

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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 antraciclina 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 $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (considerar as isoenzimas hepáticas 5-nucleotidase ou gama—glutamil transpeptidase (GGT), caso a elevação possa ser de origem óssea).
- Albumina $\geq 25 \text{ g/l}$.
- Alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$
- Depuração da creatinina $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapia), creatinina sérica $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \text{ }\mu\text{mol/l}$) ou depuração de creatinina $\geq 60 \text{ ml/min}$ (terapêutica combinada)
- Creatina fosfocinase (CPK) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$
- Hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$

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 $> \text{LSN}$ e/ou fosfatase alcalina $> 2,5 \times \text{LSN}$
- Aumento das aminotransferases (AST ou ALT) $> 2,5 \times \text{LSN}$ (monoterapia) ou $> 5 \times \text{LSN}$ (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).

Doentes idosos

Não se efetuaram estudos específicos em doentes 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.

Doentes com afeção hepática

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 afeção hepática. 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).

Doentes com 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 secção 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

Afeção hepática

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 à afeção hepática 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 ($ANC < 500$ 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 vômito

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 ($> 5 \times$ LSN)

A trabectedina não deve ser utilizada em doentes com $CPK > 2,5 \times$ 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

consequente, 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.

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

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*. Dado que a trabectedina é metabolizada sobretudo pela CYP3A4, a coadministração de substâncias que inibem esta isoenzima, por ex. cetoconazol, fluconazol, rotinavir, claritromicina ou aprepitant, pode diminuir o metabolismo e aumentar as concentrações de trabectedina. Caso sejam necessárias combinações deste tipo, será necessária uma monitorização atenta das toxicidades (ver secção 4.4). Da mesma forma, a coadministração com indutores potentes desta enzima (por ex. rifampicina, fenobarbital, hipericão) poderá diminuir a exposição sistémica a trabectedina.

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 não deve ser utilizada durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário. Se for utilizada durante a gravidez, a doente deve 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 ocorrer 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 ($1,5 \text{ mg/m}^2$, 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 $\geq 1\%$ 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, hipocalémia
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-glutamilttransferase 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 elevada* 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 registrados em $\geq 5\%$ dos doentes com cancro do ovário aleatorizados para tomar Yondelis 1,1 mg/m²/PLD 30 mg/m² ou PLD 50 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			PLD n=330		
			Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia*	91,6	29,7	42,3	73,5	19,7	9,8
		Leucopenia*	94,9	44,7	17,7	81,8	16,0	4,0
		Anemia*	94,9	12,9	5,7	82,1	6,2	2,2
		Trombocitopenia*	63,7	12,3	10,8	27,4	2,5	1,8
	Frequentes	Neutropenia febril*	6,9	4,5	2,4	2,1	1,8	0,3
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Anorexia	28,8	2,1		20	1,5	
	Frequentes	Hipocalcemia	6,3	2,1		2,1		
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia	6,6	0,3		2,4		
		Disgeusia	5,4	0,3		2,7		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia	6,6	0,3		3,3	0,3	0,3
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náusea	70,9	8,7		37,6	2,4	
		Vómitos	51,7	9,9	0,3	23,9	2,1	
		Obstipação	20,4	0,9		15,5	0,3	
		Estomatite	19,2	0,9		31,2	4,8	0,3
		Diarreia	17,1	2,1		10	1,2	
	Frequentes	Dor abdominal	9,3	0,6		7	0,9	
		Dispepsia	7,5	0,3		6,1	0,6	
Afeções hepato-biliares	Muito frequentes	Hiperbilirrubinemia*	(25,2)	(0,3)		(12,9)	(0,3)	
		Alanina aminotransferase aumentada*	96,1	45,6	4,5	36,0	2,2	
		Aspartato aminotransferase aumentada*	89,5	12,0	1,8	42,6	1,2	0,3
		Fosfatase alcalina sérica aumentada*	61,3	1,5		41,8	1,2	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar	24	3,9		53,6	18,5	1,2
		Alopecia	12			13,3	0,3	
	Frequentes	Erupção cutânea	8,1			16,1	0,9	

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			PLD n=330		
			Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
		Hiperpigmentação cutânea	5,4			7		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	42,3	5,7	0,3	29,7	2,4	0,3
		Astenia	15,3	1,2		9,1	0,3	
		Inflamação mucosa	11,4	2,1		18,8	5,8	
		Pirexia	10,2	0,9		4,5	0,3	
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Creatina fosfocinase sérica aumentada*	22,0	0,9	0,9	13,7		

* 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, insónia, 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, infeções 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 infeção. 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.

Experiência pós-comercialização

Durante a vigilância pós-comercialização foram comunicados alguns casos de extravasão de trabectedina com subsequente necrose dos tecidos requerendo a sua remoção (ver secção 4.4).

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 OS, 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].

