN (monoterapia) ou > 5 x LSN (terapêutica combinada), que não tenha recuperado ao dia 21
- Quaisquer outras reações adversas de grau 3 ou 4 (tais como náusea, vômito, fadiga)

Assim que se faça uma redução da dose devido a toxicidade, não se recomenda a escalada da dose em ciclos subsequentes. Caso reapareça qualquer destas toxicidades em ciclos subsequentes num doente que apresente benefício clínico, a dose poderá voltar a ser reduzida (ver abaixo). Podem ser administrados fatores estimulantes de colónias para toxicidade hematológica de acordo com as práticas locais habituais.

Quadro 1 - Quadro de modificação das doses para Yondelis (como agente simples para sarcoma dos tecidos moles (STM) ou combinado para cancro do ovário) e PLD

	Sarcoma dos tecidos moles	Cancro do ovário	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Dose inicial	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Primeira redução	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Segunda redução	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Ver RCM da PLD para obter informações mais pormenorizadas sobre os ajustes da dose de PLD.

Na eventualidade de serem necessárias reduções adicionais da dose, deve considerar-se a descontinuação do tratamento.

Duração do tratamento

Nos ensaios clínicos, não houve limites pré-definidos ao número de ciclos administrados. O tratamento foi continuado enquanto se observou benefício clínico. Administrou-se Yondelis durante 6 ou mais ciclos em 29,5% e 52% de doentes tratados com a dose e calendarização de monoterapia e terapêutica combinada, respetivamente. Os regimes de monoterapia e terapêutica combinada foram utilizados durante até 38 e 21 ciclos, respetivamente. Não se observaram toxicidades cumulativas em doentes tratados com ciclos múltiplos.

População pediátrica

O Yondelis não deve ser utilizado em crianças de menos de 18 anos de idade com sarcomas pediátricos devido a questões de eficácia (consultar os resultados do estudo em sarcoma pediátrico em 5.1).

Idosos

Não se efetuaram estudos específicos em idosos. Globalmente, 20% dos 1164 doentes na análise integrada de segurança de ensaios clínicos de monoterapia tinham mais de 65 anos. Dos 333 doentes com cancro do ovário que tomaram trabectedina combinada com PLD, 24% tinha uma idade igual ou superior a 65 anos, e 6% tinha mais de 75 anos. Não se observaram diferenças relevantes no perfil de segurança para esta população de doentes. Aparentemente, a depuração plasmática e o volume de distribuição de trabectedina não são influenciados pela idade. Por conseguinte, não se recomendam ajustes de rotina na dose com base unicamente em critérios etários.

Compromisso hepático

Não se efetuaram estudos com o regime proposto em doentes com disfunção hepática. Portanto, não estão disponíveis dados para a recomendação de uma dose inicial mais reduzida em doentes com compromisso hepático. Contudo, aconselha-se um cuidado especial e poderão ser necessários ajustes na dose nestes doentes, dado que a exposição sistémica será provavelmente aumentada e o risco de hepatotoxicidade poderá estar aumentado. Os doentes com bilirrubina elevada não devem ser tratados com Yondelis (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não se conduziram estudos que incluíssem doentes com compromisso renal (depuração da creatinina < 30 ml/min para monoterapia, e < 60 ml/min para o regime combinado) e, por conseguinte, Yondelis não deve ser utilizado nesta população de doentes (ver secção 4.4). Considerando as características farmacocinéticas de trabectedina (ver secção 5.2), não se justificam ajustes na dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Modo de administração

Recomenda-se vivamente a administração intravenosa através de um cateter venoso central (ver secções 4.4 e 6.6).

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à trabectedina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Infecção concomitante ou não controlada.
- Aleitamento (ver secção 4.6).
- Combinação com vacina contra a febre-amarela (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso hepático

Os doentes têm de cumprir critérios específicos relativamente a parâmetros da função hepática antes de iniciarem o tratamento com Yondelis. Dado que a exposição sistémica a trabectedina fica provavelmente aumentada devido ao compromisso hepático e, por conseguinte, o risco de hepatotoxicidade poderá estar aumentado, os doentes com patologias hepáticas clinicamente relevantes, como por exemplo hepatite crónica ativa, têm de ser monitorizados atentamente e a dose terá de ser ajustada se necessário. Os doentes com bilirrubina elevada não devem ser tratados com trabectedina (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A depuração da creatinina tem de ser monitorizada antes e durante o tratamento. Os regimes de monoterapia e terapêutica combinada com Yondelis não devem ser utilizados em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min e < 60 ml/min respetivamente (ver secção 4.2).

Neutropenia e trombocitopenia

Foram notificadas com muita frequência neutropenia e trombocitopenia de graus 3 ou 4 associadas a terapêutica com Yondelis. Deve efetuar-se um hemograma completo, incluindo a contagem diferencial e de plaquetas na situação basal, semanalmente durante os dois primeiros ciclos e, em seguida, uma vez entre os ciclos (ver secção 4.2). Os doentes que desenvolvam febre devem procurar assistência médica prontamente. Caso tal aconteça, deve iniciar-se imediatamente terapêutica de suporte ativa.

Yondelis não deve ser administrado a doentes que na situação basal apresentaram contagens de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm³ e contagem de plaquetas inferior a 100.000 células/mm³. Se ocorrer neutropenia grave (CAN < 500 células/mm³) durando mais de 5 dias ou associada a febre ou infeção, recomenda-se a redução da dose (ver secção 4.2).

Náusea e vómito

Deve administrar-se profilaxia antiemética com corticosteroides como, por exemplo, dexametasona a todos os doentes (ver secção 4.2).

Rabdomiólise e elevações graves de CPK (> 5 x LSN)

A trabectedina não deve ser utilizada em doentes com CPK > 2,5 x LSN (ver secção 4.2). A rabdomiólise foi notificada com pouca frequência, geralmente em associação com mielotoxicidade, anomalias graves nos testes da função hepática e/ou compromisso renal ou em vários órgãos. Por conseguinte, a CPK deve ser monitorizada atentamente sempre que um doente possa estar a experimentar qualquer destas toxicidades ou fraqueza ou dor muscular. Caso ocorra rabdomiólise, devem estabelecer-se prontamente medidas de suporte, tais como hidratação parentérica, alcalinização da urina e diálise, tal como indicado. Deve descontinuar-se o tratamento com Yondelis até que o doente recupere inteiramente.

Deve ter-se cuidado caso sejam administrados medicamentos associados a rabdomiólise (por ex. estatinas) em simultâneo com trabectedina, uma vez que o risco de rabdomiólise poderá ser aumentado.

Anomalias nos testes da função hepática (TFH)

Foram notificados aumentos agudos reversíveis na aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) na maior parte dos doentes. Yondelis não deve ser utilizado em doentes com bilirrubina elevada. Os doentes com aumentos na AST, ALT e fosfatase alcalina entre ciclos poderão necessitar de redução da dose (ver secção 4.2).

Reações no local de injeção

Recomenda-se vivamente o uso de um acesso venoso central (ver secção 4.2). Os doentes poderão desenvolver uma reação potencialmente grave no local de injeção caso a trabectedina seja administrada através de um cateter venoso periférico.

A extravasão de trabectedina pode causar necrose nos tecidos requerendo a sua remoção. Não existe antídoto específico para extravasão de trabectedina. A extravasão deve ser tratada utilizando a prática local.

Reações alérgicas

Durante a experiência pós-comercialização, foram notificadas reações de hipersensibilidade, com a ocorrência muito rara de resultados fatais, em associação com a administração de trabectedina, isoladamente ou em associação com PLD (ver secções 4.3 e 4.8).

Disfunção cardíaca

É recomendável monitorizar os doentes em termos de sinais ou sintomas cardíacos. É, igualmente, recomendado monitorizar a FEVE no início do estudo e, periodicamente, durante o tratamento, em particular em doentes com risco de miocardiopatia por exposição anterior a antraciclina ou em doentes com sintomas de diminuição da função cardíaca.

Outros

Deve evitar-se a coadministração de Yondelis com inibidores potentes da enzima CYP3A4 (ver secção 4.5). Caso tal não seja possível, será necessária a monitorização atenta das toxicidades e devem considerar-se reduções na dose de trabectedina.

Deve ter-se cuidado caso sejam administrados medicamentos associados a hepatotoxicidade em simultâneo com trabectedina, uma vez que o risco de hepatotoxicidade poderá ser aumentado.

O uso concomitante de trabectedina com fenitoína poderá reduzir a absorção de fenitoína, conduzindo a uma exacerbação das convulsões. Não se recomenda a combinação de trabectedina com fenitoína ou com vacinas vivas atenuadas, e está especificamente contraindicada a combinação com a vacina contra a febre-amarela (ver secção 4.3).

Deve evitar-se o uso concomitante de trabectedina com álcool (ver secção 4.5).

