

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Yondelis 0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn.

Yondelis 1 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Yondelis 0,25 mg

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 0,25 mg af trabectedíni.

Einn ml af blandaðri lausn inniheldur 0,05 mg af trabectedíni.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 2 mg af kalíum og 0,1 g af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### Yondelis 1 mg

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 1 mg af trabectedíni.

Einn ml af blandaðri lausn inniheldur 0,05 mg af trabectedíni.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 8 mg af kalíum og 0,4 g af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykki, lausn.

Hvítur til beinhvítur stofn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Yondelis er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með langt gengið sarkmein í mjúkvef, eftir að meðferð með antracyklínum og ífosfamíði hefur brugðist eða þegar meðferð með þeim lyfjum hentar ekki sjúklingnum. Gögn um virkni eru aðallega byggð á sjúklingum með fitusarkmein (liposarcoma) og sléttvöðvasarkmein (leiomyosarcoma).

Yondelis í samsettri meðferð með pegýleruðu doxórubicíni í lípósómum (PLD – pegylated liposomal doxorubicin), er ætlað til meðferðar sjúklinga með endurtekið platínunæmt eggjastokkkrabbamein.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Yondelis verður að gefa undir umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja. Notkun þess skal takmarkast við sérfræðinga með starfsréttindi í krabbameinslækningum eða annað heilbrigðisstarfsfólk sem er sérhæft í því að gefa frumudrepandi efni.

### Skammtar

Til meðferðar við sarkmeini í mjúkvef er ráðlagður skammtur 1,5 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs sem gefa skal sem innrennsli í bláæð á 24 klst. með þriggja vikna millibili milli meðferðarlota.

Til meðferðar við krabbameini í eggjastokkum er Yondelis gefið á þriggja vikna fresti sem innrennsli á 3 klst. í skammtinum 1,1 mg/m<sup>2</sup>, strax eftir að gefin hafa verið 30 mg/m<sup>2</sup> af PLD. Til þess að halda í lágmarki hættu á innrennslisviðbrögðum af völdum PLD skal ekki gefa upphafsskammtinn hraðar en 1 mg/mínútu. Ef engin innrennslisviðbrögð koma fram má gefa síðari innrennsli af PLD á einni klukkustund (sjá einnig Samantekt á eiginleikum lyfs [SmPC] fyrir PLD til þess að fá sérstakar ráðleggingar um gjöf þess lyfs).

Nauðsynlegt er að allir sjúklingar fái barkstera, t.d. 20 mg af dexametasóni í bláæð 30 mínútum á undan gjöf PLD (í samsettri meðferð) eða Yondelis (í einlyfjameðferð), ekki einungis sem fyrirbyggjandi meðferð við uppköstum, heldur einnig vegna þess að það virðist hafa verndandi áhrif á lifur. Gefa má viðbótarlyf við uppköstum eftir þörfum.

Eftirfarandi skilyrði eru sett fyrir meðferð með Yondelis:

- Heildarfjöldi daufkyrninga  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Blóðflagnafjöldi  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Gallrauði  $\leq$  eðlileg efri mörk (ULN)
- Alkalískur fosfatasi  $\leq 2,5$  x eðlileg efri mörk (rétt er að huga að lifrarísóensímunum 5-núkleótíðasa eða gammaglútamýltranspeptíðasa (GGT) ef hækkunin gæti stafað frá beinum)
- Albúmín  $\geq 25$  g/l
- Alanínamínótransferasi (ALAT) og aspartatamínótransferasi (ASAT)  $\leq 2,5$  x eðlileg efri mörk
- Kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  ml/mín (einlyfjameðferð), kreatínín í sermi  $\leq 1,5$  mg/dl ( $\leq 132,6$   $\mu\text{mól/l}$ ) eða kreatínínúthreinsun  $\geq 60$  ml/mín. (samsett meðferð)
- Kreatínfosfókínasi (CPK)  $\leq 2,5$  x eðlileg efri mörk
- Hemóglóbín  $\geq 9$  g/dl

Uppfylla verður sömu skilyrði og hér voru talin upp áður en meðferð er endurtekin. Ella er nauðsynlegt að fresta meðferð í allt að 3 vikur þar til skilyrðin hafa verið uppfyllt.

Frekara eftirlit með breytum í blóði, þ.e. gallrauða, alkalískum fosfatasa, amínótransferösum og kreatínfosfókínasa (CPK), skal fara fram vikulega meðan á fyrstu tveimur meðferðarlotunum stendur og að minnsta kosti einu sinni milli síðari meðferðarlota.

Gefa skal sama skammtinn í öllum lotunum að því tilskildu að engra 3.-4. stigs eiturvekana verði vart og að sjúklingurinn uppfylli skilyrði fyrir endurtekinni meðferð.

