

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Yondelis 0,25 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Yondelis 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

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

Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 0,25 mg trabektediinia.

Yksi ml käyttökuuntoon saatettua liuosta sisältää 0,05 mg trabektediinia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 2 mg kaliumia ja 0,1 g sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

### **Yondelis 1 mg**

Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 1 mg trabektediinia.

Yksi ml käyttökuuntoon saatettua liuosta sisältää 0,05 mg trabektediinia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 8 mg kaliumia ja 0,4 g sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Yondelis on tarkoitettu edenneen pehmytkudossarkooman hoitoon aikuisilla potilailla, joiden antrasykliini- ja ifosfamidihoitot ovat epäonnistuneet tai joille nämä lääkkeet eivät sovi. Tehoa koskevat tiedot perustuvat lähinnä liposarkooma- ja leiomyosarkoomapotilaisiin.

Yondelis on tarkoitettu uusiutuneen platinalle herkän munasarjasyövän hoitoon yhdessä pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin (PLD) kanssa.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Yondelis tulee antaa syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Sitä saavat antaa vain syöpätautien erikoislääkärit tai muu nimenomaan sytotoksisten aineiden antoon perehtynyt terveydenhuollon ammattihenkilöstö.

### Annostus

Pehmytkudossarkooman hoidossa suositusannos on 1,5 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan mukaan laskettuna. Lääke annetaan 24 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon, ja hoitajaksojen välillä pidetään 3 viikon tauko.

Munasarjasyövän hoidossa Yondelis annetaan kolmen viikon välein 3 tuntia kestäväenä infuusiona annoksella 1,1 mg/m<sup>2</sup>, välittömästi 30 mg/m<sup>2</sup> PLD-annoksen jälkeen. PLD-hoitoon liittyvien infuusioreaktioiden riskin minimoimiseksi ensimmäinen annos annetaan enintään nopeudella 1 mg/min. Jos infuusioreaktioita ei havaita, myöhemmät PLD-infuusiot voidaan antaa 1 tunnin kuluessa (tarkemmat annosteluohjeet, ks. PLD-valmisteen valmisteyhteenveto [SmPC]).

Kaikille potilaille on annettava kortikosteroideja, esim. 20 mg deksametasonia, laskimoon 30 minuuttia ennen PLD-hoitoa (yhdistelmähoito) tai Yondelisin antoa (monoterapia). Tämä esilääkitys ei ainoastaan ehkäise pahoinvointia, vaan sillä on nähtävästi myös maksaa suojaavaa vaikutusta. Muita pahoinvointilääkkeitä voidaan antaa tarpeen mukaan.

Yondelis-hoito on sallittua vain, jos potilas täyttää seuraavat kriteerit:

- Absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC)  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Trombosyyttiarvo  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubiinipitoisuus  $\leq$  normaaliarvojen yläraja (ULN)
- Alkalinen fosfataasi  $\leq 2,5 \times$  ULN (jos arvojen suurentuminen voi olla luustoperäistä, harkitaan maksan isoentsyymi 5-nukleotidaasin tai gammaglutamyli-transpeptidaasin (GGT) tutkimista)
- Albumiini  $\geq 25$  g/l
- Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)  $\leq 2,5 \times$  ULN
- Kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$  ml/min (monoterapia), seerumin kreatiiniini  $\leq 1,5$  mg/dl ( $\leq 132,6$   $\mu\text{mol/l}$ ) tai kreatiniinipuhdistuma  $\geq 60$  ml/min (yhdistelmähoito)
- Kreatiinifosfokinaasi (CK)  $\leq 2,5 \times$  ULN
- Hemoglobiini  $\geq 9$  g/dl

Potilaan on täytettävä samat kriteerit myös ennen jokaista uutta hoitajaksoa. Muussa tapauksessa hoitoa tulee siirtää enintään 3 viikon ajan, kunnes kriteerit täyttyvät.

Lisäksi tiettyjä veriarvoja (bilirubiini, alkalinen fosfataasi, aminotransferaasiarvot ja kreatiniinifosfokinaasi) on seurattava viikoittain ensimmäisten kahden hoitajakson ajan ja tämän jälkeen vähintään kertaalleen aina hoitajaksojen välillä.

Kaikkien hoitajaksojen aikana käytetään samaa annosta, ellei potilaalla havaita asteen 3–4 toksisuutta ja jos hoidon uusimiskriteerit täyttyvät.

### *Annosmuutokset hoidon aikana*

Potilaiden on täytettävä edellä kuvatut lähtötilannetta koskevat kriteerit ennen kutakin uutta hoitajaksoa. Jos mitään seuraavista ilmenee missään vaiheessa hoitajaksojen välillä, myöhempien hoitajaksojen annosta on pienennettävä yhden annostason verran taulukon 1 mukaisesti:

- Neutropenia  $< 500/\text{mm}^3$ , joka kestää yli 5 vrk tai johon liittyy kuumetta tai jokin infektio
- Trombosytopenia  $< 25\,000/\text{mm}^3$

- Bilirubiiniarvot suurenevat normaaliarvojen ylärajaa suuremmiksi ja/tai alkalisen fosfataasin arvo tasolle  $> 2,5 \times \text{ULN}$
- Aminotransferaasiarvot (ASAT tai ALAT) suurenevat tasolle  $> 2,5 \times \text{ULN}$  (monoterapia) tai  $> 5 \times \text{ULN}$  (yhdistelmähoito) eivätkä normalisoidu päivään 21 mennessä
- Potilaalle kehittyä jokin muu asteen 3 tai 4 haittavaikutus (esim. pahoinvointi, oksentelu, väsymys)

Jos annosta on kertaalleen pienennetty toksisuuden takia, annoksen suurentaminen myöhempien hoitajaksojen yhteydessä ei ole suositeltavaa. Jos tällaista toksisuutta ilmenee uudelleen myöhempien hoitajaksojen aikana, mutta potilas hyötyy kliinisesti hoidosta, annosta voidaan pienentää edelleen (ks. alla). Hematologisen toksisuuden hoitamiseksi voidaan antaa verisolujen kasvutekijöitä paikallisten vakiokäytäntöjen mukaisesti.

**Taulukko 1: Yondelisin ja PLD:n annosmuutostaulukko (kun Yondelisia käytetään monoterapiana pehmytkudossarkooman (STS) hoitoon tai yhdessä PLD:n kanssa munasarjasyövän hoitoon)**

	Pehmytkudos-sarkooma	Munasarjasyöpä	
		Yondelis	PLD
Aloituserä	1,5 mg/m <sup>2</sup>	1,1 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>
Ensimmäinen annosmuutos	1,2 mg/m <sup>2</sup>	0,9 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>
Toinen annosmuutos	1 mg/m <sup>2</sup>	0,75 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>

Tarkemmat tiedot PLD-annoksen muuttamisesta, ks. PLD-valmisteen valmisteyhteenveto.

Jos annosta on tarpeen pienentää edelleen, on harkittava hoidon lopettamista.

#### *Hoidon kesto*

Kliinisissä tutkimuksissa annettavien hoitajaksojen määrää ei rajoitettu etukäteen. Hoitoa jatkettiin niin pitkään kuin siitä oli kliinistä hyötyä. Yondelisia annettiin vähintään 6 hoitajakson ajan 29,5 %:lle monoterapiaa saaneista potilaista ja 52 %:lle yhdistelmähoitoa saaneista. Kaikkia potilaita hoidettiin tässä ehdotetun annoksen ja aikataulun mukaisesti. Monoterapiaa käytettiin enimmillään 38 hoitajakson ajan ja yhdistelmähoitoa enimmillään 21 hoitajakson ajan. Potilailla, jotka ovat saaneet useita hoitajaksoja, ei ole havaittu kumuloituvaa toksisuutta.

#### *Pediatriiset potilaat*

Yondelis-valmistetta ei pidä käyttää lapsuusiän sarkoomia sairastavien alle 18 vuoden ikäisten lasten hoitoon sen tehoon liittyvien huolenaiheiden vuoksi (ks. kohdasta 5.1 lapsille tehdyn sarkoomatutkimuksen tulokset).

#### *Iäkkäät potilaat*

Erityisesti iäkkäitä potilaita koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Yhteensä 20 % kliinisten monoterapia-tutkimusten integroituun turvallisuusanalyysiin otetusta 1 164 potilaasta oli yli 65-vuotiaita. Munasarjasyövän tutkimuksissa 333 potilasta sai trabektediiniä yhdessä PLD:n kanssa. Heistä 24 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 6 % yli 75-vuotiaita. Tässä potilasryhmässä ei havaittu mitään merkitseviä eroja lääkkeen turvallisuuden suhteen. Ikä ei nähtävästi vaikuta trabektediinin puhdistumaan plasmasta eikä sen jakautumistilavuuteen. Tästä syystä annoksen rutiininomaista muuttamista vain iän perusteella ei suositella.

### *Maksan vajaatoiminta*

Erityinen varovaisuus on suotavaa, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, sillä systeeminen trabektediinialtistus on tavallista suurempi ja myös maksatoksisuuden riski voi suurentua. Jos potilaan seerumin bilirubiiniarvot ovat koholla lähtötilanteessa, hänelle ei saa antaa Yondelis-hoitoa. Maksantoimintakokeiden tuloksia on seurattava Yondelis-hoidon aikana, koska annoksen muuttaminen voi olla aiheellista (ks. taulukko 1 ja kohta 4.4).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Valmisteella ei ole tehty tutkimuksia, joihin olisi otettu munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min monoterapiaa käyttävillä tai < 60 ml/min yhdistelmähoitoa saavilla). Näin ollen Yondelis-hoitoa ei saa käyttää tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4). Trabektediinin farmakokineettisten ominaisuuksien vuoksi (ks. kohta 5.2) annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

### Antotapa

Laskimoon antaminen keskuslaskimoyhteyden kautta on hyvin suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys trabektediinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Samanaikainen vakava tai hallitsematon infektio
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.4)

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Maksan vajaatoiminta

Potilaiden maksatoiminnan on täytettävä tietyt kriteerit ennen Yondelis-hoidon aloittamista. Maksan vajaatoiminta suurentaa systeemisen trabektediinialtistuksen keskimäärin noin kaksinkertaiseksi (ks. kohta 5.2), ja toksisuuksien riski saattaa näin ollen suurentua. Jos potilaalla on kliinisesti huomattava maksasairaus, esim. aktiivinen krooninen hepatiitti, hänen tilaansa on seurattava tarkoin ja annosta on muutettava tarvittaessa. Jos potilaan seerumin bilirubiiniarvot ovat koholla, hänelle ei saa antaa trabektediinihoitoa (ks. kohta 4.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistumaa on seurattava ennen hoitoa ja sen jälkeen. Yondelis-hoitoa ei tule käyttää, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (monoterapia) tai < 60 ml/min (yhdistelmähoito) (ks. kohta 4.2).