As mulheres com potencial para engravidar terão de usar contraceção eficaz durante o tratamento; nos 3 meses após o tratamento e devem informar imediatamente o médico que está a conduzir o tratamento caso ocorra uma gravidez (ver secção 5.3).

Os homens em idade fértil terão de usar contraceção eficaz durante o tratamento e nos 5 meses após o tratamento (ver secção 4.6).

Este medicamento contém potássio em concentração inferior a 1 mmol (39 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é essencialmente “isento de potássio”.

Ver também o Resumo das Características do Medicamento [RCM] da PLD para obter informações mais pormenorizadas sobre as advertências e precauções.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outras substâncias sobre a trabectedina

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Dado que a trabectedina é metabolizada sobretudo pela CYP3A4, é provável que as concentrações da trabectedina no plasma se apresentem aumentadas nos doentes tratados de forma concomitante com medicamentos que inibem potencialmente a atividade desta isoenzima. Do mesmo modo, a administração concomitante da trabectedina com indutores potentes da CYP3A4 pode aumentar a depuração metabólica da trabectedina. Dois estudos *in vivo* de fase 1 de interação medicamentosa confirmaram as tendências de aumento e diminuição nas exposições à trabectedina quando receberam cetoconazol e rifampicina, respetivamente.

Quando o cetoconazol foi administrado concomitantemente com a trabectedina, a exposição plasmática da trabectedina aumentou cerca de 21% no caso da C_{max} e 66% no caso da AUC, embora não tenham sido identificadas novas preocupações de segurança. É necessária uma monitorização atenta das toxicidades nos doentes a receberem trabectedina em associação com inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, fluconazol, ritonavir, claritromicina ou aprepitant por via oral) e, sempre que possível, tais associações devem ser evitadas. Se as mesmas forem necessárias, devem aplicar-se ajustes adequados da dose na ocorrência eventual de toxicidades (ver secções 4.2 e 4.4).

Quando a rifampicina foi administrada de forma concomitante com a trabectedina, tal resultou numa exposição plasmática reduzida da trabectedina em cerca de 22% para a C_{max} e 31% para a AUC. Por conseguinte, a utilização concomitante da trabectedina com indutores fortes da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, fenobarbital, hipericão) deve, se possível, ser evitada (ver secção 4.4).

Deve evitar-se o consumo de álcool durante o tratamento com trabectedina, devido à hepatotoxicidade do medicamento (ver secção 4.4).

Os dados pré-clínicos demonstraram que a trabectedina é um substrato para a glicoproteína P (P-gp). A administração concomitante de inibidores da P-gp, por ex. ciclosporina e verapamilo, poderá alterar a distribuição e/ou eliminação de trabectedina. Não foi estabelecida a relevância desta interação, por ex. toxicidade para o sistema nervoso central (SNC). Deve ter-se cuidado em situações deste tipo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não estão disponíveis dados clínicos suficientes acerca da exposição na gravidez. Contudo, com base no mecanismo de ação conhecido, a trabectedina poderá causar graves anomalias congénitas em caso de administração durante a gravidez. A trabectedina atravessou a placenta quando foi administrada a ratinhos durante a gravidez. A trabectedina não deve ser utilizada durante a gravidez. Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, a doente tem de ser informada do potencial risco para o feto (ver secção 5.3) e deve ser cuidadosamente monitorizada. Caso a trabectedina seja utilizada no final da gravidez, devem monitorizar-se cuidadosamente as potenciais reações adversas nos recém-nascidos.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar terão de usar contraceção eficaz durante o tratamento; nos 3 meses após o tratamento e devem informar imediatamente o médico que está a conduzir o tratamento caso ocorra uma gravidez (ver secção 5.3).

Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento deve ser ponderada a possibilidade de aconselhamento genético.

Amamentação

Desconhece-se se a trabectedina é excretada no leite humano. A excreção de trabectedina no leite não foi estudada em animais. A amamentação está contraindicada durante o tratamento e nos 3 meses seguintes (ver secção 4.3).

Fertilidade

Os homens em idade fértil terão de usar contraceção eficaz durante o tratamento; e nos 5 meses após o tratamento (ver secção 4.4).

A trabectedina pode ter efeitos genotóxicos. Deve procurar-se aconselhamento acerca da conservação de óvulos ou esperma antes do tratamento, devido à possibilidade de infertilidade irreversível devido à terapêutica com Yondelis.

Também se recomenda o aconselhamento genético para doentes que desejem ter filhos após a terapêutica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, foram notificadas fadiga e/ou astenia em doentes a receberem trabectedina. Os doentes em quem ocorra qualquer destas reações adversas durante a terapêutica não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A menos que especificado em contrário, o perfil de segurança de Yondelis, apresentado a seguir, baseia-se na avaliação de ensaios clínicos de doentes tratados com os regimes de tratamento recomendados para ambas as indicações.

Pode esperar-se que a maioria dos doentes tratados com Yondelis tenha reações adversas de qualquer grau (91% em monoterapia e 99% em terapêutica combinada) e menos de um terço reações adversas com gravidade de grau 3 ou 4 (10% em monoterapia e 25% em terapêutica combinada). As reações adversas mais frequentes, com qualquer grau de gravidade, foram neutropenia, náusea, vômito, aumentos da AST/ALT, anemia, fadiga, trombocitopenia, anorexia e diarreia.

Ocorreram reações adversas fatais em 1,9% e 0,9% dos doentes tratados nos regimes de monoterapia e terapêutica combinada, respetivamente. Foram frequentemente o resultado de uma combinação de acontecimentos, incluindo pancitopenia, neutropenia febril, nalguns casos com sepsia, envolvimento hepático, falência renal ou em vários órgãos e rabdomiólise.

Resumo em tabela das reações adversas

A frequência das reações adversas referidas abaixo classifica-se em: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

O quadro abaixo apresenta as reações adversas notificadas em $\geq 1\%$ dos doentes tratados com o regime

recomendado para sarcoma dos tecidos moles (1,5 mg/m², perfusão de 24 horas de 3 em 3 semanas), segundo as classes de sistemas de órgãos da base de dados MedDRA (Dicionário Médico para Atividades Regulamentares). Foram utilizadas tanto as reações adversas como os valores laboratoriais para a obtenção das frequências. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas notificadas em ≥ 1% dos doentes com sarcoma dos tecidos moles em ensaios clínicos
Infeções e infestações	Frequentes Infeção
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Neutropenia* (Grau 3 = 26%, Grau 4 = 24%), trombocitopenia* (Grau 3 = 11%, Grau 4 = 2%) anemia* (Grau 3 = 10%, Grau 4 = 3%), leucopenia* Frequentes Neutropenia febril
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Anorexia (Grau 3-4 < 1%) Frequentes Desidratação, Perda de apetite, hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes Cefaleia Frequentes Neuropatia sensorial periférica, disgeusia, tonturas, parestesia
Vasculopatias	Frequentes Hipotensão, afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes Dispneia (Grau 3-4 = 2%), tosse
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Vómito (Grau 3-4 = 6,5%), náusea (Grau 3-4 = 6%), obstipação (Grau 3-4 < 1%) Frequentes Diarreia (Grau 3-4 < 1%), estomatite (Grau 3-4 < 1%), dor abdominal, dispepsia, dor abdominal superior
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes Hiperbilirrubinemia* (Grau 3 = 1%), Alanina aminotransferase elevada* (Grau 3 = 38%, Grau 4 = 3%), Aspartato aminotransferase elevada* (Grau 3 = 44%, Grau 4 = 7%), fosfatase alcalina elevada no sangue*, Gama-glutamyltransferase elevada*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes Alopecia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes Mialgia, artralgia, lombalgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Fadiga (Grau 3-4 = 9%), astenia (Grau 3-4 = 1%) Frequentes Pirexia, edema, edema periférico, reação no local da injeção
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes Creatina fosfoquinase no sangue elevada* (Grau 3-4 = 4%), Creatinina no sangue elevada*, albumina no sangue diminuída* Frequentes Diminuição de peso

*Obtido de dados laboratoriais

O quadro a seguir contém a frequência e a gravidade de efeitos indesejáveis considerados como estando possivelmente relacionados com o medicamento do estudo e registados em ≥ 5% dos doentes com cancro do ovário aleatorizados para tomar Yondelis 1,1 mg/m²/PLD 30 mg/m² no ensaio principal