### *Aðlögun skammta meðan á meðferð stendur*

Áður en meðferð er endurtekin verða sjúklingar að uppfylla upphafsskilyrðin fyrir meðferð eins og þau voru skilgreind hér áður. Ef einhver eftirtalinna verkana kemur einhvern tíma fram milli meðferðarlota er nauðsynlegt að minnka skammtinn um eitt þrep, samkvæmt töflu 1 hér á eftir, í síðari lotum:

- Daufkyrningafæð < 500/mm<sup>3</sup> sem varir lengur en í 5 daga eða hefur í för með sér sótthita eða sýkingu
- Blóðflagnafæð < 25.000/mm<sup>3</sup>
- Aukinn gallrauði > eðlileg efri mörk og/eða alkalískur fosfatasi > 2,5 x eðlileg efri mörk
- Auknir amínótransferasar (ASAT eða ALAT) > 2,5 x eðlileg efri mörk (einlyfjameðferð) eða > 5 x eðlileg efri mörk (samsett meðferð) sem ekki hafa jafnað sig eftir 21 dag
- Allar aðrar 3. eða 4. stigs aukaverkanir (á borð við velgju, uppköst, þreytu)

Ef skammtur hefur verið minnkaður vegna eiturverkana er ráðið frá því að stækka skammtinn í síðari meðferðarlotum. Ef einhver þessara eiturverkana endurtekur sig í síðari lotum hjá sjúklingi sem reynst hefur fá klínískan ávinning af lyfinu má minnka skammtinn enn frekar (sjá hér á eftir). Nota má vaxtaþætti til meðferðar á beinmergsbælingu vegna lyfjameðferðar samkvæmt venjulegum starfsháttum er þar að lúta.

**Tafla 1 – Tafla yfir breytingar á skammti Yondelis (í einlyfjameðferð við sarkmeini í mjúkvæf [STS] eða í samsettri meðferð við krabbameini í eggjastokkum) og PLD**

	Sarkmein í mjúkvæf	Krabbamein í eggjastokkum	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Upphafsskammtur	1,5 mg/m <sup>2</sup>	1,1 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>
Fyrri minnkun	1,2 mg/m <sup>2</sup>	0,9 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>
Seinni minnkun	1 mg/m <sup>2</sup>	0,75 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>

Skoðið Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir PLD til þess að fá ítarlegri upplýsingar um aðlögun skammtsins af PLD.

Ef nauðsyn verður á frekari skammtaminnkunum ber að íhuga að hætta meðferð.

#### *Lengd meðferðar*

Í klínískum prófunum voru engar fyrirfram skilgreindar takmarkanir á fjölda af meðferðarlotum. Meðferð var haldið áfram meðan vart varð klínísks ávinnings. Yondelis hefur verið gefið í 6 eða fleiri lotum hjá 29,5% sjúklinga í einlyfjameðferð og 52% sjúklinga í samsettri meðferð með ráðgerðum skammti og tímasetningum. Stuðst hefur verið við meðferðarfyrirkomulagið fyrir einlyfjameðferð allt upp í 38 lotur og meðferðarfyrirkomulagið fyrir samsetta meðferð allt upp í 21 lotu. Ekki varð vart við neina uppsöfnun eiturverkana hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru í fjölmörgum lotum.

#### *Börn*

Yondelis er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára með barnasarkmein vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verkun (sjá niðurstöður rannsókna á sarkmeini í börnum í kafla 5.1).

#### *Aldraðir*

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á eldra fólki. Alls 20% af þeim 1164 sjúklingum sem teknir voru með í heildargreiningu á öryggi í klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð voru eldri en 65 ára. Af þeim 333 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum sem fengu trabectedín í samsettri meðferð með PLD voru 24% 65 ára eða eldri og 6% eldri en 75 ára. Enginn mismunur sem máli skiptir reyndist vera á öryggismynstri þess hóps og sjúklinganna í heild. Svo virðist sem aldur hafi ekki áhrif á plasmaúthreinsun og dreifingarrúmmál trabectedíns. Því er ekki mælt með að skammtar séu aðlagðir að staðaldri á grundvelli aldurs eingöngu.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ráðlagt er að gæta sérstakrar varúðar og nauðsynlegt kann að verða að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi því að altæk útsetning fyrir trabectedíni er aukin og jafnframt gæti hættan á eiturvekunum á lifur aukist. Ekki má gefa Yondelis sjúklingum með hækkaðan gallrauða í sermi fyrir meðferð. Fylgjast skal með prófunum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Yondelis stendur því verið getur að breyta þurfi skömmtum (sjá töflu 1 og kafla 4.4).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir með þátttöku sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. hjá sjúklingum í einlyfjameðferð og < 60 ml/mín. hjá sjúklingum í samsettri meðferð) og því má ekki nota Yondelis fyrir þann sjúklingahóp (sjá kafla 4.4). Með hliðsjón af lyfjahvarfaeiginleikum trabectedíns (sjá kafla 5.2) er ekki ástæða til að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi.