## Neutropenia ja trombosytopenia

Yondelis-hoidon yhteydessä on ilmoitettu hyvin yleisesti asteen 3 ja 4 neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Potilaalta on otettava täydellinen verenkuva (johon sisältyy valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyyttiarvon mittaust) lähtötilanteessa, kerran viikossa ensimmäisten kahden hoitajakson aikana ja sen jälkeen kertaalleen aina hoitajaksojen välillä (ks. kohta 4.2). Jos potilaalle nousee kuume, hänen on hakeuduttava ripeästi lääkärin hoitoon. Tässä tapauksessa aktiivinen tukihoido on aloitettava välittömästi.

Yondelis-hoitoa ei pidä antaa, jos potilaan lähtötilanteen neutrofiiliarvo on alle  $1\,500/\text{mm}^3$  tai trombosyyttiarvo alle  $100\,000/\text{mm}^3$ . Annoksen pienentäminen (ks. kohta 4.2) on suositeltavaa, jos potilaalle kehittyy vaikea neutropenia (ANC-arvo  $< 500/\text{mm}^3$ ), joka kestää yli 5 vrk tai johon liittyy kuumetta tai infektoita.

## Pahoinvointi ja oksentelu

Kaikille potilaille on annettava pahoinvointia estävä kortikosteroidiesilääkitys, esim. deksametasoniesilääkitys (ks. Kohta 4.2).

## Rabdomyolyyysi ja CK-arvojen vaikea kohoaminen ( $> 5 \times \text{ULN}$ )

Trabektediinia ei tule käyttää, jos potilaan CK-arvot ovat  $> 2,5 \times \text{ULN}$  (ks. kohta 4.2). Rabdomyolyyysia on ilmoitettu melko harvoin, ja sen yhteydessä on yleensä esiintynyt luuydintoksisuutta, vaikeita maksa-arvojen poikkeavuuksia ja/tai munuaisten vajaatoimintaa tai monielinvauriota. Tästä syystä CK-arvoja tulee seurata tarkoin, jos potilaalla saattaa olla tämäntyyppistä toksisuutta tai lihasteikkoutta tai lihaskipua. Jos potilaalle kehittyy rabdomyolyyysi, on ryhdyttävä ripeästi kussakin tapauksessa aiheellisiin tukitoimiin (esim. parenteraalinen nesteytys, virtsan alkalisointi ja dialyyysi). Yondelis-hoido tulee keskeyttää, kunnes potilas on toipunut täysin.

Varovaisuutta on noudatettava, jos trabektediinia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin liittyy rabdomyolyyysia (esim. statiinit), sillä rabdomyolyyysin riski voi olla tavallista suurempi.

## Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet

Useimmilla potilailla on ilmoitettu ASAT- ja ALAT-arvojen korjautuvaa akuuttia kohoamista. Yondelis-hoitoa ei saa käyttää, jos potilaan bilirubiiniarvot ovat koholla. Jos potilaan ASAT-, ALAT- ja alkalisen fosfataasin arvot ovat koholla hoitajaksojen välillä, annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. Kohta 4.2).

## Pistoskohdan reaktiot

Valmisteiden antaminen keskuslaskimoyhteyden kautta on hyvin suositeltavaa (ks. kohta 4.2). Potilaalle saattaa kehittyä mahdollisesti vaikeakin pistoskohdan reaktio, jos trabektediini annetaan perifeerisen laskimoyhteyden kautta.

Trabektediinin ekstravasaatio voi aiheuttaa kirurgista puhdistusta (débridement) vaativaa kudostenekroosia. Trabektediinin ekstravasaation hoitoon ei ole spesifistä vastalääkettä. Ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisten vakiokäytäntöjen mukaisesti.

## Allergiset reaktiot

Valmisteiden markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu yliherkkyysoireita potilailla, jotka saivat trabektediinia joko monoterapiana tai PLD:n kanssa yhdistelmähoitona (ks. Kohdat 4.3 ja 4.8). Ne ovat hyvin harvoissa tapauksissa johtaneet kuolemaan.

## Sydämen vajaatoiminta

On suositeltavaa, että potilaita seurataan kliinisten sydänoireiden varalta. On myös suositeltavaa seurata vasemman kammion ejektiofraktiota (LVEF) lähtötilanteessa ja ajoittain hoidon aikana, etenkin jos potilaalla on aiemmasta antrasykliinialtistuksesta johtuva kardiomyopatian riski tai sydämen toiminnan heikkenemiseen viittaavia oireita.

## Hiussuonivuoto-oireyhtymä

Trabektediinin käytön yhteydessä havaituista hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksista (kuolemaan johtavat tapaukset mukaan lukien) on tehty ilmoituksia. Jos käyttäjälle kehittyy oireyhtymän mahdollisia oireita, kuten selittämätön turvotus johon saattaa liittyä myös verenpaineen aleneminen, hoitavan lääkärin on mitattava seerumin albumiinipitoisuus uudelleen. Nopea seerumin albumiinitason lasku saattaa olla merkki hiussuonivuoto-oireyhtymästä. Jos hiussuonivuoto-oireyhtymän diagnoosi varmistuu muiden syiden pois sulkemisen jälkeen, hoitavan lääkärin on lopetettava trabektediinihoito ja aloitettava hiussuonivuoto-oireyhtymän hoito laitoksen ohjeistuksen mukaisesti (ks. Kohdat 4.2 ja 4.8).

## Muuta

Yondelisin käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa tulee välttää (ks. Kohta 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, potilasta tulee seurata tarkoin myrkytysoireiden varalta ja trabektediiniannoksen pienentämistä tulee harkita.

Varovaisuutta on noudatettava, jos trabektediinia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin liittyy maksatoksisuutta, sillä maksatoksisuuden riski voi olla tavallista suurempi.

Trabektediinin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö voi heikentää fenytoiinin imeytymistä ja johtaa kouristusten pahenemiseen. Trabektediinin käyttöä samanaikaisesti fenytoiinin tai elävien, heikennettyjen rokotteiden kanssa ei suositella, ja sen käyttö samanaikaisesti keltakuumerokotteen kanssa on nimenomaisesti vasta-aiheista (ks. Kohta 4.3).

Trabektediinin ja alkoholin samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. Kohta 4.5).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen sekä ilmoitettava välittömästi hoitavalle lääkärille mahdollisesta raskaudesta (ks. Kohta 5.3).

Hedelmällisessä iässä olevien miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 5 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. Kohta 4.6).

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Tarkemmat tiedot varoituksista ja varotoimista, ks. myös PLD-valmisteen valmisteyhteenvedo.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden aineiden vaikutukset trabektediiniin

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Trabektediini metaboloituu lähinnä CYP3A4:n välityksellä, joten trabektediinipitoisuudet plasmassa todennäköisesti suurenevät potilailla, joille annetaan samanaikaisesti tämän isoentsyymin toimintaa voimakkaasti estäviä lääkkeitä. Samoin trabektediinin samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4-indusorien kanssa saattaa suurentaa trabektediinin metabolista puhdistumaa. Kahdessa vaiheen 1 in

vivo -yhteisvaikutustutkimuksessa on vahvistettu trabektediini-altistuksen suureneminen ketokonatsolin samanaikaisen annon aikana ja trabektediini-altistuksen pieneminen rifampisiin samanaikaisen annon aikana.

Kun ketokonatsolia annettiin samanaikaisesti trabektediinin kanssa, trabektediinin plasma-altistus suureni noin 21 % ( $C_{max}$ ) ja 66 % (AUC), mutta uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei havaittu. Toksisuutta on seurattava huolellisesti, jos potilas saa trabektediinia yhdessä voimakkaiden CYP3A4-indusorien (esim. suun kautta annettavan ketokonatsolin, flukonatsolin, ritonaviirin, klaritromysiinin tai aprepitantin) kanssa, ja tällaisia yhdistelmähoitoja on vältettävä, jos se on mahdollista. Jos tällaiset yhdistelmähoidot ovat välttämättömiä, toksisuustapauksissa annosta on muutettava vastaavasti (ks. Kohdat 4.2 ja 4.4).

Kun rifampisiinia annettiin samanaikaisesti trabektediinin kanssa, trabektediinin plasma-altistus pieneni noin 22 % ( $C_{max}$ ) ja 31 % (AUC). Tästä syystä trabektediinin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-indusorien (esim. rifampisiinin, fenobarbitaalin, mäkikuisman) kanssa on vältettävä, jos se on mahdollista (ks. Kohta 4.4).

Alkoholinkäyttöä on vältettävä trabektediinihoidon aikana lääkevalmisteen maksatoksisuuden vuoksi (ks. Kohta 4.4).

Prekliiniset tiedot ovat osoittaneet, että trabektediini on P-gp:n substraatti. P-gp:n estäjien kuten siklosporiinin tai verapamiilin samanaikainen anto voi vaikuttaa trabektediinin jakautumiseen elimistössä ja/tai sen eliminaatioon. Tämän yhteisvaikutuksen merkitystä esimerkiksi keskushermostotoksisuuden (CNS) suhteen ei ole selvitetty täysin. Tällaisessa tilanteessa on noudatettava varovaisuutta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Raskaudenaikaisesta altistuksesta ei ole riittävästi kliinistä tietoa. Trabektediinin tiedetyn vaikutusmekanismin vuoksi lääke voi kuitenkin aiheuttaa vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Trabektediini läpäisi istukan, kun sitä annettiin tiineille rotille. Trabektediinia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä (ks. kohta 5.3) ja tilannetta on seurattava huolellisesti. Jos trabektediinia käytetään loppuraskauden aikana, vastasyntynyttä tulee seurata tarkoin mahdollisten haittavaikutusten varalta.

*Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi*

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen sekä ilmoitettava välittömästi hoitavalle lääkärille mahdollisesta raskaudesta (ks. Kohta 5.3).

Jos raskaus alkaa hoidon aikana, on perinnöllisyysneuvontaa harkittava.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö trabektediini ihmisen rintamaitoon. Trabektediinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Imetys on vasta-aiheista hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. Kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevien miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 5 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. Kohta 4.4).



Trabektediinilla voi olla genotoksinen vaikutus. On syytä antaa munasolujen tai siittiöiden varastointia koskevaa neuvontaa ennen hoitoa, sillä Yondelis-hoito saattaa aiheuttaa korjautumatonta hedelmättömyyttä.

Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan potilaille, jotka toivovat lapsia hoidon jälkeen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Trabektediinihoitoa saavilla potilailla on kuitenkin ilmoitettu väsymystä ja/tai voimattomuutta. Jos potilaalla ilmenee tällaisia oireita hoidon aikana, hän ei saa ajaa eikä käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Eriasteisia haittavaikutuksia esiintyy todennäköisesti useimmilla Yondelis-hoitoa saavista (91 %:lla monoterapiaryhmässä ja 99 %:lla yhdistelmähoitoryhmässä). Vakavia haittavaikutuksia, joiden vaikeusaste on 3 tai 4, esiintyy todennäköisesti alle kolmanneksella potilaista (10 % monoterapiaryhmässä ja 25 % yhdistelmähoitoryhmässä). Yleisimpiä haittavaikutuksia (kaikki vaikeusasteet) olivat neutropenia, pahoinvointi, oksentelu, ASAT-/ALAT-arvojen suureneminen, anemia, väsymys, trombosytopenia, ruokahaluttomuus ja ripuli.

1,9 %:lla monoterapiaryhmän potilaista ja 0,9 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista esiintyi kuolemaan johtaneita reaktioita. Kyseessä oli usein monien eri tapahtumien yhdistelmä, johon kuului esimerkiksi pansytopeniaa, kuumeista neutropeniaa (johon liittyi joissakin tapauksissa sepsistä), maksa-affisiota, munuaisten vajaatoimintaa tai monielinvauriota ja rabdomyolyysia.

##### Yhteenveto haittavaikutuksista taulukkomuodossa

Yondelis-valmisteen seuraavat turvallisuustiedot perustuvat kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin haittavaikutuksiin, myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin sekä spontaanisti annettuihin ilmoituksiin.

Seuraavassa taulukossa esitetään pehmytkudossarkooman ja munasarjasyövän Yondelis-valmisteen suositushoitoa kussakin käyttöaiheessa saaneilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset. Esiintymistiheydet on laskettu sekä haittavaikutusten että laboratorioarvojen mukaan.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ja harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>
Infektiot	Neutropeeninen infektio	Verenmyrkytys	Septinen sokki	
Veri ja imukudos	Neutropenia, trombosytopenia, anemia, leukopenia	Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen	Nestehukka Hypokalemia		
Psykkiset häiriöt	Unettomuus			
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Makuaistin muutokset Perifeerinen sensorinen neuropatia Pyörtyily*		
Sydän		Sydämentykytys* Vasemman kammion vajaatoiminta*		
Verisuonisto		Hypotensio Punastelu	Hiussuonivuotooireyhtymä	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus Yskä	Keuhkoembolia*	Keuhkoedeema	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu Ummetus Ripuli Suutulehdus	Dyspepsia		
Maksa ja sappi	Kohonneet ALAT-arvot Kohonneet ASAT-arvot Kohonneet veren AFOSarvot Kohonneet veren bilirubiiniarvot	Kohonneet GGTarvot		Maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos	Palmoplantaarinen erytrodysestesia*	Ihottuma Hiustenlähtö Ihon hyperpigmentaatio*		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu Selkäkipu Kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot	Lihaskipu	Rabdomyolyyysi	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys Kuume Turvotus Limakalvotulehdus*	Pistoskohdan reaktiot	Ekstravasaatio Pehmytkudosnekroosi	
Tutkimukset	Kohonneet veren kreatiniiniarvot Laskeneet veren albumiiniarvot	Painonlasku		

\* Haittavaikutuksia vain munasarjasyövän hoidossa

Yondelisin ja PLD:n yhdistelmähoitoryhmässä muilla kuin valkoihoisilla potilailla (lähinnä aasialaisilla) esiintyi valkoihoisia potilaita enemmän asteen 3 ja 4 haittavaikutuksia (96 % muilla ja 87 % valkoihoisilla) ja vakavia haittavaikutuksia (kaikki asteet: 44 % muilla ja 23 % valkoihoisilla). Eroja havaittiin erityisesti neutropenian (93 % muilla ja 66 % valkoihoisilla), anemian (37 % muilla ja 14 % valkoihoisilla) ja trombositopenian (41 % muilla ja 19 % valkoihoisilla) kohdalla. Hematologiseen toksisuuteen liittyvien kliinisten komplikaatioiden kuten vaikeiden infektioiden ja verenvuodon ilmaantuvuudessa ei kuitenkaan ollut eroja alaryhmien välillä. Myöskään kuolemaan tai hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei ollut eroja.

### Kuvaus valituista haittavaikutuksista

#### *Yleisimmät haittavaikutukset*

#### Veri ja imukudos

##### Neutropenia:

Yleisin hematologinen haittavaikutus on neutropenia. Se noudatti ennustettavaa kaavaa eli alkoi ja korjautui nopeasti, ja siihen liittyi vain harvoin kuumetta tai infektiota. Neutrofiiliarvojen nadiirin saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 15 vrk, ja arvot korjautuivat viikossa. Monoterapiahoitoa saaneiden potilaiden tietojen analysointi kutakin hoitajaksoa kohti osoitti, että asteen 3 neutropeniaa esiintyi noin 19 %:ssa hoitajakoista ja asteen 4 neutropeniaa noin 8 %:ssa. Tässä populaatiossa kuumeista neutropeniaa esiintyi 2 %:lla potilaista ja < 1 %:ssa hoitajakoista.

##### Trombositopenia:

Trombositopeniaan liittyviä vuototapahtumia esiintyi < 1 %:lla monoterapiaa saaneista potilaista. Tämän potilaspopulaation tietojen analysointi kutakin hoitajaksoa kohti osoitti, että asteen 3 trombositopeniaa esiintyi noin 3 %:ssa hoitajakoista ja asteen 4 trombositopeniaa alle 1 %:ssa.

##### Anemia:

Anemiaa esiintyi 93 %:lla monoterapiaa saaneista potilaista ja 94 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista. Lähtötilanteessa anemiaa oli esiintynyt 46 %:lla monoterapiaryhmän potilaista ja 35 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista. Monoterapiaa saaneiden potilaiden tietojen analysointi kutakin hoitajaksoa kohti osoitti, että asteen 3 anemiaa esiintyi noin 3 %:ssa hoitajakoista ja asteen 4 anemiaa noin 1 %:ssa.

#### Maksa ja sappi

##### ASAT-/ALAT-arvojen suureneminen:

Korkeimpien ASAT- ja ALAT-arvojen saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 5 päivää. Useimmiten arvojen nousu lievittyi asteen 1 tasoiseksi tai korjautui kokonaan päivään 14–15 mennessä (ks. Kohta 4.4). Monoterapiaa saaneiden potilaiden tietojen analysointi kutakin hoitajaksoa kohden osoitti, että ASAT-arvojen nousua (aste 3) esiintyi 12 %:ssa hoitajakoista ja ALAT-arvojen nousua (aste 3) 20 %:ssa. ASAT-arvojen nousua (aste 4) esiintyi 1 %:ssa hoitajakoista ja ALAT-arvojen nousua (aste 4) 2 %:ssa. Kohonneet transaminaasiarvot korjautuivat useimmiten tasolle 1 tai hoitoa edeltäneelle tasolle 15 vrk kuluessa. Arvojen korjautumiseen kului yli 25 vrk vain alle 2 %:ssa hoitajakoista. ALAT- ja ASAT-arvojen nousu ei ollut kumulatiivista, ja sillä oli taipumusta muuttua ajan mittaan vaikeusasteeltaan lievemmäksi.

Hyperbilirubinemia:

Bilirubiinipitoisuudet olivat suurimmillaan noin viikon kuluttua kohoamisprosessin alusta ja korjautuivat noin kahden viikon kuluttua kohoamisprosessin alusta.

Vaikeaa toksisuutta ennustavia (Hyn lain mukaisia) maksan toimintakokeiden muutoksia ja vaikeiden maksavaurioiden kliinisiä oireita esiintyi melko harvoin, ja yksittäisten merkkien ja oireiden kuten ikteruksen, hepatomegalian tai maksakivun ilmaantuvuus oli alle 1 %. Maksavaurion yhteydessä esiintyi kuolemantapauksia alle 1 %:lla potilaista.

#### *Muut haittavaikutukset*

Maksan vajaatoiminta: Harvoissa tapauksissa on ilmoitettu maksan vajaatoiminnasta (joka joissakin tapauksissa johti kuolemaan) vakavaa perussairautta sairastavilla potilailta, jotka saivat trabektediinia. Ilmoituksia on sekä kliinisistä tutkimuksista että valmisteen markkinoille tulon jälkeiseltä ajalta. Joitakin mahdollisia, mainituissa tapauksissa havaittuja riskitekijöitä, jotka ovat saattaneet lisätä trabektediinin toksisuutta, ovat annosteluohjeiden noudattamisen laiminlyöminen, mahdollinen yhteisvaikutus CYP3A4:n kanssa useiden kilpailevien CYP3A4-substraattien tai CYP3A4-estäjien takia tai deksametasoniesilääkityksen puuttuminen.

Hiussuonivuoto-oireyhtymä: Hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksista (kuolemaan johtavat tapaukset mukaan lukien) on tehty ilmoituksia trabektediinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Trabektediiniyliannostuksen vaikutuksista on rajallisesti tietoa. Tärkeimmät odotettavissa olevat toksisuudet ovat ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus, luuydinsuppressio ja maksatoksisuus. Trabektediinille ei tällä hetkellä ole saatavilla spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata tarkoin, ja oireenmukaisesti tukitoimiin tulee ryhtyä tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, ATC-koodi: L01CX01.

#### Vaikutusmekanismi

Trabektediini sitoutuu deoksiribonukleinihapon (DNA) matalaan uurteeseen ja saa kaksoiskiirteen taipumaan syvän uurteen suuntaan. Lääkkeen sitoutuminen DNA:han käynnistää tapahtumasarjan, joka vaikuttaa useisiin eri transkriptiotekijöihin, DNA:han sitoutuviin proteiineihin ja DNA:n korjausmekanismeihin. Tämä johtaa solusyklin häiriintymiseen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Trabektediinilla on osoitettu olevan antiproliferatiivista vaikutusta *in vitro* ja *in vivo* useisiin eri ihmisen kasvainsolulinjoihin ja kokeellisiin kasvaimiin kuten sarkoomaan, rintasyöpään, ei-pienisoluisen keuhkosyöpään, munasarjasyöpään ja melanoomaan.

