

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

Yondelis 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yondelis 0,25 mg

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

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

Eccipienti con effetti noti

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

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

Yondelis 1 mg

Ogni flaconcino di polvere contiene 1 mg di trabectedina.

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

Eccipienti con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Per il trattamento del sarcoma dei tessuti molli, la dose raccomandata è di 1,5 mg/m² di superficie corporea, somministrata in infusione endovenosa nell'arco di 24 ore con un intervallo di tre settimane tra un ciclo e l'altro.

Per il trattamento del cancro ovarico Yondelis va somministrato ogni tre settimane in infusione di 3 ore ad una dose di 1,1 mg/m², immediatamente dopo la somministrazione di PLD 30 mg/m². Onde ridurre al minimo il rischio di reazioni all'infusione della PLD, la dose iniziale deve essere somministrata ad una velocità non superiore a 1 mg/minuto. Qualora non venga osservata alcuna reazione all'infusione, le successive infusioni di PLD possono essere somministrate nell'arco di 1 ora (per informazioni specifiche sulla somministrazione, vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto [RCP] della PLD).

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

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

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

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

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

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

Aggiustamento della dose durante il trattamento

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

- Neutropenia < 500/mm³ che dura per più di 5 giorni oppure associata a febbre o infezione
- Trombocitopenia < 25.000/mm³
- Aumento della bilirubina > ULN e/o della fosfatasi alcalina > 2,5 x ULN
- Aumento delle aminotransferasi (AST o ALT) > 2,5 x ULN (monoterapia) o > 5 x ULN (terapia in associazione), che non si sono ancora normalizzate dopo 21 giorni
- Eventuali altre reazioni avverse di grado 3 o 4 (come nausea, vomito, stanchezza)

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

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

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

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

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

Durata del trattamento

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

Popolazione pediatrica

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

Anziani

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

Compromissione epatica

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

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

Compromissione renale

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

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

Neutropenia e trombocitopenia

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

Yondelis non deve essere somministrato a pazienti con conte dei neutrofili < 1.500 cellule/mm³ e conte piastriniche < 100.000 cellule/mm³ al basale. In caso di sviluppo di neutropenia severa (ANC < 500 cellule/mm³) di durata superiore a 5 giorni o associata a febbre o a infezione, si raccomanda una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Nausea e vomito

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

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

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

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

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

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

Reazioni in sede di iniezione

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

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

Reazioni allergiche

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

Disfunzione cardiaca

I pazienti devono essere monitorati per gli eventi avversi di natura cardiaca o per la disfunzione miocardica.

Prima di iniziare il trattamento con trabectedina e successivamente a intervalli di 2 - 3 mesi fino all'interruzione della somministrazione della stessa, deve essere condotta un'attenta valutazione cardiaca comprendente la determinazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) mediante ecocardiogramma o arteriografia a porte multiple (MUGA).

I pazienti con LVEF sotto al limite inferiore di normalità (LVEF < LLN), precedente dose cumulativa di antracicline > 300 mg/m², età > 65 anni o una storia di malattia cardiovascolare (soprattutto per quelli trattati con farmaci cardiaci), possono avere un rischio aumentato di disfunzioni cardiache durante il trattamento con trabectedina in monoterapia o in combinazione con doxorubicina.

Per i pazienti con eventi avversi cardiaci di Grado 3 o 4 indicativi di cardiomiopatia oppure per i pazienti con una LVEF che scende sotto il LLN (intesa come diminuzione assoluta della LVEF $\geq 15\%$ o al di sotto del LLN con una diminuzione assoluta $\geq 5\%$), il trattamento con trabectedina deve essere interrotto.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS)

Casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS) sono stati segnalati con trabectedina (inclusi casi con esiti fatali). Se si manifestano i sintomi di una possibile CLS, come edema non altrimenti spiegabile con o senza ipotensione, il medico curante dovrebbe rivalutare il livello dell'albumina sierica. Una rapida discesa del livello dell'albumina sierica potrebbe essere indicativa di CLS. Se la diagnosi di CLS viene confermata dopo l'esclusione di altre cause, il medico curante deve interrompere il trattamento con trabectedina e iniziare un trattamento per la CLS in conformità con le linee guida istituzionali (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

Altre

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

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

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

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

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

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

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente 'senza potassio'.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altre sostanze sulla trabectedina

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Donne in età fertile

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Gli uomini in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e nei 5 mesi successivi al trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Reazioni avverse fatali si sono verificate nell'1,9% e nello 0,6% dei pazienti trattati rispettivamente con il regime in monoterapia e in associazione. Sono spesso state il risultato di una combinazione di eventi inclusi pancitopenia, neutropenia febbrile, alcune di loro con sepsi, coinvolgimento epatico, insufficienza renale o multiorganica e rabdomiolisi.

Tabella delle reazioni avverse

Il seguente profilo di sicurezza di Yondelis si basa sulle reazioni avverse riferite nelle sperimentazioni cliniche, negli studi di sicurezza post-autorizzazione e nelle segnalazioni spontanee.

La tabella qui di seguito visualizza le reazioni avverse riportate nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli e cancro ovarico trattati con Yondelis con il regime raccomandato in ogni indicazione. Per fornire le frequenze sono stati utilizzati sia le reazioni avverse sia i valori degli esami di laboratorio.

Le reazioni avverse sono elencate in ordine di Classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono classificate come molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni e infestazioni	Infezione neutropenica	Sepsi	Shock settico	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Neutropenia febbrile		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione dell'appetito	Disidratazione Ipokaliemia		
Disturbi psichiatrici		Insomnia		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Disgeusia Neuropatia sensoriale periferica Sincope*		
Patologie cardiache		Palpitazioni* Disfunzione ventricolare sinistra*		
Patologie vascolari		Ipotensione Vampate	Sindrome da aumentata permeabilità capillare	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Tosse	Embolia polmonare*	Edema polmonare	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale Nausea Vomito Costipazione Diarrea Stomatite	Dispepsia		
Patologie epatobiliari	Alanina amminotransferasi aumentata Aspartato amminotransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Bilirubina ematica aumentata	Gamma-glutamilttransferasi aumentata		Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritrodisestesia palmo-plantare*	Eruzione cutanea Alopecia Iperpigmentazione cutanea*		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena Creatinfosfochinasi aumentata	Artralgia Mialgia	Rabdomiolisi	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza Piressia Edema Infiammazione delle mucose*	Reazioni in sede di iniezione	Stravasos Necrosi dei tessuti molli	
Esami diagnostici	Creatinina ematica aumentata Albumina ematica diminuita	Diminuzione del peso		

* Reazione avversa solo per le pazienti affette da cancro ovarico, comprendendo i dati ricavati dalla ricerca ET743-OVA-301, uno studio randomizzato, di fase III, svolto su 672 pazienti trattate con trabectedina (1,1 mg/m²) e PLD (30 mg/m²) ogni 3 settimane oppure con PLD (50 mg/m²) ogni 4 settimane; e dallo studio ET743-OVC-3006 in cui sono state arruolate 576 pazienti trattate con PLD (30 mg/m²) seguito da trabectedina (1,1 mg/m²) ogni 3 settimane o con PLD in monoterapia (50 mg/m²) ogni 4 settimane.