### Lyfjagjöf

Sérstaklega er mælt með að gefa lyfið í bláæð um innrennisslöngu í miðlæga bláæð (sjá kafla 4.4 og 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir trabectedíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Samhliða sýking sem er alvarleg eða hefur ekki svarað meðferð
- Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6)
- Samhliða meðferð með bóluefni gegn gulusótt (sjá kafla 4.4)

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar verða að uppfylla tiltekin skilyrði að því er varðar breytur sem gefa til kynna lifrarstarfsemi áður en hefja má meðferð með Yondelis. Þar sem altæka útsetningin fyrir trabectedíni um það bil tvöfaldast að meðaltali (sjá kafla 5.2) þegar lifrarstarfsemi er skert, og þar með er aukin hættan á eiturvekunum á lifur, er nauðsynlegt að fylgjast náið með sjúklingum með þá lifrarsjúkdóma sem máli skipta í klínísku tilliti, á borð við virka, langvinna lifrabólgu, og aðlaga skammtinn eftir þörfum. Ekki má meðhöndla sjúklinga með hækkaðan gallrauða í sermi með trabectedíni (sjá kafla 4.2).

#### Skert nýrnastarfsemi

Fylgjast verður með kreatínínúthreinsun áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur. Ekki má nota einlyfjameðferð með Yondelis handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. og samsetta meðferð með Yondelis handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

#### Daufkyrningafæð og blóðflagnafæð

Í mjög algengum tilvikum hefur verið greint frá 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð og blóðflagnafæð í tengslum við meðferð með Yondelis. Framkvæma verður heildarblóðkornatalningu, þ.m.t. deilitalningu og blóðflagnatalningu, við upphaf meðferðar, vikulega meðan á fyrstu tveimur meðferðarlotunum stendur og síðan einu sinni milli lota (sjá kafla 4.2). Sjúklingum sem fá sótthita ber að leita læknishjálpar án tafar. Fari svo ber að hefja virka stuðningsmeðferð þegar í stað.

Yondelis skal ekki gefa sjúklingum með upphaflegan fjölda daufkyrninga undir 1.500 frumum/mm<sup>3</sup> og blóðflagnafjölda undir 100.000 frumum/mm<sup>3</sup>. Ef fram kemur alvarleg daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga, ANC < 500 frumum/mm<sup>3</sup>), sem varir lengur en 5 daga eða hefur í för með sér sótthita eða sýkingu, er mælt með að minnka skammtinn (sjá kafla 4.2).

### Velgja og uppköst

Nauðsynlegt er að gefa öllum sjúklingum barkstera á borð við dexametasón sem fyrirbyggjandi meðferð við uppköstum (sjá kafla 4.2).

### Rákvöðvaleysing og alvarlegar hækkningar á kreatínfosfókínasa (CPK) (> 5 x eðlileg efri mörk)

Ekki má nota trabectedín fyrir sjúklinga með CPK > 2,5 x eðlileg efri mörk (sjá kafla 4.2). Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá rákvöðvaleysingu, venjulega í tengslum við eiturvekanir á beinmerg, alvarleg frávik á lifrarprófum og/eða nýrna- eða fjöllíffærabilun. Því ber ávallt að fylgjast náið með kreatínfosfókínasa (CPK) þegar sjúklingur kann að vera að kljást við einhverja þessara eiturvekana eða vart verður við máttleysi eða verki í vöðvum. Ef fram kemur rákvöðvaleysing skal án tafar grípa til stuðningsaðgerða á borð við vökvagjöf í æð, lútun þvags (alkalínisation) og skilun, eftir þörfum. Hætta ber meðferð með Yondelis þar til sjúklingur jafnar sig að fullu.

Gæta skal varúðar ef lyf sem hafa í för með sér rákvöðvaleysingu (t.d. statín) eru gefin samhliða trabectedíni þar sem hættan á rákvöðvaleysingu gæti aukist.

### Frávik á lifrarprófum

Hjá flestum sjúklingum hefur verið greint frá bráðum hækkunum á aspartatamínótransferasa (ASAT) og alanínamínótransferasa (ALAT) sem geta gengið tilbaka. Ekki má nota Yondelis fyrir sjúklinga með hækkaðan gallrauða. Hjá sjúklingum með hækkningar á ASAT, ALAT og alkalískum fosfatasa milli meðferðarlota gæti verið nauðsynlegt að leiðrétta skammtinn (sjá kafla 4.2).

### Viðbrögð á stungustað

Sérstaklega er mælt með að lyfið sé gefið í miðlæga bláæð (sjá kafla 4.2). Sjúklingar gætu hugsanlega fengið alvarleg viðbrögð á stungustað þegar trabectedín er gefið um innrennisslönngu í útlæga bláæð.

Utanæðarleki trabectedíns getur valdið vefjadrepi sem krefst brotnáms á lífvana vef. Ekki er vitað um neitt sérstakt mótlyf gegn utanæðarleka trabectedíns. Meðhöndla skal utanæðarleka í samræmi við viðurkennda starfshætti á hverjum stað.

### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð þar sem banvæn tilvik hafa örsjaldan orðið í tengslum við trabectedín lyfjagjöf annaðhvort eitt sér eða samhliða PLD (sjá kafla 4.3 og 4.8).

### Vanstarfsemi hjarta

Mælt með því að sjúklingar séu undir klínísku eftirliti varðandi einkenni frá hjarta. Einnig er mælt með því að fylgjast með útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) við grunnildi og reglulega meðan á meðferð stendur; einkum hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá hjartavöðvasjúkdóm af völdum fyrri útsetningar fyrir antracyklíni eða hjá sjúklingum með einkenni skertrar starfsemi hjartans.