## Sydänfilmitutkimukset (EKG)

Plasebokontrolloidussa QT-/QTc-tutkimuksessa trabektediini ei pidentänyt QTc-väliä potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä pahanlaatuisia kasvaimia.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Trabektediinin teho- ja turvallisuustiedot pehmytkudossarkooman hoidossa perustuvat satunnaistettuun tutkimukseen, johon otetuilla potilailla oli paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen liposarkooma tai leiomyosarkooma ja joiden tauti oli edennyt tai relapsoinut vähintään antrasykliinejä ja ifosfamidia sisältäneen hoidon jälkeen. Tässä tutkimuksessa trabektediinia annettiin joko 1,5 mg/m<sup>2</sup> annoksena 24 tuntia kestävästä laskimoinfuusiona 3 viikon välein tai 0,58 mg/m<sup>2</sup> annoksena 3 tuntia kestävästä laskimoinfuusiona, joka annettiin viikoittain 3 viikon ajan kutakin 4 viikon hoitajaksoa kohden. Tutkimussuunnitelmassa määritellyn taudin etenemiseen kuluneen kokonaisajan analyysi osoitti, että taudin etenemisen suhteellinen riski pieneni 26,6 % niillä potilailla, jotka saivat 24 tunnin infuusioita 3 viikon välein [riskisuhde (HR) = 0,734, luottamusväli (CI) 0,554–0,974]. Taudin etenemiseen kulunut mediaaniaika oli 24 h infuusioita 3 viikon välein saaneessa ryhmässä 3,7 kk (luottamusväli 2,1–5,4 kk) ja 3 h infuusioita viikon välein saaneessa ryhmässä 2,3 kk (luottamusväli 2,0–3,5 kk, *p* = 0,0302). Kokonaiselossaoloajassa ei havaittu merkitseviä eroja. 24 h infuusioita 3 viikon välein saaneessa ryhmässä kokonaiselossaoloajan mediaani oli 13,9 kk (luottamusväli 12,5–18,6 kk), ja 60,2 % potilaista oli elossa 1 vuoden kohdalla (luottamusväli 52,0–68,5 %).

Tehotietoja on saatu myös kolmesta yhden hoitoryhmän käsittäneestä vaiheen II tutkimuksesta, joissa samankaltaiset potilaspopulaatiot saivat samaa hoitoa. Näissä tutkimuksissa hoitoa arvioitiin yhteensä 100 lipo- tai leiomyosarkoomapotilaalla ja 83 potilaalla, joilla oli jokin muu sarkoomatyyppi.

Tulokset laajennetun saatavuuden ohjelmasta pehmytkudossarkoomaa (STS) sairastavilla potilailla (tutkimus ET743-SAR-3002) osoittavat, että 903 potilaasta, joiden kokonaiselinaika (OS) arvioitiin, kokonaiselinaikan mediaani oli 11,9 kuukautta (95 % CI: 11,2–13,8). Histologisen kasvaintyyppityksen mukaan kokonaiselinaikan mediaani oli 16,2 kuukautta (95 % CI: 14,1–19,5) potilailla, joilla oli leiomyosarkooma ja liposarkooma ja 8,4 kuukautta (95 % CI: 7,1–10,7) potilailla, joilla oli muun tyyppisiä sarkoomia. Kokonaiselinaikan mediaani liposarkoomapotilailla oli 18,1 kuukautta (95 % CI: 15,0–26,4) ja leiomyosarkoomapotilailla 16,2 kuukautta (95 % CI: 11,7–24,3).

Tehotietoja on saatu myös satunnaistetusta aktiivisesti kontrolloidusta vaiheen III tutkimuksesta, jossa tutkittiin trabektediinia verrattuna dakarbatsiiniin (tutkimus ET743-SAR-3007). Tutkittavat potilaat saivat hoitoa ei-resekoitavissa olevaan tai metastaattiseen lipo- tai leiomyosarkoomaan, ja heitä oli aikaisemmin hoidettu vähintään yhdellä antrasykliinillä ja ifosfamidia sisältävällä hoidolla tai yhdellä antrasykliinillä sisältävällä hoidolla ja yhdellä ylimääräisellä solunsalpaajahoidolla. Trabektediinihoitoryhmän potilaiden piti ottaa deksametasonia 20 mg laskimonsisäisenä injektiona ennen jokaista trabektediini-infuusiota. Kaikkiaan 384 potilasta satunnaistettiin trabektediiniiniryhmään (1,5 mg/m<sup>2</sup> 3 viikon välein 24 tunnin ajan) ja 193 potilasta dakarbatsiiniiniryhmään (1 g/m<sup>2</sup> 3 viikon välein). Potilaiden iän mediaani oli 56 vuotta (vaihteluväli 17–81 vuotta), ja heistä 30 % oli miehiä, 77 % kaukasialaisia, 12 % afroamerikkalaisia ja 4 % aasialaisia. Hoitokertojen määrän mediaani oli trabektediiniiniryhmässä 4 ja dakarbatsiiniiniryhmässä 2. Tutkimuksen tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika, johon sisältyi 381 kuolematapahtumaa (66 % kaikista satunnaistetuista potilaista): 258 kuolemaa (67,2 %) trabektediiniiniryhmässä ja 123 kuolemaa (63,7 %) dakarbatsiiniiniryhmässä (HR 0,927 [95 % lv: 0,748; 1,150; *p* = 0,4920]). Lopullisessa analyysissä ei havaittu merkitsevää eroa elinaikan mediaanissa 21,2 kuukautta kestäneessä seurannassa: trabektediiniiniryhmän mediaani oli 13,7 kuukautta (95 % lv: 12,2; 16,0) ja dakarbatsiiniiniryhmän 13,1 kuukautta (95 % lv: 9,1; 16,2]. Pääasiallisten toissijaisten päätetapahtumien yhteenvedo on alla olevassa taulukossa:

### Tutkimuksen ET743-SAR-3007 tehotulokset

Päätetapahtuma/ tutkimuspopulaatio	Trabektediini	Dakarbatsiini	HR / ristitulosuhde (OR)	p-arvo
<b>Ensisijainen päätapahtuma</b>	<b>n = 384</b>	<b>n = 193</b>		
<b>Kokonaiselinaika, n (%)</b>	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748–1,150)	0,4920
<b>Toissijaiset päätetapahtumat</b>	<b>n = 345</b>	<b>n = 173</b>		
<b>Etenemisvapaa elinaika (kuukautta; 95 % lv)</b>	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	< 0,0001
<b>Kokonaisvasteprocentti, n (%); ristitulosuhde (95 % lv)</b>	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
<b>Vasteen kesto (DOR) (kuukautta; 95 % lv)</b>	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
<b>Kliininen hyötyprocentti (CBR), n (%); ristitulosuhde (95 % lv)</b>	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45; 3,7)	< 0,0002

Tehotietoja on saatu myös satunnaistetusta, avoimesta, vaiheen III monikeskustutkimuksesta (JapicCTI-121850). Tutkittavat olivat japanilaisia potilaita, joilla oli translokaatioon liittyvä sarkooma (TRS), joista yleisimpiä olivat myksoidinen pyörösoluinen liposarkooma (n = 24), synoviaalisarkooma (n = 18), mesenkymaalinen kondrosarkooma (n = 6) ja ekstrasketaalinen Ewingin sarkooma / PNET, alveolaarinen pehmytosasarkooma, alveolaarinen raskomyosarkooma ja kirkassolusarkooma (kullakin n = 5). Tutkimuksessa arvioitiin trabektediinin tehoa ja turvallisuutta verrattuna parhaimpaan tukihoitoon toisena hoitolinjana tai myöhempänä hoitona edennyttä translokaatioon liittyvää sarkoomaa sairastavilla potilailla, joilla ei saatu vastetta tavanomaisella kemoterapialla tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaat saivat japanilaisille potilaille suositellun trabektediiniannoksen 1,2 mg/m<sup>2</sup> (1,2 mg/m<sup>2</sup> 3 viikon välein 24 tunnin ajan). Tutkimukseen otettiin yhteensä 76 japanilaista potilasta, joista 73 potilasta oli lopullisessa analyysijoukossa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika, jonka paraneminen oli tilastollisesti merkitsevää trabektediiniryhmässä parhaimpaan tukihoitoon verrattuna [HR = 0,07; 95 % CI: 0,03–0,16; p < 0,0001]. Trabektediiniryhmässä etenemisvapaan elinajan mediaani oli 5,6 kuukautta [95 % CI: 4,1–7,5] ja parasta tukihoitoa saaneissa ryhmässä 0,9 kuukautta [95 % CI: 0,7–1,0]. Toissijaisiin päätetapahtumiin sisältyi objektiivinen vaste, jota analysoitiin RECIST- ja Choi-kriteereiden mukaan. RECIST-kriteerien mukaan kokonaisvasteluku trabektediinilla hoidetuilla potilailla oli 3 (8,1 %; 95 % CI: 1,7–21,9 %) ja kliininen hyötyluku 24 (64,9 %, 95 % CI: 47,5–79,9 %), kun taas parasta tukihoitoa saaneilla potilailla kokonaisvasteluku oli 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 %) ja kliininen hyötyluku 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 %). Choi-kriteerien mukaan kokonaisvasteluku trabektediinilla hoidetuilla potilailla oli 4 (10,8 %; 95 % CI: 3,0–25,4 %) ja kliininen hyötyluku 7 (18,9 %, 95 % CI: 8,0–35,2 %), kun taas parasta tukihoitoa saaneilla kokonaisvasteluku oli 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 %) ja kliininen hyötyluku 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 %).

Tiedot Yondelisin ja PLD:n yhdistelmähoidon tehosta uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa perustuvat tutkimukseen ET743-OVA-301. Tässä satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 672 potilasta sai joko trabektediinia (1,1 mg/m<sup>2</sup>) ja PLD:tä (30 mg/m<sup>2</sup>) 3 viikon välein tai pelkkää PLD:tä (50 mg/m<sup>2</sup>) 4 viikon välein. Ensisijaiseen, etenemisvapaata elinaikaa koskeneeseen analyysiin otettiin 645 potilasta, joiden tauti oli mitattavissa. Näille potilaille tehtiin riippumaton radiologinen arviointi. Yhdistelmähoidoryhmässä taudin etenemisen riski oli 21 % pienempi kuin pelkkää PLD-hoitoa saaneilla (HR = 0,79, luottamusväli [lv] 0,65–0,96, p = 0,0190). Myös toissijaiset etenemisvapaan elossaolon ja vasteprocentin analyysit osoittivat, että yhdistelmähoidolla päästiin parempiin tuloksiin. Tärkeimpien tehon analyysien tulokset esitetään yhteenvedon muodossa alla.