ET743-OVA-301. Foram utilizadas reações adversas e valores laboratoriais. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Reações adversas registadas em $\geq 5\%$ de doentes no ensaio clínico ET743-OVA-301					
Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Evento	Yondelis+PLD n=333		
			Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia*	91,6	29,7	42,3
		Leucopenia*	94,9	44,7	17,7
		Anemia*	94,9	12,9	5,7
		Trombocitopenia*	63,7	12,3	10,8
	Frequentes	Neutropenia febril*	6,9	4,5	2,4
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Anorexia	28,8	2,1	
	Frequentes	Hipocalcemia	6,3	2,1	
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia	6,6	0,3	
		Disgeusia	5,4	0,3	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia	6,6	0,3	
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náusea	70,9	8,7	
		Vómitos	51,7	9,9	0,3
		Obstipação	20,4	0,9	
		Estomatite	19,2	0,9	
		Diarreia	17,1	2,1	
	Frequentes	Dor abdominal	9,3	0,6	
		Dispepsia	7,5	0,3	
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Hiperbilirrubinemia*	(25,2)	(0,3)	
		Alanina aminotransferase aumentada*	96,1	45,6	4,5
		Aspartato aminotransferase aumentada*	89,5	12,0	1,8
		Fosfatase alcalina sérica aumentada*	61,3	1,5	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar	24	3,9	
		Alopecia	12		
	Frequentes	Erupção cutânea	8,1		
		Hiperpigmentação cutânea	5,4		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	42,3	5,7	0,3
		Astenia	15,3	1,2	
		Inflamação mucosa	11,4	2,1	
		Pirexia	10,2	0,9	
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Creatina fosfocinase sérica aumentada*	22,0	0,9	0,9

* Obtido de dados laboratoriais

As reações que se seguem foram registadas com uma frequência inferior a 5% no braço da terapêutica combinada, mas foram incluídas aqui pela sua relevância clínica: infeção neutropénica (< 1%), seps

neutropénica (< 1%), pancitopenia (1,8%), falência da medula óssea (1,5%), granulocitopenia (1,5%), desidratação, insônia, neuropatia sensorial periférica, síncope, disfunção ventricular esquerda (< 1%), embolismo pulmonar (1,2%), edema pulmonar (< 1%), tosse, hepatotoxicidade (< 1%), gama-glutamyltransferase aumentada, bilirrubina conjugada aumentada, dor musculoesquelética, mialgia, creatinina sérica aumentada, edema/edema periférico, reações no local do cateter.

No braço de Yondelis+PLD, os doentes não brancos (principalmente asiáticos) tiveram uma incidência maior do que os doentes brancos de reações adversas de grau 3 ou 4 (96% *versus* 87%), e reações adversas graves (44% *versus* 23% todos os graus). As diferenças verificaram-se principalmente em relação à neutropenia (93% *versus* 66%), anemia (37% *versus* 14%) e trombocitopenia (41% *versus* 19%). No entanto, as incidências de complicações clínicas relacionadas com toxicidade hematológica como, por exemplo, infecções graves ou hemorragias, ou que levaram à morte ou terminação do tratamento, foram semelhantes em ambas as subpopulações.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas mais frequentes

Doenças do sangue e do sistema linfático

Neutropenia:

A neutropenia é a toxicidade hematológica mais frequente. Seguiu um padrão previsível de início rápido e reversibilidade, e raramente esteve associada a febre ou infecção. Os nadires de neutrófilos ocorreram numa mediana de 15 dias e recuperaram numa semana. A análise por ciclo realizada em doentes tratados com o regime de monoterapia mostrou neutropenia de graus 3 e 4 em cerca de 19% e 8% dos ciclos, respetivamente. Nesta população, a neutropenia febril ocorreu em 2% dos doentes e em < 1% dos ciclos.

Trombocitopenia:

Ocorreram acontecimentos hemorrágicos associados a trombocitopenia em < 1% dos doentes tratados com o regime de monoterapia. A análise por ciclo realizada nestes doentes mostrou trombocitopenia de graus 3 e 4 em cerca de 3% e < 1% dos ciclos, respetivamente.

Anemia:

Ocorreu anemia em 93% e 94% dos doentes tratados com os regimes de monoterapia e terapêutica combinada, respetivamente. As percentagens de doentes anémicos na situação basal foram 46% e 35%, respetivamente. A análise por ciclo realizada em doentes tratados com regime de monoterapia mostrou anemia de graus 3 e 4 em cerca de 3% e 1% dos ciclos, respetivamente.

Afeções hepatobiliares

Aumentos de AST/ALT:

O tempo mediano para atingir os valores de pico foi de 5 dias, tanto para AST como para ALT. A maior parte dos valores diminuiu para grau 1 ou resolveu-se até ao dia 14–15 (ver secção 4.4). A análise por ciclo realizada em doentes tratados com regime de monoterapia mostrou elevações de grau 3 na AST e ALT em 12% e 20% dos ciclos, respetivamente. Ocorreram elevações de grau 4 na AST e ALT em 1% e 2% dos ciclos, respetivamente. A maior parte das elevações de transaminase melhorou para o grau 1 ou para os valores anteriores ao novo tratamento no prazo de 15 dias, e menos de 2% dos ciclos tiveram tempos de recuperação superiores a 25 dias. Os aumentos de ALT e AST não seguiram um padrão cumulativo, mas mostraram uma tendência para elevações de menor gravidade ao longo do tempo.

Hiperbilirrubinemia:

A bilirrubina tem um pico cerca de uma semana após o início e resolve-se cerca de duas semanas após o início.

Os testes à função hepática prevendo toxicidade grave (indo ao encontro da lei de Hy) e as manifestações clínicas de lesões hepáticas graves, com uma incidência inferior a 1% de sinais e

sintomas individuais, incluindo icterícia, hepatomegalia ou dor hepática foram pouco frequentes. Ocorreu mortalidade na presença de lesão hepática em menos de 1% dos doentes em ambos os regimes.

Outras reações adversas

Elevações de CPK e rabdomiólise: Observaram-se elevações de CPK, de qualquer grau, em 23-26% dos doentes em ambos os regimes. Foram notificados aumentos de CPK em associação com rabdomiólise em menos de 1% dos doentes.

Alopecia: Foi notificada alopecia em cerca de 3% dos doentes tratados com o regime de monoterapia; na maior parte dos casos, tratou-se de alopecia de grau 1.

Insuficiência hepática: foram notificados casos raros de insuficiência hepática (incluindo casos com resultados fatais) em doentes com patologias graves subjacentes tratados com trabectedina, tanto em ensaios clínicos como no enquadramento pós-comercialização. Alguns potenciais fatores de risco que poderão ter contribuído para a toxicidade aumentada da trabectedina observada nestes casos incluíram uma gestão da dose inconsistente com as diretrizes recomendadas, uma potencial interação com CYP3A4 devido a múltiplos substratos de CYP3A4 ou inibidores de CYP3A4 em competição, ou a ausência de profilaxia pela dexametasona.

Reações alérgicas: durante ensaios clínicos, a hipersensibilidade foi notificada em 2% dos doentes a receberem trabectedina isoladamente ou em associação com PLD, sendo que a maioria destes casos apresentou uma gravidade de Grau 1 ou 2.

Durante a experiência pós-comercialização, foram notificadas reações de hipersensibilidade, com a ocorrência muito rara de resultados fatais, em associação com a administração de trabectedina, isoladamente ou em associação com PLD (ver secções 4.3 e 4.4).

Extravasão e necrose dos tecidos: durante a vigilância pós-comercialização, foram notificados alguns casos de extravasão da trabectedina com subsequente necrose dos tecidos, requerendo um desbridamento (ver secção 4.4).

Choque séptico: casos de choque séptico, alguns dos quais foram fatais, foram notificados com pouca frequência em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, em doentes tratados em monoterapia ou com terapêutica de associação.

Síndrome de transudação capilar: Foram notificados casos de suspeita de síndrome de transudação capilar com a trabectedina. Pouco frequentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Existem dados limitados acerca dos efeitos da sobredosagem com trabectedina. As principais toxicidades previstas são gastrointestinais, de supressão da medula óssea e toxicidade hepática. Não está atualmente disponível nenhum antídoto específico para a trabectedina. Na eventualidade de uma sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados atentamente e devem instituir-se cuidados de apoio sintomático conforme o necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente antineoplásico, código ATC: L01CX01.

Mecanismo de ação

A trabectedina liga-se ao sulco menor do ácido desoxirribonucleico (ADN), curvando a hélice para o sulco maior. Esta ligação ao ADN desencadeia uma cascata de acontecimentos que afetam diversos fatores de transcrição, proteínas de ligação ao ADN e vias de reparação do ADN, resultando numa perturbação do ciclo celular.

Efeitos farmacodinâmicos

A trabectedina mostrou exercer atividade antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra um leque de linhas celulares tumorais humanas e tumores experimentais, incluindo tumores malignos como sarcoma, cancro da mama, cancro do pulmão de não pequenas células, cancro do ovário e melanoma.

Exames complementares de diagnóstico eletrocardiograma (ECG)

Num estudo de QT/QTc controlado por placebo, a trabectedina não prolongou o intervalo QTc em doentes com tumores malignos sólidos num estado avançado.