### Háræðalekaheilkenni (Capillary Leak Syndrome, CLS)

Tilkynnt hefur verið um tilvik háráðalekaheilkennis með trabectedíni (þar með talin banvæn tilvik). Ef fram koma möguleg einkenni háráðalekaheilkennis, eins og óútskýrður bjúgur með eða án lágþrýstings, ætti meðferðarlæknirinn að endurmeta gildi sermisalbúmíns. Hröð lækun á gildi

sermisalbúmíns getur verið vísbending um háráðalekaheilkenni. Ef greining háráðalekaheilkennis er staðfest þegar aðrar ástæður hafa verið útlokaðar, skal meðferðarlæknirinn hætta notkun trabectedíns og hefja meðferð við háráðalekaheilkenni í samræmi við leiðbeiningar á sjúkrastofnuninni (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Annað

Forðast ber samhliða gjöf Yondelis og lyfja sem hafa öflug hamlandi áhrif á ensímið CYP3A4 (sjá kafla 4.5). Ef ekki er hægt að komast hjá því er nauðsynlegt að hafa náð eftirlit með eiturverkunum og íhuga ber að minnka skammtinn af trabectedíni.

Gæta skal varúðar ef lyf sem hafa í för með sér eiturverkanir á lifur eru gefin samhliða trabectedíni þar sem hættan á eiturverkunum á lifur gæti aukist.

Samhliða notkun trabectedíns með fenýtóíni gæti minnkað frásog fenýtóíns og þannig leitt til þess að krampar versni. Samhliða notkun á trabectedíni með fenýtóíni eða lifandi, veikluðum bóluefnum er ekki talin æskileg og sérstaklega er ráðið frá því að nota lyfið með bóluefni við gulusótt (sjá kafla 4.3).

Nauðsynlegt er að forðast samhliða notkun á trabectedíni og áfengi (sjá kafla 4.5).

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur. Í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur þurfa konur jafnframt að halda áfram að nota örugga getnaðarvörn og láta meðferðarlækni þegar í stað vita ef þungun á sér stað (sjá kafla 5.3).

Karlar sem geta getið barn verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 5 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

Sjá einnig Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir PLD til þess að fá ítarlegri upplýsingar um varnaðarorð og varúðarreglur.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Áhrif annarra efna á trabectedín

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Þar sem trabectedín umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 er líklegt að þéttni trabectedíns í blóðvökva aukist hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf sem hafa sterk hamlandi áhrif á þetta ísóensím. Með sama hætti gæti gjöf trabectedíns samhliða öflugum CYP3A4-virkja aukið umbrotaúthreinsun trabectedíns. Tvær *in vivo*, 1. stigs rannsóknir á milliverkun lyfja hafa staðfest tilhneigingu til aukinnar og minnkaðrar útsetningar fyrir trabectedíni þegar lyfið er gefið ásamt ketókónazóli og rífampicín talið í sömu röð.

Þegar ketókónazól var gefið samhliða trabectedíni jókst hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) trabectedíns í blóðvökva um u.þ.b. 21% en flatarmál undir ferli (AUC) u.þ.b. 66% án þess að ný öryggisatriði kæmu upp. Fylgjast þarf náð með eiturhrifum hjá sjúklingum sem fá trabectedín samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ketókónazól til inntöku, flúkónazól, rítónavír, klaritrómýcín eða aprepítant), og slíkar samsetningar skal forðast ef mögulegt er. Ef þörf er á slíkum samsetningum skal beita viðeigandi skammtaleiðréttingum ef eiturhrif koma fram (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Þegar rífampicín var gefið samhliða trabectedíni minnkaði hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) trabectedíns í blóðvökva um u.þ.b. 22% og flatarmál undir ferli (AUC) um u.þ.b. 31%. Þess vegna skal forðast að

nota trabectedín samtímis öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. rifampicín, fenorbarbítal, jóhannesarjurt) ef mögulegt (sjá kafla 4.4).

Nauðsynlegt er að forðast áfengisneyslu meðan á meðferð með trabectedíni stendur vegna eiturverkana lyfsins á lifur (sjá kafla 4.4).

Forklínískar upplýsingar hafa leitt í ljós að trabectedín er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp). Samhliða gjöf lyfja sem hafa hamlandi áhrif á P-glýkóprótein, t.d. ciklósporín og verapamíl, gæti breytt dreifingu og/eða brotthvarfi trabectedíns. Ekki hefur verið staðfest hvort þessi milliverkun, t.d. eiturverkun á miðtaugakerfið, sé svo alvarleg að máli skipti. Gæta ber varúðar við slíkar aðstæður.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Engar fullnægjandi klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Miðað við þekktan verkunarhátt trabectedíns gæti það hins vegar valdið alvarlegum fæðingargöllum þegar það er gefið á meðgöngu. Trabectedín fór yfir fylgju við gjöf hjá ungafullum rottum. Ekki má nota trabectedín á meðgöngu. Ef þungun kemur upp meðan á meðferð stendur er nauðsynlegt að upplýsa sjúkling um hugsanlega áhættu fyrir fóstur (sjá kafla 5.3) og fylgjast náið með honum. Ef trabectedín er notað undir lok meðgöngu ber að fylgjast vandlega með hugsanlegum aukaverkunum hjá nýburum.