## Tutkimuksen ET743-OVA-301 tehokkuusanalyysit

	Yondelis+PLD	PLD	HR/ristitulosuhde (OR)	P
<b>Etenemisvapaa elossaolo</b>				
<b>Riippumaton radiologinen arviointi, tauti mitattavissa *</b>	<b>n = 328</b>	<b>n = 317</b>		
Etenemisvapaan elinajan mediaani (95 % lv) (kk)	7,3 (5,9–7,9)	5,8 (5,5–7,1)	0,79 (0,65–0,96)	0,0190 <sup>a</sup>
Etenemisvapaa elossaoloprosentti 12 kk kohdalla (95 % lv) (%)	25,8 (19,7–32,3)	18,5 (12,9–24,9)		
<b>Riippumaton onkologinen arviointi, kaikki satunnaistetut</b>	<b>n = 336</b>	<b>n = 335</b>		
Etenemisvapaan elinajan mediaani (95 % lv) (kk)	7,4 (6,4–9,2)	5,6 (4,2–6,8)	0,72 (0,60–0,88)	0,0008 <sup>a</sup>
<b>Kokonaiselinaika (loppuanalyysi – n = 522 tapahtumaa, 38 % suljettiin pois)</b>				
<b>Kaikki satunnaistetut</b>	<b>n = 337</b>	<b>n = 335</b>		
Kokonaiselinajan mediaani (95 % lv) (kk)	22,2 (19,3–25,0)	18,9 (17,1–21,5)	0,86 (0,72–1,02)	0,0835 <sup>a</sup>
<b>Kokonaiselinaika platinalle herkässä ryhmässä (loppuanalyysi n=316 tapahtumaa)</b>				
	<b>n = 218</b>	<b>n = 212</b>		
Kokonaiselinajan mediaani (95 % lv) (kk)	27,0 (24,1–31,4)	24,1 (20,9–25,9)	0,83 (0,67–1,04)	0,1056 <sup>a</sup>
<b>Kokonaisvasteprocentti (ORR)</b>				
<b>Riippumaton radiologinen arviointi, kaikki satunnaistetut</b>	<b>n = 337</b>	<b>n = 335</b>		
Kokonaisvasteprocentti (95 % lv) (%)	27,6 (22,9–32,7)	18,8 (14,8–23,4)	1,65 (1,14–2,37)	0,0080 <sup>b</sup>

\* Ensisijainen tehokkuusanalyysi

<sup>a</sup> Log rank -testi

<sup>b</sup> Fisherin testi

Riippumattoman onkologisen arvioinnin perusteella potilaiden, joiden platinahoidon aika oli < 6 kk (35 % Yondelis- ja PLD-ryhmässä ja 37 % PLD-ryhmässä), etenemisvapaa elinaika oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (mediaaniaika 3,7 kk, HR = 0,89, lv 0,67–1,20). Potilailla, joiden platinahoidon aika oli ≥ 6 kk (65 % Yondelis- ja PLD-ryhmässä ja 63 % PLD-ryhmässä), etenemisvapaan elinajan mediaani oli Yondelis- ja PLD-ryhmässä 9,7 kk ja PLD-monoterapiaryhmässä 7,2 kk (HR = 0,66, lv 0,52–0,85).

Loppuanalyysin perusteella Yondelis+PLD-hoidon vs. PLD-hoidon vaikutus kokonaiseslosaoloon oli suurempi potilailla, joiden platinahoidon aika oli ≥ 6 kk (platinalle herkässä ryhmä: 27,0 kk Yondelis- ja PLD-ryhmässä, 24,1 kk PLD-ryhmässä, HR = 0,83, lv 0,67–1,04), kuin niillä, joiden platinahoidon aika oli < 6 kk (platinalle resistentti ryhmä: 14,2 kk Yondelis- ja PLD-ryhmässä ja 12,4 kk PLD-ryhmässä, HR = 0,92, lv 0,70–1,21).

Yondelis+PLD-hoidolla saavutettu kokonaiseslosaolohyöty ei johtunut myöhemmistä hoidoista, mikä oli hyvin tasapainossa kahden hoitohaaran välillä.

Monimuuttuja-analyysissä, jossa otettiin huomioon platinahoidon aika, hoidon vaikutus kokonaiseslosaoloon oli Yondelis+PLD-ryhmässä tilastollisesti merkitsevässä määrin parempi (kaikki satunnaistetut p = 0,0285, platinalle herkässä ryhmä p = 0,0319).

Yondelis+PLD-hoidon vertailusta platinapohjaiseen hoitoon platinapohjaisille hoidoille herkällä potilailla ei ole tietoa.

Hoitoryhmien välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja yleisluontoisissa elämänlaatu-mittareissa.

### *Pediatriset potilaat*

SAR-2005-tutkimuksen I–II-vaiheeseen osallistui 50 pediatriasta potilasta, jotka sairastivat rabdomyosarkoomaa, Ewingin sarkoomaa tai muuta pehmytkudossarkoomaa kuin rabdomyosarkoomaa. Kahdeksan potilaan annos oli 1,3 mg/m<sup>2</sup> ja 42 potilaan 1,5 mg/m<sup>2</sup>. Trabektediini annettiin 24 tuntia kestäväenä laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Vaste arvioitiin täydellisesti 40 potilaalla. Yksi osittainen keskitetysti vahvistettu vaste (PR, partial response) havaittiin: kokonaisvaste ORR: 2,5 % (CI 95 % 0,1–13,2 %). PR vastasi alveolaarista rabdomyosarkoomaa sairastavan vastetta. Vasteen kesto oli 6,5 kuukautta. Vastetta ei havaittu Ewingin sarkoomalle tai NRSTS:lle, RR: 0 % (CI 95 % (0 %–30,9 %)). Kolme potilasta saavutti stabiilin tautitilan (yksi rabdomyosarkoomaa sairastava 15 hoitajakson jälkeen, yksi sukkulasolusarkoomaa sairastava kahden hoitajakson jälkeen ja yksi Ewingin sarkoomaa sairastava neljän hoitajakson jälkeen).

Haittavaikutuksiin sisältyivät palautuva maksaentsyymien nousu ja hematologiset haittatapahtumat; lisäksi ilmoitettiin myös kuumeesta, infektiosta, nestehukasta ja tromboosista/embolismista.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Jakautuminen

Kun valmiste annetaan tasaisella nopeudella laskimoinfuusiona, systeeminen altistus kasvaa suhteessa annokseen, kun annos on enintään 1,8 mg/m<sup>2</sup>. Trabektediinin farmakokineettisen profiilin perusteella vaikuttaa siltä, että lääkkeen jakautuminen on monitilamallin mukaista.

Laskimoon annetun trabektediinin näennäinen jakautumistilavuus on suuri, sillä lääke sitoutuu voimakkaasti kudoksiin ja plasman proteiineihin (94–98 % plasman trabektediinista on proteiineihin sitoutunutta). Vakaassa tilassa trabektediinin jakautumistilavuus ihmisellä on yli 5 000 l.

### Biotransformaatio

CYP3A4 on tärkein trabektediinin oksidatiivisesta metaboliasta vastaava sytokromi P450:n isoentsyymi kliinisesti relevantteja pitoisuuksia käytettäessä. Muut CYP450-entsyymit saattavat osallistua metaboliaan. Trabektediini ei indusoi eikä estä tärkeimpien CYP450-entsyymien toimintaa.

### Eliminaatio

Muuttumaton trabektediini eliminoituu vain vähäisessä määrin (alle 1 %) ihmisen munuaisten kautta. Terminaalinen puoliintumisaika on pitkä (terminaalisen eliminaatiovaiheen pituus tutkitussa populaatiossa: 180 tunnista ylöspäin). Kun syöpäpotilaille annettiin radioaktiivisesti leimattu trabektediiniannos, keskimäärin 58 % kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen (keskihajonta 17 %) ja keskimäärin 5,8 % virtsaan (keskihajonta 1,73 %). Populaatiosta arvioidun trabektediinin plasmapuhdistuman (30,9 l/h) ja veri/plasmasuhteen (0,89) perusteella trabektediinin puhdistuma kokoverestä on noin 35 l/h. Tämä on noin puolet ihmisen maksan verenkiertonopeudesta. Trabektediinin ekstraktiosuhdetta voidaan näin ollen pitää kohtalaisena. Trabektediinin plasmapuhdistuman arviointiin käytetyssä populaatiossa potilaiden välinen vaihtelu oli 49 % ja saman potilaan eri arviointikertojen välinen vaihtelu 28 %.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että trabektediinin puhdistuma plasmasta pieneni 31 %, kun se annosteltiin yhdessä PLD:n kanssa. Trabektediinin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut PLD:n farmakokinetiikkaan.



## Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset viittasivat siihen, että ikä (vaihteluväli 19–83 v), sukupuoli, paino (vaihteluväli 36–148 kg) ja elimistön pinta-ala (vaihteluväli 0,9–2,8 m<sup>2</sup>) eivät vaikuta trabektediinin puhdistumaan plasmasta. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että japanilaisten populaatiossa havaitut trabektediinipitoisuudet plasmassa annostuksella 1,2 mg/m<sup>2</sup> vastasivat pitoisuuksia, jotka saatiin ei-japanilaisten länsimaalaisten populaatiossa annostuksella 1,5 mg/m<sup>2</sup>.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kreatiniinipuhdistuman perusteella mitatulla munuaistoiminnalla ei ollut merkittävää vaikutusta trabektediinin farmakokinetiikkaan kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden puhdistuma-arvojen rajoissa ( $\geq 30,3$  ml/min). Potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30,3 ml/min, ei ole tietoja. Vain pieni osuus potilaiden saaman <sup>14</sup>C-merkityn trabektediinikerta-annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ( $< 9$  % kaikilla tutkituilla potilailla), mikä viittaa siihen, että munuaisten vajaatoiminnalla on vain vähäinen vaikutus trabektediinin tai sen metaboliittien eliminaatioon.

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta trabektediinin farmakokinetiikkaan arvioitiin 15 syöpäpotilaalla, joiden annos oli 0,58–1,3 mg/m<sup>2</sup> 3 tuntia kestäväna infuusiona. Geometrinen keskimääräinen annosnormalisoitu trabektediinialtistus (AUC) suureni 97 % (90 %:n luottamusväli: 20–222 %) 6 potilaalla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (kohonneet seerumin bilirubiiniarvot 1,5-3 x ULN ja kohonneet aminotransferaasiarvot [ASAT tai ALAT]  $< 8$  x ULN), trabektediinin kerta-annoksen 0,58 mg/m<sup>2</sup> (n = 3) tai 0,9 mg/m<sup>2</sup> (n = 3) annon jälkeen verrattuna 9 potilaaseen, joiden maksan toiminta oli normaali trabektediinin kerta-annoksen 1,3 mg/m<sup>2</sup> annon jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että trabektediini vaikuttaa rajallisessa määrin sydämeen, verisuonistoon, hengityselimistöön ja keskushermostoon, kun altistuksen AUC-arvo on kliinistä terapeutista altistusta pienempi.

Trabektediinin vaikutusta sydän- ja verisuonitoimintaan ja hengitystoimintaan on tutkittu *in vivo* nukutetuilla makakeilla. Infuusioajaksi valittiin 1 h, jotta valmisteen maksimipitoisuudet plasmassa ( $C_{\max}$ -arvot) olisivat samaa luokkaa kuin kliinisesti todettavat arvot. Näin saavutettu plasman trabektediinipitoisuus ( $C_{\max}$ ) oli  $10,6 \pm 5,4$  ng/ml eli suurempi kuin 1 500 mikrog/m<sup>2</sup> infuusion 24 tunnin aikana saaneilla potilailla (joiden  $C_{\max}$  oli  $1,8 \pm 1,1$  ng/ml) ja samankaltainen kuin niillä potilailla, jotka saivat saman annoksen 3 tuntia kestäväna infuusiona (jolloin  $C_{\max}$  oli  $10,8 \pm 3,7$  ng/ml).