Eficácia clínica

A eficácia e segurança de trabectedina no sarcoma dos tecidos moles baseiam-se num ensaio aleatorizado em doentes com lipossarcoma ou leiomiossarcoma localmente avançados ou metastáticos, cuja doença havia progredido ou sofrido uma recaída após o tratamento com, pelo menos, antraciclina e ifosfamida. Neste ensaio, a trabectedina foi administrada ou a 1,5 mg/m² como perfusão intravenosa de 24 horas a cada 3 semanas, ou a 0,58 mg/m² semanalmente como perfusão intravenosa de 3 horas durante 3 semanas de um ciclo de 4 semanas. A análise final, especificada pelo protocolo, do tempo até à progressão (TTP) mostrou uma redução de 26,6% no risco relativo de progressão para os doentes tratados no grupo de 24-h /3sem. [Razão de Risco (RR) = 0,734, Intervalo de Confiança (IC): 0,554-0,974]. Os valores medianos de TTP foram de 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) no grupo 24-h / 3sem e de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) no grupo 3-h /sem. (p=0,0302). Não se detetaram diferenças significativas na sobrevivência global (SG). A sobrevivência mediana com o regime 24-h /3sem. foi de 13,9 meses (IC: 12,5-18,6) e 60,2% dos doentes estavam vivos ao final de 1 ano (IC: 52,0-68,5%).

Estão disponíveis dados adicionais de eficácia, de 3 ensaios, com um braço, de Fase II, em populações semelhantes tratadas com o mesmo regime. Estes ensaios avaliaram um total de 100 doentes com lipossarcoma e leiomiossarcoma e 83 doentes com outros tipos de sarcoma.

Os resultados de um programa ampliado de acesso para doentes com STM (estudo ET743-SAR-3002) revelam que entre os 903 indivíduos examinados quanto a SG, o tempo médio de sobrevivência foi de 11,9 meses (IC 95%: 11,2, 13,8). A sobrevivência média por tipo histológico de tumor foi de 16,2 meses [IC 95%: 14,1, 19,5] para indivíduos com leiomiossarcomas e lipossarcomas e 8,4 meses [IC 95%: 7,1, 10,7] para indivíduos com outros tipos de sarcomas. A sobrevivência média para indivíduos com lipossarcoma foi de 18,1 meses [IC 95%: 15,0, 26,4] e no caso de indivíduos com leiomiossarcoma foi de 16,2 meses [IC 95%: 11,7, 24,3].

Estão disponíveis dados adicionais sobre eficácia de um estudo randomizado de fase III controlado ativo de trabectedina vs. dacarbazina (Estudo ET743-SAR-3007), em doentes tratados a um lipo ou leiomiossarcoma não ressecável ou metastático que foram previamente tratados com um regime contendo, pelo menos, uma antraciclina e ifosfamida, ou um regime contendo antraciclina e um regime adicional de quimioterapia citotóxica. Os doentes no braço da trabectedina tiveram de receber uma injeção intravenosa de dexametasona 20 mg antes de cada perfusão de trabectedina. Em geral, 384 doentes foram randomizados para o grupo da trabectedina [1,5 mg/m² uma vez a cada 3 semanas (q3wk 24-h)] e 193 doentes para o grupo da dacarbazina (1 g/m² uma vez a cada 3 semanas). A idade mediana dos doentes era de 56 anos (dos 17 aos 81), 30% eram homens, 77% caucasianos, 12% afro-americanos e 4% asiáticos. Os doentes dos braços de trabectedina e dacarbazina receberam uma média de 4 e 2 ciclos, respetivamente. O ponto terminal de eficácia primária do estudo foi OS, que incluiu 381 eventos de morte (66% de todos os doentes randomizados): 258 (67,2%) mortes no grupo da trabectedina e 123 (63,7%) mortes no grupo da dacarbazina (HR 0,927 [95% CI: 0,748, 1,150; $p=0,4920$]). A análise final não demonstrou uma diferença significativa com um acompanhamento de sobrevivência média de 21,2 meses que resultou numa média de 13,7 meses (95% CI: 12,2, 16,0) para o braço da trabectedina e 13,1 meses [95% CI: 9,1, 16,2] para o braço da dacarbazina. Os principais pontos terminais secundários são resumidos na tabela seguinte:

Resultados de eficácia do Estudo ET743-SAR-3007

Pontos terminais / População do estudo	Trabectedina	Dacarbazina	Rácio de perigo / Rácio de probabilidade	Valor p
Ponto terminal primário	n=384	n=193		
Sobrevivência geral, n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Pontos terminais secundários	n=345	n=173		
PFS (meses; 95% CI)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
ORR, n (%); Rácio de probabilidades (95% CI)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
DOR (meses; 95% CI)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
CBR, n (%); Rácio de probabilidade (95% CI)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

Estão disponíveis dados adicionais sobre eficácia de um estudo randomizado, aberto, multicêntrico de fase II [JapicCTI-121850], conduzido em doentes japoneses com sarcoma relacionado com translocação (TRS), os mais comuns sendo lipossarcoma mixóide de células redondas (n=24), arcoma sinovial (n=18), condrossarcoma mesenquimal (n=6), e sarcoma de Ewing extra-esquelético/PNET, sarcoma alveolar de partes moles, rabiomiossarcoma alveolar e sarcoma das células claras (n=5 cada). O estudo avaliou a eficácia e a segurança da trabectedina vs. melhor cuidado de apoio (BSC), como terapêutica de segunda linha ou posterior para doentes com TRS avançado insensível ou intolerante ao regime de quimioterapia padrão. Os doentes receberam a dose de trabectedina de 1,2 mg/m² recomendada para doentes japoneses [1,2 mg/m² uma vez a cada 3 semanas (q3wk 24-h)]. No total, estiveram envolvidos no estudo 76 doentes japoneses, entre os quais 73 doentes foram incluídos no grupo de análise final. O ponto terminal primário do estudo foi PFS, que apresentou uma melhoria estatisticamente significativa a favor da trabectedina em relação a BSC [HR=0,07; 95% CI: 0,03-0,16; $p<0,0001$], com um PFS mediano no grupo da trabectedina de 5,6 meses [95% CI: 4,1-7,5] e no grupo BSC de 0,9 meses [95% CI: 0,7-1,0]. Os pontos terminais secundários incluem resposta objetiva analisada utilizando os critérios RECIST e Choi. Utilizando os critérios RECIST, o ORR entre os doentes tratados com trabectedina foi 3 (8,1%; 95% CI: 1,7-21,9%) e 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) entre os doentes tratados com melhor cuidado de apoio, enquanto o CBR foi de 24 (64,9%, 95% CI: 47,5-79,9%) versus 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%), respetivamente. Utilizando os critérios Choi, o ORR entre os doentes tratados com trabectedina

foi 4 (10,8%; 95% CI: 3,0-25,4%) e 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) entre os doentes tratados com o melhor cuidado de apoio, enquanto o CBR foi 7 (18,9%, 95% CI: 8,0-35,2%) versus 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%), respetivamente.

A eficácia da combinação Yondelis/PLD na recaída de cancro do ovário é baseada no ET743 OVA 301, um estudo de fase 3 aleatorizado de 672 doentes que tomaram trabectedina (1,1 mg/m²) e PLD (30 mg/m²) de 3 em 3 semanas ou PLD (50 mg/m²) de 4 em 4 semanas. A análise primária de sobrevivência sem progressão (PFS) foi realizada em 645 doentes com doença mensurável e avaliada por análise radiológica independente. O tratamento com o braço da terapêutica combinada resultou numa redução de risco de 21% para progressão da doença comparativamente com PLD isoladamente (RR=0,79, IC: 0,65-0,96, p=0,0190). As análises secundárias de PFS e a taxa de resposta favoreceram também o braço da terapêutica combinada. Os resultados das análises de eficácia principal estão resumidos no quadro abaixo:

Análises de eficácia do ET743-OVA-301

	Yondelis+PLD	PLD	Razão Risco/Probabilidades	Valor de p
Sobrevivência sem progressão (PFS)				
Análise de radiologia independente, doença mensurável *	n=328	n=317		
PFS mediana (IC 95%) (meses)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Taxa PFS de 12 meses (IC 95%) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Análise de oncologia independente, todos aleatorizados	n=336	n=335		
PFS mediana (IC 95%) (meses)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Sobrevivência global (SG) (análise final - n=522 eventos)				
Todos aleatorizados	n=337	n=335		
OS mediana (IC 95%) (meses)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Sobrevivência global (SG) na população sensível à platina (análise final - n=316 eventos)				
	n=218	n=212		
OS mediana (IC 95%) (meses)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Taxa global de resposta (ORR)				
Análise de radiologia independente, todos aleatorizados	n=337	n=335		
ORR (IC 95%) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Análise de eficácia primária

^a Teste Log-rank

^b Teste de Fisher

Com base em análise de oncologia independente, os doentes com intervalo sem platina (PFI) < 6 meses (35% no braço de Yondelis+PLD e 37% no braço de PLD) apresentavam PFS semelhante nos dois braços revelando ambos PFS mediana de 3,7 meses (RR=0,89, IC: 0,67-1,20). Em doentes com PFI ≥ 6 meses (65% no braço de Yondelis+PLD e 63% no braço de PLD), a PFS mediana foi 9,7 meses no braço de Yondelis+PLD comparativamente com 7,2 meses no braço de monoterapia com PLD (RR=0,66, IC: 0,52-0,85).