##### *Konur á barneignaraldri*

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur og láta meðferðarlækni þegar í stað vita ef þungun á sér stað (sjá kafla 5.3).

Ef til þungunar kemur meðan á meðferð stendur skal íhuga möguleikann á erfðafræðilegri ráðgjöf.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort trabectedín skilst út í brjóstamjólk. Ekki hefur verið rannsakað hjá dýrum hvort trabectedín skilst út í mjólk. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.3).

##### Frjósemi

Karlar sem geta getið barn verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 5 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

Trabectedín getur haft eiturverkanir á erfðaefni. Leita ber ráðlegginga um varðveislu eggþús eða sæðis áður en meðferð hefst vegna varanlegrar ófrjósemi sem hugsanlega getur orsakast af meðferð með Yondelis.

Einnig er mælt með erfðaráðgjöf fyrir sjúklinga sem vilja eignast börn eftir meðferð.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um þreytu og/eða þróttleysi hjá sjúklingum sem fá trabectedín. Sjúklingar sem verða varir við slíkar aukaverkanir meðan á meðferð stendur mega hvorki aka né stjórna vélum.



## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisþáttum

Búast má við að flestir sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með Yondelis fá aukaverkanir á misalvarlegu stigi (91% sjúklinga í einlyfjameðferð og 99% í samsettri meðferð) og að innan við þriðjungur fá aukaverkanir sem eru svo alvarlegar að þær flokkist sem 3. eða 4. stigs (10% sjúklinga í einlyfjameðferð og 25% í samsettri meðferð). Algengustu aukaverkanir á öllum alvarleikastigum voru daufkyrningafæð, velgja, uppköst, hækkun á ASAT/ALAT, blóðleysi, þreyta, blóðflagnafæð, lysterleysi og niðurgangur.

Banvænar aukaverkanir hafa komið fram hjá 1,9% sjúklinga sem hlutu einlyfjameðferð og 0,9% sjúklinga sem hlutu samsetta meðferð. Þær stöfuðu oft af ýmsum verkunum samtímis, þ.m.t. blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með sótthita, stundum með sýklasótt, lifrartruflunum, nýrna- eða fjöllíffærabilun og rákvöðvaleysingu.

### Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi öryggismynstur Yondelis er byggt á aukaverkunum sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum, öryggisrannsóknum sem gerðar eru eftir markaðssetningu og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu.

Taflan hér á eftir sýnir aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með sarkmein í mjúkvef og krabbamein í eggjastokkum sem fengu Yondelis samkvæmt ráðlögðu meðferðarfyrirkomulagi við hvorri ábendingu fyrir sig. Bæði aukaverkanir og mæligildi frá rannsóknarstofu hafa verið notuð til þess að skera úr um tíðni.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er flokkuð með eftirfarandi hætti: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ).

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking af völdum daufkyrningafæðar	Sýklasótt	Sýklasóttarlost	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð Blóðleysi Hvítfrumnafæð	Daufkyrningafæð með sóttthita		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð Blóðkalíumlækkun		
Geðræn vandamál	Svefnleysi			
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl Bragðtruflun Úttaugakvilli í skyntaugum Yfirlið*		
Hjarta		Hjartsláttarónot* Truflun á starfsemi vinstri slegils*		
Æðar		Lágþrýstingur Hitaróði	Háræðalekaheilkenni	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði Hósti	Lungnablóðrek*	Lungnabjúgur	
Meltingarfæri	Kviðverkur Velgja Uppköst Hægðatregða Niðurgangur Munnbólga	Meltingartruflanir		
Lifur og gall	Hækkaður alanínamínótransferasi Hækkaður aspartatamínótransferasi Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði Hækkað bílírúbín í blóði	Hækkaður gamma-glútamýltransferasi		Lifrabílan
Húð og undirhúð	Handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)*	Útbrot Hárlos Ofplitun húðar*		
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir Bakverkur Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði	Vöðvaverkir	Rákvöðvaleysing	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta Sóttthiti Bjúgur Slímhúðarbólga*	Viðbrögð á stungustað	Utanæðablæðing Drep í mjúkvefjum	
Rannsóknarniðurstöður	Hækkað kreatínín í blóði Lækkað albúmín í blóði	Minnkuð líkamsþyngd		

\*Aukaverkun aðeins þegar um krabbamein í eggjastokkum er að ræða

Í arminum sem fékk Yondelis + PLD var nýgengi 3. eða 4. stigs aukaverkana hærra hjá sjúklingum sem voru af öðrum kynstofni en þeim hvíta (aðallega af Asísku bergi brotnir) en hvítum sjúklingum

(96% á móti 87%) og nýgengi alvarlegra aukaverkana var einnig hærra (44% á móti 23% á öllum stigum). Mismunarins varð aðallega vart í tengslum við daufkyrningafæð (93% á móti 66%), blóðleysi (37% á móti 14%) og blóðflagnafæð (41% á móti 19%). Hins vegar var tíðni klínískra fylgikvilla sem tengdust eiturverkunum á blóð, á borð við alvarlegar sýkingar eða blæðingar, eða leiddu til dauða eða stöðvunar á meðferð svipuð hjá báðum undirhópunum.