Trabektediinin tärkeimmiksi toksisiksi vaikutuksiksi todettiin myelosuppressio ja maksatoksisuus. Muita löydöksiä olivat hematopoieesiin kohdistuva toksisuus (vaikea leukopenia, anemia ja imukudos- ja luuydintuho) sekä maksan toimintakoetulosten kohoaminen, maksasolujen degeneraatio, suoliepiteelin nekroosi ja vaikeat paikallisreaktiot injektio kohdassa. Apinoilla tehdyissä useiden hoitajaksojen pituisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin munuaisiin kohdistuvaa toksisuutta. Näitä löydöksiä edelsivät antopaikan vaikeat paikallisreaktiot, joten on epäselvää, oliko syynä trabektediini. Näiden munuaislöydösten tulkinnassa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, eikä hoidon aiheuttaman toksisuuden mahdollisuutta voida sulkea pois.

Trabektediini on genotoksinen sekä *in vitro* että *in vivo*. Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Trabektediinilla ei tehty hedelmällisyystutkimuksia, mutta toistuvaisannoksia koskeneiden toksisuus-tutkimusten yhteydessä havaittiin sukurauhasten rajallisia histopatologisia muutoksia. Kun yhdisteen sytotoksinen ja mutageeninen luonne otetaan huomioon, on todennäköistä, että se vaikuttaa lisääntymiskykyyn.

Trabektediinin siirtymistä istukkaan ja sikiön altistumista trabektediinille havaittiin tutkimuksessa, jossa tiineet rotat saivat yhden laskimonsisäisen annoksen <sup>14</sup>C-trabektediinia annostuksella 0,061 mg/kg. Sikiökudoksen enimmäisradioaktiivisuuspitoisuus oli sama kuin äidin plasmassa tai veressä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkarooosi

Kaliumdivetyfosfaatti

Fosforihappo (pH:n säätöön)

Kaliumhydroksidi (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Yondelis-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Sama koskee valmisteen laimentamista.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

60 kuukautta.

#### Käyttökuntoon saatettu valmiste

Osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 30 tunnin ajan enintään 25 °C lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos tulee laimentaa ja käyttää välittömästi. Jos käyttökuntoon saatettua valmistetta ei käytetä välittömästi, sen käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattaminen tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### Laimennettu valmiste

Osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 30 tunnin ajan enintään 25 °C lämpötilassa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. Kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

### Yondelis 0,25 mg

Tyyppin I lasista valmistettu väritön injektiopullo, jossa on butyylikumitulppa ja alumiininen repäisyseinä, sisältää 0,25 mg trabektediinia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

### Yondelis 1 mg

Tyyppin I lasista valmistettu väritön injektiopullo, jossa on butyylikumitulppa ja alumiininen repäisyseinä, sisältää 1 mg trabektediinia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Valmistelu laskimoinfuusiota varten

Yondelis saatetaan käyttökuntoon ja jatkolaimennetaan ennen infuusiota. Infuusionesteen valmistuksessa on käytettävä asianmukaista aseptista tekniikkaa (ks. kohdat Käyttökuntoon saattamisen ohjeet ja Laimennusohjeet).

PLD:n kanssa yhdistelmähoitona käytettäessä infuusioletku tulee huuhdella perusteellisesti 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä PLD-annoksen annostelun jälkeen ja ennen Yondelisin antoa. Muiden laimentimien kuin 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen käyttö letkun huuhtelussa voi aiheuttaa PLD:n saostumista (tarkat käsittelyohjeet, ks. PLD-valmisteen valmisteyhteenveto).

### *Käyttökuntoon saattamisen ohjeet*

#### Yondelis 0,25 mg

Yksi injektiopullo, jossa on 0,25 mg trabektediinia, saatetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen 5 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä. Näin saadun liuoksen trabektediinipitoisuus on 0,05 mg/ml, ja se on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Injektiopulloon injisoidaan ruiskulla 5 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä. Injektiopulloa ravistellaan, kunnes valmiste on liennut täysin. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

Tämä käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 0,05 mg/ml trabektediinia. Se tulee jatkolaimentaa, ja sitä tulee käyttää vain yhtä käyttökertaa varten.

#### Yondelis 1 mg

Yksi injektiopullo, jossa on 1 mg trabektediinia, saatetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen 20 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä. Näin saadun liuoksen trabektediinipitoisuus on 0,05 mg/ml, ja se on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Injektiopulloon injisoidaan ruiskulla 20 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä. Injektiopulloa ravistellaan, kunnes valmiste on liennut täysin. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

Tämä käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 0,05 mg/ml trabektediinia. Se tulee jatkolaimentaa, ja sitä tulee käyttää vain yhtä käyttökertaa varten.

### *Laimennusohjeet*

Käyttökuntoon saatettu liuos tulee laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä. Tarvittava määrä lasketaan seuraavasti:

$$\text{Määrä (ml)} = \frac{\text{kehon pinta-ala (m}^2\text{)} \times \text{yksilöllinen annostus (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

Jos valmiste aiotaan antaa keskuslaskimokatetrin kautta, asianmukainen määrä käyttökuntoon saatettua liuosta vedetään injektiopullosta ja lisätään infuusiopussiin, joka sisältää  $\geq 50$  ml laimenninta (9 mg/ml [0,9 %] NaCl-infuusionestettä tai 50 mg/ml [5 %] glukoosi-infuusionestettä), jolloin infuusionesteen trabektediinipitoisuus on  $\leq 0,030$  mg/ml.

Jos valmistetta ei voida antaa keskuslaskimoon, vaan on käytettävä perifeeristä laskimoyhteyttä, käyttökuntoon saatettua liuos tulee lisätä infuusiopussiin, joka sisältää  $\geq 1\ 000$  ml laimenninta (9 mg/ml [0,9 %] NaCl-infuusionestettä tai 50 mg/ml [5 %] glukoosi-infuusionestettä).

Ennen annostelua parenteraalinen liuos tarkistetaan silmämääräisesti näkyvien hiukkasten varalta. Kun infuusioneste on valmisteltu, se tulee antaa välittömästi.

### Käsittely- ja hävittämisohjeet

Yondelis on sytotoksinen syöpälääke. Siksi sen kuten muidenkin mahdollisesti toksisten valmisteiden käsittelyssä tulee noudattaa varovaisuutta. Sytotoksisten lääkevalmisteiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menettelytapoja on noudatettava. Yondelis-valmistetta käsittelevän henkilöstön tulee saada etukäteen valmisteen asianmukaista käyttökuntoon valmistus- ja laimennustekniikkaa koskevaa koulutusta. Käyttökuntoon ja laimentamisen aikana on käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluu kasvomaski, suojalasit ja käsineet. Raskaana olevat henkilöstön jäsenet eivät saa käsitellä tätä lääkevalmistetta.

Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle, silmään tai limakalvolle, alue tulee huuhdella välittömästi runsaalla vedellä.

Yondelis-valmisteen ei ole havaittu olevan yhteensopimaton tyypin I lasipullojen, PVC- tai PE-pussien eikä -letkujen, polyisopreenisäiliöiden eikä implantoitavien titaanisten laskimoporttien kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Espanja

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**Yondelis 0,25 mg**

EU/1/07/417/001

**Yondelis 1 mg**

EU/1/07/417/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. syyskuuta 2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. elokuuta 2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Pahvipakkaus** – 0,25 mg injektiopullo

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Yondelis 0,25 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
trabektediini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 0,25 mg trabektediinia.  
1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 0,05 mg trabektediinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: sakkaroosi, kaliumdivetyfosfaatti, fosforihappo ja kaliumhydroksidi.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
1 injektiopullo, jossa 0,25 mg trabektediinia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Käyttökuntoon saatettuna ja edelleen laimennettuna laskimoon.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**Sytotoksinen: käsittele varoen.**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. pakkausseloste.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/417/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Injektiopullon etiketti** – 0,25 mg injektiopullo

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Yondelis 0,25 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
trabektediini  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,25 mg trabektediinia

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Pahvipakkaus** – 1 mg injektiopullo

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Yondelis 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
trabektediini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 1 mg trabektediinia.  
1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 0,05 mg trabektediinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: sakkaroosi, kaliumdivetyfosfaatti, fosforihappo ja kaliumhydroksidi.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
1 injektiopullo, jossa 1 mg trabektediinia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Käyttökuntoon saatettuna ja edelleen laimennettuna laskimoon.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**Sytotoksinen: käsittele varoen.**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. pakkausseloste.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/417/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Injektiopullon etiketti – 1 mg injektiopullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Yondelis 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
trabektediini  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 mg trabektediinia

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Yondelis 0,25 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**  
**Yondelis 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**  
trabektediini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Yondelis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Yondelisia
3. Miten Yondelisia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Yondelisin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Yondelis on ja mihin sitä käytetään**

Yondelis sisältää vaikuttavana aineena trabektediinia. Yondelis on syöpälääke, joka estää syöpäsolujen lisääntymistä.

Yondelisia käytetään pitkälle edenneen pehmytkudossarkooman hoitoon, kun aiemmin käytetyt lääkkeet eivät ole tehonneet tai ne eivät sovi potilaalle. Pehmytkudossarkooma on pahanlaatuinen sairaus, joka alkaa jostakin pehmytkudoksesta, esim. lihaksista, rasvakudoksesta tai muista kudoksista (esim. rustoista tai verisuonista).

Yondelisia käytetään yhdessä pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin (PLD, toinen syöpälääke) kanssa munasarjasyövän hoitoon, kun syöpä on uusiutunut vähintään yhden aiemman hoidon jälkeen eikä ole vastustuskykyinen syöpähoidoille, jotka sisältävä platinaseoksia.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Yondelisia**

#### **Älä käytä Yondelisia**

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on jokin vakava infektio.
- jos imetät.
- jos saat keltakuumerokotuksen.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Yondelisiä.