Nel gruppo trattato con Yondelis+PLD dello studio ET743-OVA-301, i pazienti non di razza bianca (principalmente asiatici) hanno presentato un'incidenza maggiore di reazioni avverse di grado 3 o 4 (96% vs 87%), e di reazioni avverse gravi (44% vs 23% di ogni grado) rispetto ai soggetti di razza bianca. Le differenze sono state osservate principalmente per quanto riguarda la neutropenia (93% vs 66%), l'anemia (37% vs 14%) e la trombocitopenia (41% vs 19%). Tuttavia, l'incidenza di complicazioni cliniche associate a tossicità ematologica, quali gravi infezioni o emorragie, oppure quelle ad esito fatale o che hanno richiesto la sospensione del trattamento è stata simile in entrambi i sottogruppi.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse più frequenti

Patologie del sistema emolinfopoietico

Neutropenia:

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

Trombocitopenia:

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

Anemia:

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

Patologie epatobiliari

Aumento di AST/ALT:

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

Iperbilirubinemia:

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

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

Altre reazioni avverse

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

Sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS): casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS) sono stati segnalati con trabectedina (inclusi casi con esiti fatali) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antineoplastico, codice ATC: L01CX01.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Esame diagnostico elettrocardiogramma (ECG, *Electrocardiogram*)

In uno studio controllato verso placebo su QT/QTc, trabectedina non ha prolungato l'intervallo QTc nei pazienti con neoplasie solide avanzate.

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia e la sicurezza della trabectedina nel sarcoma dei tessuti molli si basano su uno studio randomizzato in pazienti con lipo o leiomiomasarcoma localmente avanzato o metastatico, la cui patologia è progredita o recidivata dopo trattamento con almeno antracicline e ifosfamide. In questa sperimentazione la trabectedina è stata somministrata a 1,5 mg/m² in infusione endovenosa di 24 ore ogni 3 settimane o a 0,58 mg/m² una volta alla settimana in infusione endovenosa di 3 ore per 3 settimane di un ciclo di 4 settimane. L'analisi finale specificata nel protocollo del tempo alla progressione (TTP, *Time To Progression*) ha mostrato una riduzione del 26,6% nel rischio relativo di progressione per i pazienti trattati nel gruppo 24-h q3wk [Rapporto di rischio (HR) = 0,734, intervallo di confidenza (IC): 0,554 - 0,974]. I valori mediani di TTP erano di 3,7 mesi (IC: 2,1 - 5,4 m) nel gruppo 24-h q3wk e 2,3 mesi (IC: 2,0 - 3,5 m) nel gruppo 3-h qwk (p = 0,0302). Non sono state rilevate differenze significative nel tasso di sopravvivenza globale (OS, *Overall Survival*). L'OS mediana con il regime 24-h q3wk è stato di 13,9 mesi (IC: 12,5 - 18,6) e il 60,2% dei pazienti era vivo a 1 anno (IC: 52,0 - 68,5%).

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

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

Sono disponibili ulteriori dati di efficacia di uno studio randomizzato, con controllo attivo, di fase III di trabectedina vs. dacarbazina (studio ET743-SAR-3007), in pazienti trattati per liposarcoma o leiomiomasarcoma non reseccabili o metastatici, precedentemente trattati con almeno un regime comprendente antracicline e ifosfamide o con un regime comprendente antracicline e un regime chemioterapico citotossico aggiuntivo. I pazienti del braccio trabectedina dovevano essere trattati con una iniezione endovenosa di desametasone 20 mg prima di ogni infusione di trabectedina. Complessivamente, 384 pazienti sono stati randomizzati al gruppo trabectedina [1,5 mg/m² una volta ogni 3 settimane (q3wk 24-h)] e 193 pazienti al gruppo dacarbazina (1 g/m² una volta ogni 3 settimane). L'età mediana dei pazienti era 56 anni (intervallo 17 - 81), il 30% era di sesso maschile, il 77% caucasici, il 12% afro-americani e il 4% asiatici. I pazienti dei bracci trabectedina e dacarbazina sono stati trattati con una mediana di 4 e 2 cicli rispettivamente. L'endpoint primario di efficacia dello studio era la OS, che ha incluso 381 decessi (66% di tutti i pazienti randomizzati): 258 (67,2%) decessi nel gruppo trabectedina e 123 (63,7%) decessi in quello dacarbazina (HR 0,927 [IC al 95%: 0,748, 1,150; p = 0,4920]). L'analisi finale non ha evidenziato differenze significative, con una mediana di follow-up della sopravvivenza 21,2 mesi, risultante in una mediana di 13,7 mesi (IC al 95%: 12,2, 16,0) nel braccio trabectedina e 13,1 mesi [IC al 95%: 9,1, 16,2] nel braccio dacarbazina. Gli endpoint secondari principali sono riassunti nella tabella qui sotto:

Risultati di efficacia dello studio ET743-SAR-3007

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

Uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico, di fase II [JapicCTI-121850], condotto su pazienti giapponesi con sarcoma associato a traslocazione (TRS), di cui le forme più comuni erano liposarcoma mixoide a cellule rotonde (n = 24), sarcoma sinoviale (n = 18), condrosarcoma mesenchimale (n = 6), sarcoma di Ewing extrascheletrico/PNET, sarcoma alveolare delle parti molli, rhabdomyosarcoma alveolare e sarcoma a cellule chiare (n = 5 ognuno), ha reso disponibili ulteriori dati sull'efficacia. Lo studio ha valutato l'efficacia della trabectedina vs. migliore terapia di supporto (BSC) come terapia di seconda linea o successiva in pazienti con TRS avanzato, non rispondenti o intolleranti a un regime chemioterapico standard. I pazienti sono stati trattati con trabectedina ad una dose di 1.2 mg/m², che era quella raccomandata per i pazienti giapponesi [1.2 mg/m² una volta ogni 3 settimane (q3wk 24-h)]. In questo studio sono stati arruolati complessivamente 76 pazienti giapponesi, fra cui 73 sono stati inclusi nell'analisi finale. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), che ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo a favore della trabectedina rispetto alla migliore terapia di supporto [HR = 0,07; IC al 95%: 0,03 - 0,16; p < 0,0001], con PFS mediana di 5,6 mesi [IC al 95%: 4,1 - 7,5] nel gruppo trabectedina e di 0,9 mesi nel gruppo BSC [IC al 95%: 0,7 - 1,0]. Gli endpoint secondari includevano la risposta obiettiva analizzata adottando i criteri RECIST e Choi. Adottando i criteri RECIST, il tasso di risposta globale (ORR) nei pazienti trattati con trabectedina era pari a 3 (8,1%; IC al 95%: 1,7 - 21,9%) e 0 (0%, IC al 95%: 0,0 - 9,7%) fra i pazienti trattati con la migliore terapia di supporto, mentre la CBR era pari a 24 (64,9%, IC al 95%: 47,5 - 79,9%) versus 0 (0%, IC al 95%: 0,0 - 9,7%), rispettivamente. Adottando i criteri Choi, il tasso di risposta globale (ORR) nei pazienti trattati con trabectedina era pari a 4 (10,8%; IC al 95%: 3,0 - 25,4%) versus 0 (0%, IC al 95%: 0,0 - 9,7%) nei pazienti trattati con la migliore terapia di supporto, mentre la CBR era pari a 7 (18,9%, IC al 95%: 8,0 - 35,2%) versus 0 (0%, IC al 95%: 0,0 - 9,7%), rispettivamente.

L'efficacia dell'associazione Yondelis/PLD nel cancro ovarico recidivante si basa sull'ET743-OVA-301, uno studio randomizzato, di fase III, svolto su 672 pazienti trattate con trabectedina (1,1 mg/m²) e PLD (30 mg/m²) ogni 3 settimane oppure con PLD (50 mg/m²) ogni 4 settimane. L'analisi primaria della sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata condotta su 645 pazienti con malattia misurabile ed è stata valutata mediante una revisione radiologica indipendente. Il trattamento con l'associazione dei medicinali si è tradotto in una diminuzione del rischio di progressione della malattia del 21% rispetto al trattamento con solo PLD (HR = 0,79, IC: 0,65 - 0,96, p = 0,0190). Analisi secondarie della PFS e del tasso di risposta sono risultate anch'esse superiori nel gruppo trattato con l'associazione. I risultati delle analisi principali di efficacia sono riportati nella tabella seguente:

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

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

* Analisi primaria d'efficacia

^a Log rank test

^b Test di Fisher

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

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

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

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

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

L'associazione Yondelis+PLD nel cancro ovarico recidivante è stata valutata anche nello studio di fase III ET743-OVC-3006, in cui donne con cancro ovarico dopo fallimento di un secondo regime a base di platino sono state randomizzate a ricevere Yondelis (1,1 mg/m²) e PLD (30 mg/m²) ogni 3

settimane o PLD (50 mg/m²) ogni 4 settimane. Le partecipanti allo studio dovevano essere platino-sensibili (PFI ≥6 mesi) dopo il loro primo regime a base di platino e aver mostrato una risposta completa o parziale a una seconda linea chemioterapica a base di platino (senza limitazioni in termini di PFI), ovvero queste pazienti potevano essere platino-sensibili (PFI ≥6 mesi) o platino-resistenti (PFI <6 mesi) dopo il loro secondo regime a base di platino. Secondo un'analisi post-hoc, il 42% dei soggetti arruolati era platino-resistente (PFI <6 mesi) dopo il loro ultimo regime a base di platino. L'endpoint primario dello studio ET743-OVC-3006 era l'OS e gli endpoint secondari includevano PFS e ORR. Le dimensioni dello studio sono state determinate in modo da arruolare circa 670 pazienti al fine di osservare 514 decessi per rilevare un HR di 0,78 per l'OS con una potenza dell'80% dato un livello di significatività a due code di 0,05 distribuito in due analisi previste sull'OS, quella ad interim (60% o 308/514 decessi) e quella finale (514 decessi). Sono state eseguite due analisi anticipate e non-programmate di futilità su richiesta del Comitato indipendente per il monitoraggio della sicurezza dei dati (IDMC). Dopo la seconda analisi di futilità eseguita in coincidenza del 45% degli eventi previsti (232/514 decessi), l'IDMC ha raccomandato l'interruzione dello studio a causa (1) della futilità dell'analisi primaria sull'OS e (2) del rischio eccessivo basato sullo squilibrio degli eventi avversi sfavorevole per Yondelis+PLD. All'interruzione anticipata dello studio, il 9% (52/572 trattati) dei soggetti ha interrotto il trattamento, il 45% (260/576 randomizzati) ha interrotto il follow-up e il 54% (310/576 randomizzati) è stato censurato dalla valutazione dell'OS, precludendo la possibilità di ottenere stime affidabili degli endpoint di PFS ed OS.

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

Popolazione pediatrica

Nello studio di fase I-II SAR-2005, sono stati arruolati in totale 50 pazienti pediatrici affetti da rhabdomyosarcoma, sarcoma di Ewing o sarcoma dei tessuti molli "non rhabdomyosarcoma" (NRSTS, non rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma). Otto pazienti sono stati trattati con una dose di 1,3 mg/m² e 42 con 1,5 mg/m². Ogni 21 giorni è stata somministrata trabectedina sotto forma di infusione endovenosa della durata di 24 ore. In 40 pazienti è stato possibile effettuare una valutazione completa della risposta. È stata osservata una risposta parziale (RP) confermata a livello centrale. RR globale: 2,5%; IC al 95%: 0,1% - 13,2%. La RP era relativa a un paziente con rhabdomyosarcoma alveolare. La durata della risposta è stata di 6,5 mesi. Per il sarcoma di Ewing e il NRSTS non è stata osservata alcuna risposta (RR: 0%; IC al 95%: 0% - 30,9%). In tre pazienti la malattia si è stabilizzata (uno con rhabdomyosarcoma dopo 15 cicli, uno con sarcoma a cellule fusiformi dopo 2 cicli e uno con sarcoma di Ewing dopo 4 cicli).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

L'esposizione sistemica dopo somministrazione endovenosa con velocità d'infusione costante è proporzionale alla dose, a dosi fino a 1,8 mg/m² inclusa. Il profilo farmacocinetico della trabectedina è coerente con un modello a compartimenti multipli.