Na análise final, o efeito da combinação Yondelis+PLD vs. PLD isoladamente na sobrevivência global foi mais acentuado nos doentes com PFI ≥ 6 meses (população sensível à platina: 27,0 vs. 24,1 meses, RR=0,83, IC: 0,67-1,04) do que naqueles com PFI < 6 meses (população resistente à platina: 14,2 vs. 12,4 meses, RR=0,92, IC: 0,70-1,21).

O benefício na OS com Yondelis e PLD não se deveu ao efeito de terapêuticas subsequentes, as quais foram devidamente equilibradas entre os dois braços de tratamento.

Nas análises multivariadas incluindo PFI, o efeito do tratamento na sobrevivência global foi estatisticamente significativo favorecendo a combinação Yondelis+PLD em relação a PLD isoladamente (todos aleatorizados: PFS, p=0,0285, população sensível à platina: p=0,0319).

Não existem dados disponíveis da comparação de Yondelis+PLD com um regime à base de platina em doentes sensíveis à platina.

Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre braços de tratamento em medições globais de Qualidade de Vida.

População Pediátrica

No estudo de fase I-II SAR-2005, foram admitidos no total 50 doentes pediátricos com rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing ou sarcoma dos tecidos moles não rhabdomyosarcoma. Oito doentes foram tratados com uma dose de 1,3 mg/m² e 42 com 1,5 mg/m². A trabectedina foi administrada por perfusão intravenosa durante 24 horas com intervalos de 21 dias. Quarenta doentes apresentaram possibilidade integral de avaliação da resposta. Observou-se uma resposta parcial (RP) confirmada a nível central: no total RR: 2,4% IC 95% (0,1%-13,2%). A RP correspondeu a um doente com rhabdomyosarcoma alveolar. Duração da resposta foi de 6,5 meses. Não foram observadas respostas no caso do sarcoma de Ewing e STMNR, [RR: 0% IC 95% (0%-30,9%)]. Três doentes estabilizaram a doença (um, com rhabdomyosarcoma ao fim de 15 ciclos, um com sarcoma das células fusiformes ao fim de 2 ciclos e um com sarcoma de Ewing, ao fim de 4 ciclos).

Reações adversas: incluíram elevação reversível das enzimas hepáticas e eventos hematológicos; além destes registaram-se ainda febre, infeções, desidratação e trombose/embolia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A exposição sistémica após a administração intravenosa como perfusão a velocidade constante é proporcional à dose em doses até, e incluindo, 1,8 mg/m². O perfil farmacocinético de trabectedina é consistente com um modelo de disposição de compartimentos múltiplos.

Após a administração intravenosa, a trabectedina demonstra um volume aparente de distribuição elevado, consistente com uma ligação extensiva aos tecidos e às proteínas plasmáticas (94 a 98% da trabectedina no plasma encontra-se ligada a proteínas). O volume de distribuição da trabectedina no estado estacionário em seres humanos excede os 5000 l.

Biotransformação

O citocromo P450 3A4 é a principal isoenzima do citocromo P450 responsável pelo metabolismo oxidativo da trabectedina em concentrações clinicamente relevantes. Outras enzimas P450 poderão contribuir para o metabolismo. A trabectedina não induz nem inibe as principais enzimas do citocromo P450.

Eliminação

A eliminação renal de trabectedina inalterada em seres humanos é baixa (inferior a 1%). A semivida terminal é longa (valor da população da fase de eliminação terminal: 180-h). Após a administração de uma dose de trabectedina com radiomarcagem a doentes oncológicos, a média (DP) da recuperação fecal da radioatividade total é de 58% (17%), e a média (DP) de recuperação urinária é de 5,8% (1,73%). Com base na estimativa populacional para a depuração plasmática da trabectedina (30,9 l/h) e no rácio sangue/plasma (0,89), a depuração da trabectedina no sangue completo é de cerca de 35 l/h. Este valor é cerca de metade da taxa do fluxo sanguíneo hepático em seres humanos. Portanto, o rácio de extração de trabectedina pode ser considerado como moderado. A variabilidade interdoentes da estimativa populacional para a depuração plasmática da trabectedina foi de 49% e a variabilidade intradoentes foi de 28%.

Uma análise farmacocinética da população mostrou que quando administrada em combinação com PLD, a depuração plasmática de trabectedina reduziu 31%; a farmacocinética plasmática de PLD não foi influenciada pela administração concomitante de trabectedina.

Populações especiais

Uma análise farmacocinética da população indicou que a depuração plasmática da trabectedina não é influenciada pela idade (intervalo de 19–83 anos), sexo, peso corporal total (intervalo de 36 a 148 kg) ou área de superfície corporal (intervalo de 0,9 a 2,8 m²). Uma análise farmacocinética realizada à população revelou que as concentrações de trabectedina no plasma, observadas na população japonesa ao nível de dosagem de 1,2 mg/m², eram equivalentes às obtidas na população ocidental não japonesa de 1,5 mg/m².

Compromisso renal

Não existe influência relevante da função renal, medida pela depuração da creatinina, sobre a farmacocinética da trabectedina dentro do intervalo de valores ($\geq 30,3$ ml/min) presente nos doentes incluídos nos estudos clínicos. Não estão disponíveis dados para doentes com uma depuração da creatinina inferior a 30,3 ml/min. A baixa recuperação (< 9% em todos os doentes estudados) da radioatividade total na urina após uma única dose de trabectedina marcada com ¹⁴C indica que o compromisso renal tem pouca influência sobre a eliminação da trabectedina ou dos seus metabolitos.

Compromisso hepático

Ainda que a análise da população não tenha mostrado uma relação entre as concentrações de enzimas hepáticas no soro e a depuração plasmática da trabectedina, a exposição sistémica à trabectedina poderá estar aumentada nos doentes com compromisso hepático; por conseguinte, justifica-se a monitorização atenta da toxicidade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos indicam que a trabectedina tem um efeito limitado sobre os sistemas cardiovascular, respiratório e sistema nervoso central para exposições abaixo do intervalo clínico terapêutico, em termos de AUC.

Os efeitos da trabectedina sobre as funções cardiovascular e respiratória foram investigados *in vivo* (macacos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) anestesiados). Selecionou-se um plano de perfusão de 1 hora para atingir níveis plasmáticos máximos (valores C_{max}) dentro do intervalo dos observados na prática clínica. Os níveis plasmáticos de trabectedina foram de $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), mais elevados do que os atingidos nos doentes após perfusão a 1500 µg/m² para 24 horas (C_{max} de $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) e semelhantes aos atingidos após administração da mesma dose através de perfusão de 3 horas (C_{max} de $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

A mielossupressão e hepatotoxicidade foram identificadas como toxicidade primária para a trabectedina. Os resultados observados incluíram toxicidade hematopoiética (leucopenia grave, anemia, e depleção linfóide e da medula óssea), bem como aumentos nos testes da função hepática, degeneração hepatocelular, necrose epitelial intestinal, e reações locais graves no local da injeção. Foram detetados resultados toxicológicos renais em estudos de toxicidade multiciclo conduzidos em macacos. Estes resultados foram secundários a reação local grave no local de administração e, por conseguinte, de atribuição incerta à trabectedina; contudo, deve garantir-se cuidado na interpretação destes resultados renais, e não pode excluir-se toxicidade relacionada com o tratamento.

A trabectedina é genotóxica tanto *in vitro* como *in vivo*. Não se efetuaram estudos de carcinogenicidade a longo prazo.

Não se efetuaram estudos de fertilidade com trabectedina, mas observaram-se alterações histopatológicas limitadas nas gónadas em estudos de toxicidade de dose repetida. Considerando a natureza do composto (citotóxico e mutagénico), é provável que este afete a capacidade reprodutiva.

A transferência placentária de trabectedina e a exposição fetal a trabectedina foram observadas num estudo em ratinhos que receberam uma única dose de ¹⁴C-trabectedina a 0,061 mg/kg por via

intravenosa durante a gravidez. A concentração de radioatividade máxima no tecido fetal foi semelhante à observada no plasma ou sangue materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose.

Fosfato monopotássico.

Ácido fosfórico concentrado (para ajuste do pH).

Hidróxido de potássio (para ajuste do pH).

6.2 Incompatibilidades

Yondelis não deve ser misturado ou diluído com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis fechados:

60 meses.