Yondelisia ja Yondelisin ja PLD:n yhdistelmähoitoa ei saa käyttää, jos sinulla on vaikea maksa-, munuais- tai sydänvaurio. Kerro lääkärille ennen Yondelis-hoidon aloittamista, jos tiedät tai epäilet, että sinulla on maksa-, munuais- tai sydänsairauksia.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos jotakin seuraavista ilmenee:

- Sinulle nousee kuume, sillä Yondelis voi aiheuttaa vereen ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia.
- Sinulla on pahoinvointilääkityksestä huolimatta pahoinvointia tai oksentelua tai et pysty nauttimaan nesteitä, ja sinulta erittyy siksi tavallista vähemmän virtsaa.
- Sinulle kehittyy vaikeaa lihaskipua tai lihasheikkoutta, sillä kyseessä voi olla lihasvaurion merkki (rabdomyolyysi, ks. Kohta 4).
- Huomaat, että Yondelis-infuusionestettä vuotaa annostelun yhteydessä laskimon ulkopuolelle. Tämä voi aiheuttaa pistoskohdan alueelle soluvaurioita ja kudonkuoliota (kudosnekroosi, ks. myös kohta 4), jotka saattavat vaatia leikkaushoitoa.
- Jos sinulle tulee allerginen reaktio (yliherkkyys), sinulla voi esiintyä yksi tai useampia seuraavista oireista: kuume, hengitysvaikeudet, ihon punaisuus tai punastelu tai ihottuma, huonovointisuuden tunne (pahoinvointi) tai oksentelu (ks. Kohta 4).
- Jos havaitset selittämätöntä osittaista tai yleistä turvotusta (ödeemaa), johon saattaa liittyä pyörrytystä, huimausta tai janoa (matala verenpaine). Tämä saattaa olla merkki oireyhtymästä (hiussuonivuoto-oireyhtymä), jossa kudoksiin kerääntyy liiallinen määrä nestettä. Se vaatii lääkärisi välittömän lääketieteellisen arvioinnin.

## Lapset ja nuoret

Yondelisia ei saakäyttää alle 18-vuotiaille lapsille, jotka sairastavat lapsuusiän sarkoomia.

## Muut lääkevalmisteet ja Yondelis

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä käytä Yondelisia, jos saat keltakuumerokotuksen, sillä Yondelisin ja elävää virusta sisältävien rokotteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Fenytoiinia sisältävien lääkkeiden (epilepsialääkkeitä) teho voi heiketä, jos niitä käytetään samanaikaisesti Yondelisin kanssa, joten yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä Yondelis-hoidon aikan, tilaasi on seurattava huolellisesti, sillä Yondelis-valmisteenvalmisteen vaikutus

- heikentyy (esim. käytettäessä valmisteita, jotka sisältävät rifampisiinia [bakteeri-infektioiden hoitoon], fenobarbitaalia [epilepsialääke] tai mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*, masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste]) tai
- voimistuu (esim. käytettäessä valmisteita, jotka sisältävät ketokonatsolia tai flukonatsolia [sieni-infektioiden hoitoon], ritonaviiria ihmisen immuunikatoviruksen [HIV] hoitoon, klaritromysiiniä [bakteeri-infektioiden hoitoon], aprepitanttia [pahoinvointilääke], siklosporiinia [immuunijärjestelmän toimintaa estävä lääke] tai verapamiilia [korkean verenpaineen tai sydänvaivojen hoitoon]).

Tästä syystä näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä Yondelis-valmisteiden kanssa on vältettävä, jos se on mahdollista.

Jos käytät Yondelisia tai Yondelisin ja PLD:n yhdistelmää samanaikaisesti jonkin sellaisen lääkkeen kanssa, joka saattaa aiheuttaa maksa- tai lihasvaurioita (rabdomyolyysi), tilaasi on ehkä seurattava

tarkoin, sillä maksa- tai lihasvaurion riski voi suurentua. Esimerkiksi kolesteroliarvojen alentamiseen ja sydän- ja verisuonitautien ehkäisyyn käytettävät statiinivalmisteet voivat aiheuttaa lihasvaurioita.

### **Yondelis alkoholin kanssa**

Alkoholin käyttöä tulee välttää Yondelis-hoidon aikana, sillä se saattaa vahingoittaa maksaa.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

#### Raskaus

Yondelisia ei saa käyttää raskauden aikana. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen.

Jos raskaus kuitenkin alkaa, kerro siitä välittömästi lääkärille. Perinnöllisyysneuvonta on suositeltavaa, sillä Yondelis saattaa vaurioittaa geeniperimää.

#### Imetys

Yondelisia ei saa antaa imettäville naisille. Tästä syystä sinun on lopetettava imetys ennen hoidon aloittamista, etkä saa aloittaa imetystä uudelleen ennen kuin lääkäri on vahvistanut, että voit turvallisesti tehdä niin.

#### Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevien miesten on käytettävä riittävää ehkäisyä Yondelis-hoidon aikana ja 5 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Potilaiden tulee tutustua munasolujen ja siittiöiden säilytysmahdollisuuksiin ennen hoidon aloittamista, sillä Yondelis-hoitoon liittyy korjautumattoman hedelmättömyyden riski.

Perinnöllisyysneuvonta on suositeltavaa myös siinä tapauksessa, että potilas toivoo saavansa lapsia hoidon jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Yondelis-hoidon aikana voit tuntea olevasi väsynyt ja voimaton. Et saa ajaa autoa etkä käyttää työkaluja etkä koneita, jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia.

### **Yondelis sisältää kaliumia**

Tämä lääke sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per injektio-pullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

## **3. Miten Yondelisia käytetään**

Yondelisin antamista valvoo syöpälääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri. Lääkettä saavat antaa vain syöpätautien erikoislääkärit ja muut terveydenhuollon ammattilaiset, jotka ovat perehtyneet nimenomaan sytotoksisten lääkevalmisteiden antoon.

Pehmytkudossarkooman hoidossa tavanomainen annos on 1,5 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan mukaan laskettuna. Lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti hoitojakson aikana ja päättää, millainen Yondelis-annostus on sinulle sopivin. Japanilaisille potilaille suositeltu annos on kaikkien muiden rotujen tavanomaista annosta pienempi, ja se on 1,2 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan mukaan laskettuna.

Munasarjasyövän hoidossa tavanomainen annos on 1,1 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan mukaan laskettuna. Ennen Yondelisia annetaan 30 mg/m<sup>2</sup> PLD:tä.

Ennen kuin sinulle annetaan Yondelisia, lääke saatetaan käyttökuntoon ja laimennetaan laskimoon antoa varten. Koko pehmytkudossarkooman hoitoon käytettävän Yondelis-annoksen antaminen laskimoon kestää kullakin annostelukerralla noin 24 tuntia. Jos lääkettä käytetään munasarjasyövän hoitoon, sen annostelu kestää noin 3 tuntia.

Injektiokohdan ärsytyksen välttämiseksi on suositeltavaa, että Yondelis annetaan keskuslaskimokatetrin kautta.

Ennen Yondelis-hoitoa ja tarvittaessa hoidon aikana saat lääkitystä, joka suojaa maksaasi ja vähentää haittavaikutusten kuten pahoinvoinnin ja oksentelun riskiä.

Yondelis-infuusiot annetaan 3 viikon välein. Joskus lääkäri saattaa kuitenkin suositella hoidon siirtämistä, jotta saisit mahdollisimman sopivan annoksen Yondelisia.

Hoitojaksosi kokonaispituus riippuu tilasi kehityksestä ja voinnistasi. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka pitkään hoitosi kestää. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke ja sen yhdistelmä PLD:n kanssa voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos et ole varma, mitä seuraavat haittavaikutukset ovat, pyydä lääkäriä selittämään ne sinulle yksityiskohtaisemmin.

##### Yondelis-hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset

*Hyvin yleiset (useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):*

- Bilirubiinin (keltainen väriaine) pitoisuus veressäsi saattaa suurentua, mikä saattaa aiheuttaa ihon, limakalvojen ja silmänvalkuaisten keltaisuutta.
- Lääkäri tekee sinulle säännöllisesti verikokeita verimuutosten havaitsemiseksi.

*Yleiset (enintään yhdellä potilaalla 10:stä):*

- Sinulla saattaa esiintyä veren infektioita (verenmyrkytys), jos immuunijärjestelmäsi on vakavasti heikentynyt. *Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle nousee kuume.*
- Sinulla saattaa esiintyä myös lihaskipua (myalgia). Hermovauriot voivat myös aiheuttaa lihaskipua, heikkoutta ja tunnottomuutta. Yleistä turvotusta tai raajojen turvotusta voi esiintyä, ja iholla saattaa tuntua ryömivä tunne.
- Pistoskohtaan voi kehittyä jokin reaktio. Yondelis-infusionestettä saattaa vuotaa annostelun yhteydessä laskimon ulkopuolelle. Tämä voi aiheuttaa pistoskohdan alueelle soluvaurioita ja kudiskuoliota (kudosnekroosi, ks. myös kohta 2 "Varoitukset ja varotoimet"), jotka saattavat vaatia leikkaushoitoa.

- Voit saada allergisen reaktion. Siinä tapauksessa sinulla voi esiintyä kuumetta, hengitysvaikeuksia, ihon punoitusta tai punastelua tai ihottumaa, huonovointisuuden tunnetta (pahoinvointia) tai oksentelua.
- Kun Yondelis-valmistetta käytetään yhdessä PLD:n kanssa, voit saada pyörtymiskohtauksia. Lisäksi sinusta voi tuntua, että sydämesi lyö liian kovaa tai liian nopeasti (sydämentykytykset), sydämen kammiot saattavat heikentyä (vasemman kammion vajaatoiminta) tai keuhkovaltimo saattaa tukkeutua äkillisesti (keuhkoembolia eli -veritulppa).

*Melko harvinaiset (enintään yhdellä potilaalla 100:sta):*

- Sinulla voi olla voimakasta lihassärkyä ja -kipuja (myalgiaa), jäykkyyttä ja lihasheikkoutta. Sinulla voi esiintyä myös virtsan värin tummentumista. Kaikki edellä mainitut oireet voivat olla merkki lihasvaurioista (rabdomyolyyysistä)
- Lääkärisi voi tietyissä tilanteissa vaatia verikokeita, jotta vältetään lihasvaurioiden (rabdomyolyyysin) kehittyminen. Erittäin vakavissa tapauksissa tämä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan. *Jos koet voimakasta lihaskipua tai -heikkoutta, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.*
- Sinulla voi esiintyä hengitysvaikeuksia, epäsäännöllistä sydämen rytmiä, vähentynyttä virtsaneritystä, äkillisiä mielialan muutoksia, ihoalueiden laikullista punoitusta, erittäin alhaista verenpainetta, johon liittyy epätavallisia laboratoriotutkimusten tuloksia (verihiutaleiden määrän lasku). **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos sinulle kehittyy jokin näistä oireista.
- Keuhkoihin voi kertyä epänormaalisti nestettä, mikä johtaa turvotukseen (keuhkoedeemaan).
- Saatat havaita selittämätöntä osittaista tai yleistä turvotusta (ödeemaa), johon saattaa liittyä pyörtyystä, huimausta tai janoa (matala verenpaine). Tämä saattaa olla merkki oireyhtymästä (hiussuonivuoto-oireyhtymä), jossa kudoksiin kerääntyy liiallinen määrä nestettä. Jos saat näitä oireita tai merkkejä, **hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**.
- Yondelis-infusionestettä saattaa vuotaaannon yhteydessä laskimon ulkopuolelle (ekstravasaatio). Sinulla voi silloin esiintyä punoitusta, turvotusta, kutinaa ja epämiellyttävää tunnetta pistoskohdassa. **Ilmoita välittömästi sairaanhoitajalle tai lääkärille**, jos sinulla ilmenee näitä oireita.