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/Probabilidade s	Valor de p
Sobrevivência sem progressão (PFS)				
Análise de radiologia independente, doença mensurável *	n=328	n=317		
PFS mediana (95% IC) (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 (95% IC) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Análise de oncologia independente, todos aleatorizados	n=336	n=335		
PFS mediana (95% IC) (meses)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Sobrevivência em geral (OS) (análise final - n=522 eventos)				
Todos aleatorizados	n=337	n=335		
OS mediana (95% IC) (meses)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Sobrevivência em geral (OS) na população sensível à platina (análise final - n=316 eventos)				
	n=218	n=212		
OS mediana (95% IC) (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 (95% IC) (%)	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 em geral 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 em geral 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 rabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing ou sarcoma dos tecidos moles não rabdomiossarcoma. 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 rabdomiossarcoma 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 rabdomiossarcoma 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.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento, nesta indicação, devido à raridade do sarcoma dos tecidos moles.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será atualizado se necessário.

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 feita num número limitado de doentes revela que a raça e a etnia não deverão ter efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética da trabectedina.

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.

Afeção hepática

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 afeção hepática; 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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.

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:

36 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

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

Cada embalagem de acondicionamento contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação para perfusão intravenosa

Devem utilizar-se as técnicas assépticas apropriadas. Yondelis deve ser reconstituído e posteriormente diluído antes da perfusão. Quando utilizado em combinação, 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%) 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

Cada frasco para injetáveis, contendo 0,25 mg de trabectedina, é reconstituído com 5 ml de água para 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 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 devem ser excluídas de trabalhar com este medicamento.

O contacto accidental 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

EU/1/07/417/001

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: 03 de agosto de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yondelis 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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 FARMACÊUTICA

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 antraciclina 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 $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (considerar as isoenzimas hepáticas 5-nucleotidase ou gama—glutamil transpeptidase (GGT), caso a elevação possa ser de origem óssea).
- Albumina $\geq 25 \text{ g/l}$.
- Alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$
- Depuração da creatinina $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapia), creatinina sérica $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) ou depuração de creatinina $\geq 60 \text{ ml/min}$ (terapêutica combinada)
- Creatina fosfocinase (CPK) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$
- Hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$

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 $> \text{LSN}$ e/ou fosfatase alcalina $> 2,5 \times \text{LSN}$
- Aumento das aminotransferases (AST ou ALT) $> 2,5 \times \text{LSN}$ (monoterapia) ou $> 5 \times \text{LSN}$ (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).

Doentes idosos

Não se efetuaram estudos específicos em doentes 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.

Doentes com afeção hepática

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 afeção hepática. 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).

Doentes com 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 secção 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

Afeção hepática

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 à afeção hepática 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 ($ANC < 500$ 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 vômito

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 ($> 5 \times$ LSN)

A trabectedina não deve ser utilizada em doentes com $CPK > 2,5 \times$ 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

consequente, 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.

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

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*. Dado que a trabectedina é metabolizada sobretudo pela CYP3A4, a coadministração de substâncias que inibem esta isoenzima, por ex. cetoconazol, fluconazol, rotinavir, claritromicina ou aprepitant, pode diminuir o metabolismo e aumentar as concentrações de trabectedina. Caso sejam necessárias combinações deste tipo, será necessária uma monitorização atenta das toxicidades (ver secção 4.4). Da mesma forma, a coadministração com indutores potentes desta enzima (por ex. rifampicina, fenobarbital, hipericão) poderá diminuir a exposição sistémica a trabectedina.

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 não deve ser utilizada durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário. Se for utilizada durante a gravidez, a doente deve 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 ocorrer 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 $\geq 1\%$ 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 Vômito (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-glutamilttransferase 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 elevada* 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 registrados em $\geq 5\%$ dos doentes com cancro do ovário aleatorizados para tomar Yondelis 1,1 mg/m²/PLD 30 mg/m² ou PLD 50 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			PLD n=330		
			Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia*	91,6	29,7	42,3	73,5	19,7	9,8
		Leucopenia*	94,9	44,7	17,7	81,8	16,0	4,0
		Anemia*	94,9	12,9	5,7	82,1	6,2	2,2
		Trombocitopenia*	63,7	12,3	10,8	27,4	2,5	1,8
	Frequentes	Neutropenia febril*	6,9	4,5	2,4	2,1	1,8	0,3
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Anorexia	28,8	2,1		20	1,5	
	Frequentes	Hipocalcemia	6,3	2,1		2,1		
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia	6,6	0,3		2,4		
		Disgeusia	5,4	0,3		2,7		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia	6,6	0,3		3,3	0,3	0,3
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náusea	70,9	8,7		37,6	2,4	
		Vómitos	51,7	9,9	0,3	23,9	2,1	
		Obstipação	20,4	0,9		15,5	0,3	
		Estomatite	19,2	0,9		31,2	4,8	0,3
		Diarreia	17,1	2,1		10	1,2	
	Frequentes	Dor abdominal	9,3	0,6		7	0,9	
		Dispepsia	7,5	0,3		6,1	0,6	
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Hiperbilirrubinemia*	(25,2)	(0,3)		(12,9)	(0,3)	
		Alanina aminotransferase aumentada*	96,1	45,6	4,5	36,0	2,2	
		Aspartato aminotransferase aumentada*	89,5	12,0	1,8	42,6	1,2	0,3
		Fosfatase alcalina sérica aumentada*	61,3	1,5		41,8	1,2	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar	24	3,9		53,6	18,5	1,2
		Alopecia	12			13,3	0,3	
	Frequentes	Erupção cutânea	8,1			16,1	0,9	