Após a reconstituição

Foi demonstrada a estabilidade química e física para 30 horas a uma temperatura até 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser diluída e utilizada imediatamente. Caso não seja diluída e utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o uso do medicamento reconstituído, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e normalmente não serão superiores a 24 horas a uma temperatura de 2°C a 8°C, a menos que a reconstituição tenha tido lugar em condições controladas e de assepsia validada.

Após a diluição

Foi demonstrada a estabilidade química e física durante 30 horas a uma temperatura até 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Yondelis 0,25 mg

Frasco para injetáveis de vidro incolor de Tipo I, com uma rolha de borracha de butilo coberta por um selo destacável de alumínio, contendo 0,25 mg de trabectedina.

Cada embalagem de acondicionamento contém um frasco para injetáveis.

Yondelis 1 mg

Frasco para injetáveis de vidro incolor de Tipo I, com uma rolha de borracha de butilo coberta por um selo destacável de alumínio, contendo 1 mg de trabectedina.

Cada embalagem de acondicionamento contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação para perfusão intravenosa

Yondelis tem de ser reconstituído e posteriormente diluído antes da perfusão intravenosa. Devem utilizar-se as técnicas assépticas apropriadas para preparar a solução de perfusão (consulte as Instruções para a reconstituição e diluição).

Quando utilizado em combinação com PLD, a linha intravenosa deve ser bem lavada com solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%) após administração de PLD e antes da administração de Yondelis. **A utilização de qualquer diluente diferente da solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%) para a lavagem desta linha pode causar precipitação da PLD.** (ver também Resumo das Características do Medicamento da PLD para obter informações específicas sobre o manuseamento)

Instruções para a reconstituição

Yondelis 0,25 mg

Cada frasco para injetáveis, contendo 0,25 mg de trabectedina, é reconstituído com 5 ml de água para preparações injetáveis. A solução obtida tem uma concentração de 0,05 mg/ml e destina-se a utilização única.

Utiliza-se uma seringa para injetar 5 ml de água esterilizada para preparações injetáveis no frasco para injetáveis. Agite o frasco para injetáveis até à dissolução completa. A solução reconstituída resulta numa solução límpida, incolor ou ligeiramente amarelada, essencialmente isenta de partículas visíveis.

A solução reconstituída contém 0,05 mg/ml de trabectedina. Requer diluição adicional e destina-se a utilização única.

Yondelis 1 mg

Cada frasco para injetáveis, contendo 1 mg de trabectedina, é reconstituído com 20 ml de água para preparações injetáveis. A solução obtida tem uma concentração de 0,05 mg/ml e destina-se a utilização única.

Utiliza-se uma seringa para injetar 20 ml de água esterilizada para preparações injetáveis no frasco para injetáveis. Agite o frasco para injetáveis até à dissolução completa. A solução reconstituída resulta numa solução límpida, incolor ou ligeiramente amarelada, essencialmente isenta de partículas visíveis.

A solução reconstituída contém 0,05 mg/ml de trabectedina. Requer diluição adicional e destina-se a utilização única.

Instruções para a diluição

A solução reconstituída deve ser diluída com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%). O volume requerido deve calcular-se da seguinte forma:

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

ASC = Área da Superfície Corporal

Caso a administração seja efetuada através de um cateter venoso central, deve retirar-se a quantidade apropriada de solução reconstituída do frasco para injetáveis e adicionar-se a um saco para perfusão contendo ≥ 50 ml de líquido de diluição (solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%)), sendo a concentração de trabectedina na solução para perfusão $\leq 0,030$ mg/ml.

Caso o acesso venoso central não seja viável e tenha de ser utilizado um cateter venoso periférico, a solução reconstituída deve ser adicionada a um saco para perfusão contendo ≥ 1.000 ml de líquido de diluição (solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%)).

As soluções parentéricas devem inspecionar-se visualmente relativamente à presença de partículas antes da administração. Assim que a perfusão é preparada, deve administrar-se imediatamente.

Instruções para o manuseamento e eliminação

Yondelis é um medicamento anticancerígeno citotóxico e, tal como acontece com outros compostos potencialmente tóxicos, deve manusear-se cuidadosamente. Devem seguir-se os procedimentos para o manuseamento e eliminação de medicamentos citotóxicos. O pessoal deve receber formação acerca das técnicas corretas para a reconstituição e diluição do medicamento e deve usar vestuário de proteção, incluindo máscara, óculos e luvas, durante a reconstituição e diluição. As mulheres grávidas que façam parte do pessoal têm de ser excluídas de trabalhar com este medicamento.

O contacto acidental com a pele, olhos ou mucosas deve ser imediatamente tratado com uma quantidade abundante de água.

Não se observaram incompatibilidades entre Yondelis e frascos para injetáveis de vidro do tipo I, sacos e tubos de cloreto de polivinil (PVC) e polietileno (PE), nem com reservatórios de poli-isopreno e sistemas implantáveis de titânio para acesso vascular.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de setembro de 2007
Data da última renovação: 17 de setembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2016

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Acondicionamento secundário – Frasco para injetáveis de 0,25 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yondelis 0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Trabectedina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 0,25 mg de trabectedina.
1 ml de solução reconstituída contém 0,05 mg de trabectedina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: sacarose, fosfato monopotássico, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de potássio.
Consulte o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis com 0,25 mg de trabectedina

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após reconstituição e posterior diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico. Manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Para as condições de conservação do medicamento após a reconstituição e diluição, consultar o folheto informativo.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar o medicamento não utilizado ou os resíduos de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/417/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS LEGÍVEIS POR HUMANOS

PC:

SN:

NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco para injetáveis – Frasco para injetáveis de 0,25 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Yondelis 0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Trabectedina
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,25 mg de trabectedina

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Acondicionamento secundário – Frasco para injetáveis de 1 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yondelis 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Trabectedina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de trabectedina.
1 ml de solução reconstituída contém 0,05 mg de trabectedina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: sacarose, fosfato monopotássico, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de potássio.
Consulte o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis com 1 mg de trabectedina

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após reconstituição e posterior diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico. Manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Para as condições de conservação do medicamento após a reconstituição e diluição, consultar o folheto informativo.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar o medicamento não utilizado ou os resíduos de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/417/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS LEGÍVEIS POR HUMANOS

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis – Frasco para injetáveis de 1 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Yondelis 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Trabectedina
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mg de trabectedina

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Yondelis 0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão Yondelis 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão (Trabectedina)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Yondelis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Yondelis
3. Como utilizar Yondelis
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Yondelis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Yondelis e para que é utilizado

Yondelis contém a substância ativa trabectedina. Yondelis é um medicamento anticancerígeno, que funciona impedindo que as células do tumor se multipliquem.

Yondelis é utilizado para o tratamento de doentes com sarcoma avançado dos tecidos moles, nos casos em que medicamentos anteriores não tenham tido sucesso ou os doentes não reúnam as condições para os receber. O sarcoma dos tecidos moles é uma doença maligna que tem início algures nos tecidos moles, tais como os músculos, a gordura ou outros tecidos (por exemplo as cartilagens ou os vasos sanguíneos).

O Yondelis associado à doxorubicina lipossomal peguilada (PLD: outro medicamento anticancerígeno) é utilizado para o tratamento de doentes com cancro do ovário que sofreram uma recaída depois de, pelo menos, 1 terapêutica anterior e que não são resistentes a medicamentos anticancerígenos contendo compostos de platina.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Yondelis

Não utilize Yondelis:

- se tem alergia à trabectedina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alguma infeção grave.
- se estiver a amamentar.
- se vai receber a vacina da febre amarela.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Yondelis.

Yondelis ou em associação à PLD não deve ser utilizado se tiver lesões graves no fígado, nos rins ou no coração. Informe o seu médico caso tenha conhecimento ou suspeita de que tem quaisquer problemas de fígado, de rins ou de coração antes de começar o tratamento com Yondelis.

Deve procurar assistência médica imediatamente caso apareça qualquer das situações seguintes:

- Se desenvolver febre, dado que Yondelis pode causar efeitos secundários que afetem o sangue e o fígado.
- Se se sentir enjoado, vomitar ou não conseguir beber líquidos e, portanto, produzir menos urina, apesar de lhe serem administrados medicamentos contra o enjoo.
- Se sentir dor ou fraqueza muscular grave, dado que pode ser um sinal de lesão dos músculos (rabdomiólise, ver secção 4).
- Se notar uma fuga na veia durante a perfusão com Yondelis. Pode causar lesão e morte das células tecidulares à volta do local da injeção (necrose dos tecidos, ver também secção 4) que pode requerer cirurgia.
- Se tiver uma reação alérgica (hipersensibilidade). Neste caso, é possível que apresente um ou vários dos seguintes sinais: febre, dificuldades respiratórias, vermelhidão ou vermelhidão da pele ou um eczema(vermelhidão e inchaço), sensação de enjoo (náuseas) ou sensação de mal-estar (vómitos; ver secção 4).