Tämä voi aiheuttaa pistoskohdan alueelle soluvaurioita ja kudonkuoliota (kudosnekroosia), jotka saattavat vaatia leikkaushoitoa.

Jotkin ekstravasaation oireista saattavat näkyä vasta useiden tuntien kuluttua ekstravasaation tapahtumisesta. Sinulla voi esiintyä rakkulamuodostusta, hilseilyä ja pistoskohdan ihon tummumista. Saattaa kestää muutaman päivän, ennen kuin kudonvauriot näkyvät kokonaan. **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos huomaat itselläsi jonkin edellä kuvatuista oireista.

*Harvinaiset (enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta):*

Sinulla voi esiintyä ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta, kipua vatsan oikealla puolella ylhäällä, pahoinvointia, oksentelua, yleistä huonovointisuutta, keskittymisvaikeuksia, tietämättömyyttä ajasta ja paikasta, sekavuutta sekä uneliaisuutta. Nämä oireet voivat olla merkki maksan vajaatoiminnasta. **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos sinulle kehittyy jokin näistä oireista.

## Muut, vähemmän vakavat haittavaikutukset:

*Hyvin yleiset (useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):*

- Sinulla saattaa esiintyä:
  - väsymystä
  - hengitysvaikeuksia ja yskää
  - selkä- ja nivelkipua
  - nesteen kertymistä kehoon (turvotus)
  - tavallista herkempää mustelmanmuodostusta
  - nenäverenvuotoja
  - tavallista suurempaa infektioherkkyyttä. Infektio voi myös aiheuttaa lämmönnousua (kuumetta).

*Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle kehittyy jokin näistä oireista.*

- Sinulla saattaa olla ruoansulatushäiriöitä, kuten heikentynyt ruokahalu, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli tai ummetus. *Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on pahoinvointilääkkeestä huolimatta edelleen pahoinvointia tai oksentelua tai et pysty nauttimaan nesteitä ja sinulta erittyy siksi tavallista vähemmän virtsaa.*
- Sinulla voi esiintyä päänsärkyä ja nukkumisvaikeuksia.
- Limakalvot saattavat tulehtua, jolloin suun sisäpinta turpoaa ja punoittaa ja siihen muodostuu kivuliaita haavaumia (suutulehdus), tai ruoansulatuskanavan limakalvo tulehtuu käytettäessä Yondelis-valmistetta PLD:n kanssa.
- Potilailla, jotka saavat Yondelis-valmistetta PLD:n kanssa munasarjasyövän hoitoon, voi olla myös jalka-kä시오ireyhtymä. Se voi ilmetä punoituksena kämmenissä, sormissa ja jalkapohjissa, jotka voivat myöhemmin turvota ja sinertyä. Muutokset voivat joko kuivua ja hilseillä tai muodostaa rakkuloita ja haavaumia.

*Yleiset (enintään yhdellä potilaalla 10:stä):*

- Sinulla voi esiintyä, nestehukkaa, painonlaskua, ruoansulatusvaivoja ja makuaistin muutoksia.
- Hiustenlähtö on mahdollista.
- Sinulla saattaa olla myös huimausta, verenpaineen alhaisuutta ja punastelua tai ihottumaa.
- Potilailla, jotka saavat Yondelis-valmistetta PLD:n kanssa munasarjasyövän hoitoon, voi esiintyä ihon voimakkaampaa pigmentaatiota.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Yondelisin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.



Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon saatettujen ja laimennettujen liuosten stabiiliutta koskevat tiedot, ks. hoitoalan ammattilaisille tarkoitettu osa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä näkyviä hiukkasia sekoittamisen tai laimentamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Yondelis sisältää**

- Vaikuttava aine on trabektediini.  
Yondelis 0,25 mg: Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 0,25 mg trabektediinia.  
Yondelis 1 mg: Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 1 mg trabektediinia.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, kaliumdivetyfosfaatti, fosforihappo (pH:n säätöön) ja kaliumhydroksidi (pH:n säätöön).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Yondelis on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten. Kuiva-aine on valkoista tai luonnonvalkoista, ja se on pakattu lasiseen injektiopulloon.

Yksi pahvipakkaus sisältää 1 injektiopullon, jossa on joko 0,25 mg tai 1 mg trabektediinia.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Pharma Mar, S.A.  
Avda. de los Reyes 1  
Poligono Industrial La Mina  
28770 Colmenar Viejo (Madrid)  
Espanja  
Puh.: +34 91 846 60 00  
Fax: +34 91 846 60 01

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

### **Käyttöohjeet – valmistus, käsittely ja hävittäminen**

Sytotoksisten lääkevalmisteiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menettelytapoja on noudatettava. Käyttämätön tuote tai jätemateriaali on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Yondelis-valmistetta tai Yondelisin ja PLD:n yhdistelmähoitoa käsittelevän henkilöstön tulee saada etukäteen valmisteen asianmukaisia käyttökuntoonsaattamis- ja laimennustekniikkoja koskevaa koulutusta. Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen aikana on käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluu kasvomaski, suojalasit ja käsineet. Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle, silmään tai limakalvolle, alue tulee huuhdella välittömästi runsaalla vedellä. Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä valmistetta.

#### Laskimoinfuusion valmistelu

Yondelis täytyy saattaa käyttökuntoon ja jatkolaimentaa ennen infusointia (ks. myös kohta 3).  
*Asianmukaista aseptista tekniikkaa tulee noudattaa.*

Yondelisia ei saa sekoittaa samaan infuusioon muiden lääkevalmisteiden kuin laimenninliuoksen kanssa. Yondelisin ei ole havaittu olevan yhteensopimaton tyypin I lasipullojen, PVC- tai PE-pussien eikä -letkujen, polyisopreenisäiliöiden eikä implantoitavien titaanisten laskimoporttien kanssa.

Yondelisin ja PLD:n yhdistelmähoitoa käytettäessä infuusioletku tulee huuhdella perusteellisesti 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä PLD-annoksen annostelun jälkeen ja ennen Yondelisin antoa. Muiden laimentimien kuin 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen käyttö voi aiheuttaa PLD:n saostumista. (Tarkat käsittelyohjeet, ks. PLD-valmisteen valmisteyhtenveto.)

*Käyttö kuntoon saattamisen ohjeet:*

*Yondelis 0,25 mg:* Injektiopulloon injisoidaan 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

*Yondelis 1 mg:* Injektiopulloon injisoidaan 20 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Injektiopulloon injisoidaan ruiskulla asianmukainen määrä steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Injektiopulloa ravistellaan, kunnes valmiste on täysin liuennut. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 0,05 mg/ml trabektediinia. Se on jatkolaimennettava, ja sitä tulee käyttää vain yhtä käyttökertaa varten.

*Laimennusohjeet:*

Käyttökuntoon saatettu liuos tulee laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä. Tarvittava määrä lasketaan seuraavasti:

$$\text{Määrä (ml)} = \frac{\text{kehon pinta-ala (m}^2\text{)} \times \text{yksilöllinen annostus (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

Asianmukainen määrä käyttökuntoon saatettua liuosta vedetään injektiopullostaa. Jos valmiste annostellaan laskimoon keskuslaskimokatettrin kautta, käyttökuntoon saatettu liuos lisätään infuusiopussiin, joka sisältää  $\geq 50$  ml laimenninta (9 mg/ml [0,9 %] NaCl-infuusionestettä tai

50 mg/ml [5 %] glukoosi-infuusionestettä), jolloin infuusionesteen trabektediinipitoisuus on  $\leq 0,030$  mg/ml.

Jos valmistetta ei voida antaa keskuslaskimoon, vaan on käytettävä perifeeristä laskimoyhteyttä, käyttökuntoon saatettu liuos tulee lisätä infuusiopussiin, joka sisältää  $\geq 1\ 000$  ml laimenninta (9 mg/ml [0,9 %] NaCl-infuusionestettä tai 50 mg/ml [5 %] glukoosi-infuusionestettä).

Ennen laskimoon annostelua parenteraalinen liuos tarkistetaan silmämääräisesti näkyvien hiukkasten varalta. Kun infuusioneste on valmisteltu, se tulee antaa välittömästi.

#### Liuosten käytönaikainen stabiilius:

##### *Käyttökuntoon saatettu liuos*

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 25 °C lämpötilassa 30 tunnin ajan.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos tulee laimentaa ja käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei laimenneta ja käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja normaalisti enintään 24 tuntia 2 °C - 8 °C lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

##### *Laimennettu liuos*

Laimennetun liuoksen on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 30 tunnin ajan enintään 25 °C lämpötilassa.

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET  
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt trabektediinia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Hiussuonivuoto-oireyhtymä on harvinainen ilmiö, jota luonnehtii toistuva ja ennakoimaton plasmanesteen ja valkuaisaineiden hiussuonivuoto entodeeliin. Hiussuonivuoto-oireyhtymää luonnehtii yleensä perifeerinen edeema, hypotensio, jota siedetään suhteellisen hyvin, ja oliguria sekä akuutti prerenaalinen munuaisten vajaatoiminta. Joillakin potilailla saattaa ilmetä aitio-oireyhtymä. Hiussuonivuoto-oireyhtymä saattaa olla idiopaattinen (Clarksonin tauti) tai toissijaista erilaisiin sairauksiin ja hoitoihin nähden. Toissijaiset hiussuonivuoto-oireyhtymät johtuvat pääasiassa pahanlaatuisista hematologisista sairauksista, virusinfektioista ja kemoterapian ja terapeuttisten kasvutekijöiden kaltaisista hoidoista.

Ulkoisen riippumattoman arviointikomitean (IAC) suorittaman hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksia koskevan arvion perusteella 14 todennäköisen hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksen joukossa, trabektediinilla oli mahdollinen tai todennäköinen syy-yhteys viiteen kuolemaan johtaneeseen tapaukseen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) piti ulkoisen riippumattoman arviointikomitean raportin tuloksia erittäin uskottavina. Kolme arvioijaa olivat riippumattomia, heillä ei ole eturistiriitoja, he ovat kaikki hiussuonivuoto-oireyhtymän asiantuntijoita, ja he antoivat asiaankuuluvan kuvauksen metodologiastaan ja kriteereistään, tekivät eron mahdollisen ja todennäköisen hiussuonivuoto-oireyhtymän välillä ja arvioivat trabektediinin syy-yhteyttä kuolemaan johtavien todennäköisten hiussuonivuoto-oireyhtymätapausten kohdalla. Heidän löydöksensä, joka koskee mahdollista tai todennäköistä trabektediinin syy-yhteyttä viidessä kuudesta kuolemaan johtaneesta tapauksesta 14 todennäköisen hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksen joukossa, antaa aihetta päivittää valmisteyhteenvedo, kuvastamaan, että on ilmennyt kuolemaan johtaneita tapauksia.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Trabektediinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että trabektediinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.