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			PLD n=330		
			Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
		Hiperpigmentação cutânea	5,4			7		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	42,3	5,7	0,3	29,7	2,4	0,3
		Astenia	15,3	1,2		9,1	0,3	
		Inflamação mucosa	11,4	2,1		18,8	5,8	
		Pirexia	10,2	0,9		4,5	0,3	
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Creatina fosfocinase sérica aumentada*	22,0	0,9	0,9	13,7		

* 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 ($< 1\%$), sepsé neutropénica ($< 1\%$), pancitopenia (1,8%), falência da medula óssea (1,5%), granulocitopenia (1,5%), desidratação, insónia, 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, infeções 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 infeção. 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.

Experiência pós-comercialização

Durante a vigilância pós-comercialização foram comunicados alguns casos de extravasão de trabectedina com subsequente *necrose dos tecidos* requerendo a sua remoção (ver secção 4.4).

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 OS, 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].

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/Probabilidade s	Valor de p
Sobrevivência sem progressão (PFS)				
Análise de radiologia independente, doença mensurável *	n=328	n=317		
PFS mediana (95% IC) (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 (95% IC) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Análise de oncologia independente, todos aleatorizados	n=336	n=335		
PFS mediana (95% IC) (meses)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Sobrevivência em geral (OS) (análise final - n=522 eventos)				
Todos aleatorizados	n=337	n=335		
OS mediana (95% IC) (meses)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Sobrevivência em geral (OS) na população sensível à platina (análise final - n=316 eventos)				
	n=218	n=212		
OS mediana (95% IC) (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 (95% IC) (%)	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 em geral 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 em geral 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 rabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing ou sarcoma dos tecidos moles não rabdomiossarcoma. 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 rabdomiossarcoma 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 rabdomiossarcoma 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.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento, nesta indicação, devido à raridade do sarcoma dos tecidos moles.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será atualizado se necessário.

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 feita num número limitado de doentes revela que a raça e a etnia não deverão ter efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética da trabectedina.

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.

Afeção hepática

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 afeção hepática; 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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.

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:

36 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

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

Devem utilizar-se as técnicas assépticas apropriadas. Yondelis deve ser reconstituído e posteriormente diluído antes da perfusão. Quando utilizado em combinação, 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%) 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

Cada frasco para injetáveis, contendo 1 mg de trabectedina, é reconstituído com 20 ml de água para 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 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 devem ser excluídas de trabalhar com este medicamento.

O contacto accidental 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

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: 03 de agosto de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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**

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

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

RPS

O ciclo do RPS do medicamento deverá seguir um ciclo anual até decisão contrária, por parte do CHMP.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

- **OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o Artigo 14(8) do Regulamento (CE) No 726/2004, o Titular da AIM deverá realizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Realizar mais investigações para elucidar quanto à possibilidade de se identificar indicadores de resposta ao Yondelis em doentes com sarcoma dos tecidos moles. O relatório final do estudo será entregue até 28 de fevereiro de 2013.	28 de fevereiro de 2013

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

Para uso intravenoso 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.

**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
Uso 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

Para uso intravenoso 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.

**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
Uso 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.

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 ou nos rins. Informe o seu médico caso tenha conhecimento ou suspeita de que tem quaisquer problemas de fígado ou de rins 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.

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 outros medicamentos, poderá ter de ser seguido atentamente, dado que, em resultado, os efeitos de Yondelis poderão ficar:

- 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 vômitos), ciclosporina (inibe o sistema de defesa do organismo) ou verapamilo (para a pressão arterial alta e doenças do coração).

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. O médico poderá prescrever Yondelis durante a gravidez apenas se for obviamente necessário. 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 do 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.

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 uso intravenoso. 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 lho 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.

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 nódos negros 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 sepse 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).

Outros efeitos secundários menos graves

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

- Pode ter o 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 inchar 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.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

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

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade do sarcoma dos tecidos moles.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

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 poliisopreno 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 injeções no frasco para injetáveis.

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

Utiliza-se uma seringa para injetar a quantidade correta de água esterilizada para 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%)).

Inspecione 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.