Crianças e adolescentes

Yondelis não deve ser utilizado em crianças de menos de 18 anos de idade com sarcomas pediátricos.

Outros medicamentos e Yondelis

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não deve utilizar Yondelis se for receber a vacina da febre-amarela, e não se recomenda o uso de Yondelis se for receber uma vacina que contenha partículas de vírus vivos. O efeito dos medicamentos que contêm fenitoína (para a epilepsia) poderá ser diminuído caso sejam administrados em conjunto com Yondelis e, portanto, tal não é recomendado.

Se estiver a utilizar alguns dos seguintes medicamentos durante o tratamento com Yondelis, terá ter de ser seguido atentamente, dado que, em resultado, os efeitos de Yondelis são:

- diminuídos (como por exemplo os medicamentos que contêm rifampicina (para infeções bacterianas), fenobarbital (para a epilepsia) ou erva de S. João (*Hypericum perforatum*, um medicamento de ervanária para a depressão)) ou
- aumentados (como por exemplo os medicamentos que contêm cetoconazol ou fluconazol (para infeções fúngicas), ritonavir (para infeção pelo vírus da imunodeficiência humana [VIH]), claritromicina (para infeções bacterianas), aprepitant (para prevenir náuseas e vómitos), ciclosporina (inibe o sistema de defesa do organismo) ou verapamilo (para a pressão arterial alta e doenças do coração).

Assim, se possível, deve ser evitado o uso de qualquer um destes medicamentos em conjunto com Yondelis.

Se lhe for administrado Yondelis ou a combinação Yondelis+PLD juntamente com um medicamento que possa causar lesões no fígado ou nos músculos (rabdomiólise), poderá ter de ser seguido atentamente, dado que poderá haver um risco aumentado de lesões no fígado ou músculos. Os medicamentos que contêm estatinas (para baixar o colesterol e prevenir a doença cardiovascular) são um exemplo de medicamentos que podem causar danos musculares.

Yondelis com álcool

Deve evitar-se o consumo de álcool durante o tratamento com Yondelis, dado que poderá ser prejudicial ao fígado.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

O Yondelis não deve ser utilizado durante a gravidez. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

As mulheres com potencial para engravidar devem tomar medidas contraceptivas adequadas enquanto tomarem o Yondelis e nos 3 meses após o final do tratamento.

Em caso de gravidez deverá informar de imediato o seu médico e recomenda-se aconselhamento genético dado que o Yondelis pode causar danos genéticos.

Amamentação

Yondelis não deve ser administrado a doentes que estejam a amamentar. Portanto, terá de parar de amamentar antes de iniciar o seu tratamento e não poderá iniciar novamente a amamentação até que o seu médico tenha confirmado que é seguro fazê-lo.

Fertilidade

Os homens em idade fértil devem tomar precauções contraceptivas adequadas ao receber Yondelis e durante os 5 meses após o final do tratamento.

Os doentes devem procurar aconselhamento acerca da conservação de óvulos ou esperma antes do tratamento, devido ao risco de infertilidade irreversível devido à terapêutica com Yondelis.

É também recomendado aconselhamento genético para os doentes que desejem ter filhos depois da terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o seu tratamento com Yondelis, poderá sentir-se cansado e experimentar uma perda de força. Não conduza nem utilize quaisquer instrumentos ou máquinas se estiver a sentir qualquer destes efeitos secundários.

Yondelis contém potássio

Este medicamento contém potássio em concentração inferior a 1 mmol (39 mg) por frasco para injetáveis, e pode portanto considerar-se como sendo essencialmente “isento de potássio”.

3. Como utilizar Yondelis

Yondelis é-lhe administrado sob supervisão de um médico com experiência no uso de quimioterapia. O uso deste medicamento deve estar limitado a oncologistas ou outros profissionais de saúde especializados na administração de medicamentos citotóxicos.

Para o tratamento de sarcoma dos tecidos moles, a dose habitual é de 1,5 mg/m² de área de superfície corporal. Durante o período do tratamento, o seu médico irá segui-lo cuidadosamente e decidir a dosagem mais apropriada de Yondelis a administrar-lhe. A dosagem recomendada para doentes japoneses é inferior à dosagem habitual para todas as outras etnias, e é de 1,2 mg/m² de área de superfície corporal.

Para o tratamento de cancro do ovário, a dose habitual é 1,1 mg/m² de área de superfície corporal após a administração de 30 mg/m² de área de superfície corporal de PLD.

Antes de Yondelis lhe ser administrado, é reconstituído e diluído para administração por via intravenosa. De cada vez que Yondelis lhe for administrado para o tratamento de sarcoma dos tecidos moles, levará cerca de 24 horas para que toda a solução entre no seu organismo. Para o tratamento de cancro do ovário são necessárias 3 horas.

De modo a evitar a irritação no local da injeção, recomenda-se que Yondelis lhe seja administrado através de um cateter venoso central.

Ser-lhe-á administrado um medicamento antes e, conforme o necessário, durante o tratamento com Yondelis, de modo a proteger o seu fígado e reduzir o risco de efeitos secundários, tais como sentir-se enjoado (náuseas) e ter vômitos.

A perfusão é-lhe administrada a cada 3 semanas embora ocasionalmente o seu médico possa recomendar atrasos na dose para ter a certeza de que recebe a dose de Yondelis mais apropriada.

A duração do período completo de tratamento irá depender do seu progresso e do facto de se sentir bem ou não. O seu médico dir-lhe-á quanto tempo o seu tratamento irá durar. Fale com o seu médico se ainda tiver dúvidas acerca do uso deste medicamento.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento ou em associação à PLD pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se não tiver a certeza do que são os efeitos secundários indicados abaixo, deve pedir ao seu médico que lhos explique em maior detalhe.

Efeitos secundários graves provocados pelo tratamento só com Yondelis:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Pode ter níveis aumentados de um pigmento amarelo no sangue, a bilirrubina, o que pode causar icterícia (um amarelecimento da pele, mucosas e olhos).
- O seu médico irá pedir análises regulares ao sangue para detetar quaisquer anomalias no sangue.
- O seu médico pode pedir análises ao sangue em certas situações, de modo a evitar que desenvolva lesões nos músculos (rabdomiólise). Em casos muito graves, isto poderá conduzir a compromisso renal. *Se sentir uma forte dor ou fraqueza muscular, deve procurar assistência médica imediatamente.*

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Pode ter febre. *Se a sua temperatura subir, deve procurar assistência médica imediatamente.*
- Pode ainda sentir dores nas costas, nos músculos e nas articulações. Pode haver lesões nos nervos, que podem resultar em dor muscular, fraqueza e dormência. Pode sentir um inchaço generalizado ou inchaço dos membros, bem como uma sensação de arrepios na pele.
- Pode ter uma reação no local da injeção. Poderá ocorrer uma fuga na veia durante a perfusão com Yondelis, originando lesão e morte das células tecidulares à volta do local da injeção (necrose dos tecidos, ver também secção 2 "Advertências e precauções") que pode requerer cirurgia.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Pode ter dificuldades respiratórias, batimento cardíaco irregular, diminuição da frequência urinária, alteração abrupta do estado mental, zonas de pele manchada, tensão arterial extremamente baixa associada a resultados anormais em testes laboratoriais (diminuição na contagem de plaquetas).

Se tiver alguns dos sintomas ou sinais acima indicados, **deve procurar assistência médica imediatamente.**

Raros: podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- Pode apresentar um amarelecimento da pele e dos globos oculares (icterícia), dor no quadrante superior direito do abdómen, náuseas, vômitos, uma sensação geral de mal-estar, dificuldades de concentração, desorientação ou confusão ou sonolência. Estes sinais podem ser indicativos de incapacidade do fígado para funcionar normalmente. Se tiver alguns dos sintomas ou sinais acima indicados, **deve procurar assistência médica imediatamente.**
- Pode apresentar febre, dificuldades respiratórias, vermelhidão ou ruborização da pele ou um eczema, sensação de enjoo (náuseas) ou sensação de mal-estar (vômitos).

Muito raros: podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas, ou Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Poderá observar uma fuga da perfusão do Yondelis na sua veia (extravasão) enquanto este lhe é administrado. Constatará, então, a ocorrência de alguma vermelhidão, inchaço, comichão e desconforto no local de aplicação da injeção. Se tiver alguns destes sintomas ou sinais, **fale de imediato com o seu médico ou enfermeiro.**

Pode causar lesão e morte das células tecidulares à volta do local da injeção (necrose dos tecidos), o que pode requerer cirurgia.

Alguns dos sintomas ou sinais de extravasão poderão só ser visíveis várias horas após a sua ocorrência. Pode observar-se a formação de bolhas, descamação e escurecimento da pele no local. É possível que tenham de decorrer alguns dias antes de a extensão completa da lesão tecidular ser visível. Se tiver alguns dos sintomas ou sinais previamente descritos, **deve procurar assistência médica imediatamente.**

Outros efeitos secundários menos graves:

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- Pode:
 - sentir-se cansado
 - ter falta de ar (dispneia)
 - fazer nódoas negras com maior facilidade
 - sangrar do nariz
 - estar mais suscetível a infeções. Uma infeção também poderá provocar-lhe um aumento da temperatura (febre).