### Lýsing á ákveðnum aukaverkunum

#### *Algengustu aukaverkanir*

#### Blóð og eitlar

##### **Daufkyrningafæð:**

Daufkyrningafæð er algengasta eiturverkunin á blóð. Hún fylgdi fyrirsjáanlegu mynstri, kom skyndilega fram og gekk síðan til baka, og hafði mjög sjaldan í för með sér sótthita eða sýkingu. Miðgildi tíma fram að því að daufkyrningar náðu lággildi var 15 dagar og ástandið lagaðist innan viku. Greining eftir meðferðarlotum hjá sjúklingum sem hlutu einlyfjameðferð leiddi í ljós 3. stigs daufkyrningafæð í u.þ.b. 19% af lotunum og 4. stigs í u.þ.b. 8% af lotunum. Hjá þessum hópi kom daufkyrningafæð með sótthita fram hjá 2% sjúklinga og í < 1% af lotunum.

##### **Blóðflagnafæð:**

Blæðingar í tengslum við blóðflagnafæð komu fram hjá < 1% sjúklinga sem hlutu einlyfjameðferð. Greining eftir meðferðarlotum hjá þessum sjúklingum leiddi í ljós 3. stigs blóðflagnafæð í u.þ.b. 3% af lotunum og 4. stigs í u.þ.b. < 1% af lotunum.

##### **Blóðleysi:**

Blóðleysi kom fram hjá 93% sjúklinga sem hlutu einlyfjameðferð og 94% þeirra sem hlutu samsetta meðferð. Hlutfall sjúklinga sem voru blóðlausir við upphaf rannsóknarinnar var 46% hjá þeim sem hlutu einlyfjameðferð og 35% hjá þeim sem hlutu samsetta meðferð. Greining eftir meðferðarlotum hjá sjúklingum sem hlutu einlyfjameðferð leiddi í ljós 3. stigs blóðleysi í u.þ.b. 3% af lotunum og 4. stigs í u.þ.b. 1% þeirra.

#### Lifur og gall

##### **Hækkunar á ASAT/ALAT:**

Miðgildi tíma fram að því að hámarksgildum var náð var 5 dagar bæði hvað ASAT og ALAT varðar. Flest gildanna höfðu lækkað niður í 1. stig eða gengið tilbaka að fullu eftir 14-15 daga (sjá kafla 4.4). Greining eftir meðferðarlotum hjá sjúklingum sem hlutu einlyfjameðferð leiddi í ljós 3. stigs hækkunar á ASAT í 12% af lotunum og á ALAT í 20% þeirra. Fjórða stigs hækkunar á ASAT komu fram í 1% af meðferðarlotunum og á ALAT í 2% þeirra. Flestar hækkunar á transamínösum bötnuðu niður í 1. stig eða í það mæligildi sem viðkomandi sjúklingur hafði fyrir meðferð innan 15 daga. Í innan við 2% af lotunum tók lengri tíma en 25 daga að jafna sig. Hækkunar á ALAT og ASAT fylgdu ekki uppsöfnunarmynstri heldur reyndust þær þvert á móti hafa tilhneigingu til að minnka með tímanum.

##### **Gallrauðadreyri:**

Gallrauði nær hámarki u.þ.b. viku eftir að hann kemur fram og gengur tilbaka u.þ.b. tveimur vikum eftir að hann kemur fram.

Lifrarpróf sem sögðu fyrir um alvarlegar eiturverkanir (uppfylltu lögmál Hys) og klínísk merki um alvarlegan lifrarskaða voru sjaldgæf og nýgengi einstakra einkenna, þ.m.t. gulu, lifrarstækkunar eða lifrarverkja, reyndist vera undir 1%. Hjá þeim sjúklingum sem fengu lifrarskaða reyndist dánartíðni vera undir 1% í báðum tegundum meðferðar.

## Aðrar aukaverkanir

**Lifrabílan:** Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilvik lifrabílanar (þ.m.t. dauðsföll) hjá sjúklingum með alvarlegt undirliggjandi heilsufarsástand sem meðhöndlað var með trabectedín, bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Nokkrir hugsanlegir áhættuþættir sem kunna að hafa stuðlað að eiturhrifum trabectedíns, sem vart varð í þessum tilvikum, voru engin fylgni við skammtastjórnun sem ráðlögð var, hugsanleg milliverkun við CYP3A4 vegna fjölmargra CYP3A4 samkeppnishvarfefna eða CYP3A4 hemla eða skortur á dexametasón forvörnum.