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'eliminazione renale della trabectedina non modificata nell'uomo è bassa (meno dell'1%). L'emivita terminale è lunga (valore della popolazione della fase di eliminazione terminale: 180 ore). Dopo una dose di trabectedina radiomarcata somministrata a pazienti con cancro, il recupero medio (DS) della radioattività totale fecale è del 58% (17%), mentre il recupero medio (DS) urinario è del 5,8% (1,73%). In base alla stima della popolazione per la clearance plasmatica della trabectedina (30,9 L/h) e il rapporto sangue/plasma (0,89), la clearance della trabectedina nel sangue intero è di circa 35 L/h. Questo valore rappresenta circa una metà dell'indice del flusso ematico epatico umano. Pertanto il rapporto di estrazione della trabectedina può essere considerato moderato. La variabilità inter-paziente della stima della popolazione per la clearance plasmatica della trabectedina è stata del 49% e la variabilità intra-paziente del 28%.

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

Popolazioni speciali

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che la clearance plasmatica della trabectedina non è influenzata dall'età (intervallo 19 - 83 anni), dal sesso, dal peso corporeo (intervallo 36 - 148 kg) o dall'area della superficie corporea (intervallo: 0,9 - 2,8 m²). Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che le concentrazioni plasmatiche di trabectedina osservate nella popolazione giapponese ad una dose di 1,2 mg/m² erano equivalenti a quelle ottenute nella popolazione occidentale non giapponese con somministrazione di 1,5 mg/m².

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica della trabectedina è stato valutato in 15 pazienti oncologici con dosaggi da 0,58 a 1,3 mg/m², somministrati mediante infusione con durata di 3 ore. La media geometrica della dose normalizzata di esposizione alla trabectedina (AUC) era aumentata del 97% (90% IC: 20%, 222%) in 6 pazienti con compromissione epatica moderata (livelli sierici della bilirubina aumentati da 1,5 a 3 x ULN e aumento delle aminotransferasi (AST o ALT) < 8 x ULN) dopo somministrazione di una singola dose di trabectedina di 0,58 mg/m² (n = 3) o 0,9 mg/m² (n = 3) rispetto a 9 pazienti con funzionalità epatica normale dopo somministrazione di una singola dose di trabectedina di 1,3 mg/m² (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio

Potassio diidrogeno fosfato

Acido fosforico (per l'aggiustamento del pH)

Potassio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti

60 mesi.

Dopo ricostituzione

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

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

Dopo diluizione

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Per le condizioni di conservazione del medicinale prima della ricostituzione e della diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Yondelis 0,25 mg

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

Ogni scatola contiene un solo flaconcino.

Yondelis 1 mg

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

Ogni scatola contiene un solo flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione per l'infusione endovenosa

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

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

Istruzioni per la ricostituzione

Yondelis 0,25 mg

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

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

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

Yondelis 1 mg

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

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

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

Istruzioni per la diluizione

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

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

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

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

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

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

Istruzioni per la manipolazione e lo smaltimento

Yondelis è un medicinale antitumorale citotossico e, come con gli altri composti potenzialmente tossici, è necessario prestare particolare attenzione durante la manipolazione. Seguire le procedure per la corretta manipolazione e smaltimento dei prodotti medicinali citotossici. Il personale deve essere addestrato alle corrette tecniche di ricostituzione e diluizione del medicinale e deve indossare abiti

protettivi inclusa maschera, guanti e occhiali durante la ricostituzione e la diluizione. Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalla gestione di questo prodotto medicinale.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 settembre 2007

Data del rinnovo più recente: 03 agosto 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

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

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

Madrid
Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2. dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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