Se desenvolver algum destes sintomas, deve procurar assistência médica imediatamente.
- Pode ainda perder o apetite, sentir-se enjoado (náuseas) ou vomitar, e ficar com prisão de ventre. *Se se sentir enjoado, vomitar ou não conseguir beber líquidos e, portanto, produzir menos urina apesar de lhe serem administrados medicamentos contra o enjoo, deve procurar assistência médica imediata.*
- Pode sentir dor de cabeça e perda de força.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Pode ter diarreia, perda de água do organismo, inflamação da boca (estomatite), dor no abdómen (zona da barriga), perda de peso, desconforto digestivo e uma alteração no sentido do gosto.
- Pode ter tosse.
- Pode perder cabelo (alopécia).
- Pode ainda sentir tonturas, ter problemas de sono, pressão arterial baixa e vermelhidão

Efeitos secundários graves que podem ocorrer com a associação de Yondelis e PLD:

Quando Yondelis é utilizado associado à PLD, alguns destes efeitos secundários têm mais probabilidades de ocorrer e alguns podem ocorrer de uma forma mais grave.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Pode também ter infeções do sangue (infeção neutropénica e sepsé neutropénica). O seu médico prescreverá análises regulares ao sangue para detetar quaisquer anomalias no sangue.
- Pode ter uma síncope, também denominada desmaio.
- Pode ter uma fraqueza nos ventrículos, as principais câmaras de bombeamento do coração (disfunção ventricular esquerda), bloqueio súbito numa artéria pulmonar (embolismo pulmonar) e uma acumulação anormal de fluido nos pulmões, que leva a inchaço (edema pulmonar).

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Pode ter dificuldades respiratórias, batimento cardíaco irregular, diminuição da frequência urinária, alteração abrupta do estado mental, zonas de pele manchada, tensão arterial extremamente baixa associada a resultados anormais em testes laboratoriais (diminuição na contagem de plaquetas). Se tiver alguns dos sintomas ou sinais acima indicados, **deve procurar assistência médica imediatamente.**

Raros: podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- Pode apresentar febre, dificuldades respiratórias, vermelhidão ou ruborização da pele ou um eczema, sensação de enjoo (náuseas) ou sensação de mal-estar (vómitos).
- Pode sentir dores musculares graves (mialgia), rigidez e fraqueza muscular. Pode também sofrer um escurecimento da cor da urina. Todos os sintomas previamente descritos podem ser um sinal de danos nos músculos (rabdomiólise)

Muito raros: podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas, ou Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Poderá observar uma fuga da perfusão do Yondelis na sua veia (extravasão) enquanto esta lhe é administrada. Constatará, então, a ocorrência de alguma vermelhidão, inchaço, comichão e desconforto no local de aplicação da injeção. Se tiver alguns destes sintomas ou sinais, **fale de imediato com o seu médico ou enfermeiro.**

Pode causar lesão e morte das células tecidulares à volta do local da injeção (necrose dos tecidos), que pode requerer cirurgia.

Alguns dos sintomas ou sinais de extravasão poderão só ser visíveis várias horas após a sua ocorrência. Pode observar-se a formação de bolhas, descamação e escurecimento da pele no local.

É possível que tenham de decorrer alguns dias antes de a extensão completa da lesão tecidular ser visível. Se tiver alguns dos sinais previamente descritos, **deve procurar assistência médica imediatamente**

Outros efeitos secundários menos graves

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- Pode ter a síndrome de mão e pé. Pode apresentar-se sob a forma de pele vermelha nas palmas, dedos e solas dos pés que mais tarde poderão ficar inchados e adquirir uma cor violácea. As lesões podem secar e descamar, ou formar bolha com ulceração.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Pode ter inflamação mucosa sob a forma de um inchaço vermelho no interior da boca, levando a úlceras dolorosas e feridas na boca ou sob a forma de inflamação do aparelho gastrointestinal.
- Pode ter uma maior pigmentação da pele e erupção cutânea.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Yondelis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

A informação sobre a estabilidade durante o uso das soluções reconstituída e diluída está incluída na secção destinada aos médicos e aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento se forem visíveis partículas após a reconstituição ou diluição do medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser deitado fora em conformidade com as normas locais para medicamentos citotóxicos.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Yondelis:

- A substância ativa é a trabectedina.
Yondelis 0,25 mg: Cada frasco para injetáveis com pó contém 0,25 mg de trabectedina.
Yondelis 1 mg: Cada frasco para injetáveis com pó contém 1 mg de trabectedina.
- Os outros componentes são a sacarose, fosfato monopotássico, ácido fosfórico concentrado (para ajuste do pH) e hidróxido de potássio (para ajuste do pH).

Qual o aspeto de Yondelis e conteúdo da embalagem

Yondelis é um pó para concentrado para solução para perfusão. O pó tem uma cor branca a esbranquiçada e vem num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem exterior contém 1 frasco para injetáveis com 0,25 mg ou 1 mg de trabectedina.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em 07/2016

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização – preparação, manuseamento e eliminação

Devem seguir-se os procedimentos adequados para o manuseamento e eliminação de medicamentos citotóxicos. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.

Deve ter recebido formação acerca das técnicas corretas para a reconstituição e diluição de Yondelis ou em associação à PLD, e deve usar vestuário de proteção, incluindo máscara, óculos e luvas, durante a reconstituição e diluição. O contacto acidental com a pele, olhos ou mucosas deve ser imediatamente tratado com uma quantidade abundante de água. Não deve trabalhar com este medicamento se estiver grávida.

Preparação para perfusão intravenosa:

Yondelis deve ser reconstituído e posteriormente diluído antes da perfusão (ver também a secção 3).
Devem utilizar-se as técnicas assépticas apropriadas.

Yondelis não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma perfusão, para além do líquido de diluição. Não se observaram incompatibilidades entre Yondelis e frascos para injetáveis de vidro do tipo I, sacos e tubos de cloreto de polivinil (PVC) e polietileno (PE), nem com reservatórios de poli-isopreno e sistemas implantáveis de titânio para acesso vascular.

Quando Yondelis é utilizado associado à PLD, a linha intravenosa deve ser bem lavada com solução de glicose para perfusão 50 mg/ml (5%) após administração de PLD e antes da administração de Yondelis. A utilização de qualquer diluente diferente da solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%) pode causar precipitação de PLD. (Ver também Resumo das Características do Medicamento da PLD para obter informações específicas sobre o manuseamento).

Instruções para a reconstituição:

Yondelis 0,25 mg: Injete 5 ml de água esterilizada para preparações injetáveis no frasco para injetáveis.

Yondelis 1 mg: Injete 20 ml de água esterilizada para preparações injetáveis no frasco para injetáveis.

Utiliza-se uma seringa para injetar a quantidade correta de água esterilizada para preparações injetáveis no frasco para injetáveis. Agite o frasco para injetáveis até à dissolução completa. A solução reconstituída resulta numa solução límpida, incolor ou ligeiramente amarelada, essencialmente isenta de partículas visíveis.

A solução reconstituída contém 0,05 mg/ml de trabectedina. Requer diluição adicional e destina-se a utilização única.

Instruções para a diluição:

Dilua a solução reconstituída com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%). Calcule o volume requerido da seguinte forma:

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

ASC = Área da Superfície Corporal

Retire do frasco para injetáveis a quantidade apropriada de solução reconstituída. Caso a administração intravenosa seja efetuada através de um cateter venoso central, adicione a solução reconstituída a um saco para perfusão contendo ≥ 50 ml de líquido de diluição (solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%)), sendo a concentração de trabectedina na solução de perfusão $\leq 0,030$ mg/ml.

Caso o acesso venoso central não seja viável e tenha de ser utilizado um cateter venoso periférico, adicione a solução reconstituída a um saco para perfusão contendo ≥ 1.000 ml de líquido de diluição (solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%)).

Inspeccione visualmente a solução parentérica relativamente à presença de partículas antes da administração intravenosa. Assim que a perfusão é preparada, deve administrar-se imediatamente.

Estabilidade das soluções durante o uso:

Solução reconstituída:

Após a reconstituição, foi demonstrada a estabilidade química e física para 30 horas a uma temperatura até 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser diluída e utilizada imediatamente. Caso não seja diluída e utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o uso da solução reconstituída, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e normalmente não

serão superiores a 24 horas a uma temperatura de 2°C a 8°C, a menos que a reconstituição tenha tido lugar em condições de assepsia validadas e controladas.

Solução diluída:

Após a diluição, foi demonstrada a estabilidade química e física durante 30 horas a uma temperatura até 25°C.