**Háræðalekaheilkenni (Capillary Leak Syndrome, CLS):** Tilkynnt hefur verið um tilvik hárræðalekaheilkennis með trabectedíni (þar með talin banvæn tilvik) (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif af ofskömmun trabectedíns. Helstu eiturverkanir sem talið er að af muni hljóta eru eiturverkanir á meltingarveg, beinmergsbæling og eiturverkanir á lifur. Ekki er enn komið er vitað um neitt sérstakt móteitur við trabectedíni. Í ofskömmunartilvikum ber að fylgjast náið með sjúklingum og veita stuðningsaðhlyningu í samræmi við einkenni eftir því sem þurfa þykir.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01CX01.

#### Verkunarháttur

Trabectedín binst við litlu grófina (minor groove) á deoxýríbósakjarnsýru (DNA) og beygir gorminn (helix) að stóru grófinni (major groove). Þessi binding við DNA setur af stað röð atburða sem hefur áhrif á ýmsa umritunarþætti, DNA bindiprótein og DNA viðgerðafæri og hefur þannig í för með sér truflun á frumuhringrásinni.

#### Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á að trabectedín hafi hamlandi áhrif á frumufjölgun *in vitro* og *in vivo* hjá ýmsum æxlisfrumulínum úr mönnum og tilraunaæxlum, þ.m.t. illkynja meinum á borð við sarkmein, brjóstakrabbamein, annað lungnakrabbamein en smáfrumukrabbamein, krabbamein í eggjastokkum og sortuæxli.

#### Hjartalínuritsrannsóknaniðurstöður (ECG)

Í lyfleysustýrðri QT/QTc rannsókn jók trabectedín ekki QTc bilið hjá sjúklingum með föst krabbameinsæxli á háu stigi.

## Verkun

Upplýsingar um verkun og öryggi trabectedíns í meðferð við sarkmeini í mjúkvef byggjast á slembiraðaðri rannsókn með þátttöku sjúklinga með fitu- eða sléttvöðvasarkmein, sem annaðhvort var langt gengið á afmörkuðum stað eða hafði myndað meinvörp, þar sem sjúkdómurinn hafði ágerst eða tekið sig upp að nýju eftir meðferð með að minnsta kosti antracyklínnum og ífosfamíði. Í þessari rannsókn var trabectedín gefið annaðhvort sem 1,5 mg/m<sup>2</sup> innrennsli í bláæð í 24 klst. í senn á 3 vikna fresti eða sem 0,58 mg/m<sup>2</sup> innrennsli í bláæð í 3 klst. í senn vikulega í 3 vikur í fjögurra vikna meðferðarlotu. Greining á endanlegum tíma fram að versnun (TTP, time to progression) eins og hann var skilgreindur í rannsóknaráætluninni leiddi í ljós 26,6% minnkun á hlutfallslegri hættu á versnun hjá sjúklingum sem fengu innrennsli í 24 klst. á 3 vikna fresti [áhættuhlutfall (HR)= 0,734, öryggisbil (CI): 0,554-0,974]. Miðgildi TTP var 3,7 mánuðir (CI: 2,1-5,4 mán.) hjá hópnum sem fékk innrennsli í 24 klst. á 3 vikna fresti og 2,3 mánuðir (CI: 2,0-3,5 mán.) hjá hópnum sem fékk innrennsli í 3 klst. vikulega (p=0,0302). Enginn marktækur mismunur greindist á heildarlifun (OS). Miðgildi heildarlifunar hjá hópnum sem fékk innrennsli í 24 klst. á 3 vikna fresti var 13,9 mánuðir (CI: 12,5-18,6) og 60,2% sjúklinganna voru á lífi eftir 1 ár (CI: 52,0-68,5%).

Frekari upplýsingar um verkun liggja fyrir úr þremur einarma II. stigs rannsóknum með svipuðum hópum sem meðhöndlaðir voru með sama meðferðarfyrirkomulagi. Í þessum rannsóknum var lagt mat á alls 100 sjúklinga með fitu- og sléttvöðvasarkmein og 83 sjúklinga með aðrar gerðir af sarkmeini.

Niðurstöður úr undanþágumeðferð sjúklinga með STS (rannsókn ET743-SAR- 3002) sýna að hjá 903 þátttakendum þar sem lagt var mat á heildarlifun (OS) reyndist miðgildi lifunar vera 11,9 mánuðir (95% CI: 11,2; 13,8). Miðgildi lifunar með vefjaæxli var 16,2 mánuðir [95% CI: 14,1; 19,5] hjá þátttakendum með sléttvöðvasarkmein og fitusarkmein og 8,4 mánuðir [95% CI: 7,1; 10,7] hjá þátttakendum með aðrar gerðir sarkmeina. Miðgildi lifunar þátttakenda með fitusarkmein var 18,1 mánuður [95% CI: 15,0; 26,4] og 16,2 mánuðir hjá sjúklingum með sléttvöðvasarkmein [95% CI: 11,7; 24,3].

Frekari upplýsingar um verkun eru tiltækar úr III. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði þar sem trabectedíni var borið saman við dacarbazín (rannsókn ET743-SAR-3007), hjá sjúklingum sem fengu meðferð við, óskurðtæku eða með meinvörpum, fitu- eða sléttvöðvasarkmeini, sem höfðu áður fengið meðferð sem innihélt að minnsta kosti antracyklín og ífosfamíð, eða meðferð sem innihélt antracyklín og eina aðra frumudrepanði lyfjameðferð. Sjúklingar í trabectedín arminum þurftu að fá 20 mg dexametasón inndælingu í bláæð fyrir hvert trabectedín innrennsli. Alls var 384 sjúklingum slembiraðað í trabectedín hópinn [1,5 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á 3 vikna fresti (q3wk 24-klst.)] og 193 sjúklingum í dacarbazín hópinn (1 g/m<sup>2</sup> einu sinni á 3 vikna fresti). Miðgildi aldurs sjúklinga var 56 ár (á bilinu 17-81), 30% voru karlkyns, 77% voru af hvítum kynstofni, 12% voru af svörtum kynstofni og 4% voru asiískir. Sjúklingar í trabectedín arminum fengu að miðgildi 4 meðferðarlotur og sjúklingar í dacarbazín arminum fengu að miðgildi 2 meðferðarlotur. Heildarlifun var aðalendapunktur verkunar í rannsókninni, og inn í hann féllu 381 dauðsföll (66% allra slembivaldra sjúklinga): 258 (67,2%) dauðsföll í trabectedín hópnum og 123 (63,7%) dauðsföll í dacarbazín hópnum (HR 0,927 [95% CI: 0,748, 1,150; p=0,4920]). Lokagreiningin sýndi engan marktækan mun með 21,2 mánaða meðaltíma lifunar í eftirfylgni sem leiddi til 13,7 mánaða miðgildis (95% CI: 12,2, 16,0) fyrir trabectedín arminn og 13,1 mánaða [95% CI: 9,1, 16,2] fyrir dacarbazín arminn. Helstu aukaendapunktur eru teknir saman í eftirfarandi töflu:

### Niðurstöður verkunar úr rannsókn ET743-SAR-3007

Endapunktur / rannsóknarþýði	Trabectedín	Dacarbazín	Áhættuhlutfall / líkindahlutfall	p gildi
<b>Aðalendapunktur</b>	<b>n=384</b>	<b>n=193</b>		
<b>Heildarlífun n (%)</b>	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748/-1,150)	0,4920
<b>Aukaendapunktur</b>	<b>n=345</b>	<b>n=173</b>		
<b>PFS (mánuðir; 95% CI)</b>	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
<b>ORR, n (%); Líkindahlutfall (95% CI)</b>	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
<b>DOR (mánuðir; 95% CI)</b>	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
<b>CBR, n (%); Líkindahlutfall (95% CI)</b>	34,2%	18,5%	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

Frekari upplýsingar um verkun liggja fyrir úr slembiraðaðri, opinni, fjölsetra II. fasa rannsókn [JapicCTI-121850] sem gerð var á japönskum sjúklingum með sarkmein tengt yfirlærslu (translocation-related sarcoma, TRS), en algengust meðal þeirra eru slímkennd fitusarkmein í hringlaga frumum (myxoid round-cell liposarcoma) (n=24), liðhimmusarkmein (synovial sarcoma) (n=18), bandvefs brjóskarsarkmein (mesenchymal chondrosarcoma) (n=6) og utanbeinagrindar Ewing sarkmein (extraskeletal Ewing sarcoma)/PNET, mjúkefs blöðrusarkmein (alveolar soft part sarcoma), blöðru rákavöðvasarkmein (alveolar rhabdomyosarcoma) og tærfrumugerðar sarkmein (clear cell sarcoma) (n=5 each). Í rannsókninni er metin verkun og öryggi trabectedín *samanborið við* bestu stuðningsmeðferð (BSC) sem annað úrræði eða síðari meðferð fyrir sjúklinga með langt gengið sarkmein tengt yfirlærslu sem svara ekki eða þola ekki hefðbundna lyfjameðferðaráætlun. Sjúklingarnir fengu ráðlagðan 1,2 mg/m<sup>2</sup> trabectedín skammt fyrir japanska sjúklinga [1,2 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á 3 vikna fresti (q3wk 24-h)]. Samtals tóku 76 japanskir sjúklingar þátt í rannsókninni, þar af voru 73 sjúklingar í lokagreiningunni. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var líftími án versunar (PFS), sem tók tölfraðilega marktækum framförum með trabectedín umfram BSC [HR=0,07; 95% CI: 0,03-0,16; p<0,0001], þar sem meðalgildi PFS hjá trabectedín hópnun var 5,6 mánuðir [95% CI: 4,1-7,5] og hjá BSC hópnun 0,9 mánuðir [95% CI: 0,7-1,0]. Aukaendapunktur voru meðal annars hlutlæg svörum sem mæld var með RECIST og Choi viðmiðum. Með RECIST viðmiðinu var heildarsvörunartíðni (ORR) meðal sjúklinga sem fengu meðferð með trabectedín 3 (8,1%; 95% CI: 1,7;21,9%) og 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) hjá sjúklingum sem fengu bestu stuðningsmeðferð, meðan klínískt batahlutfall (CBR) var 24 (64,9%, 95% CI: 47,5-79,9%) á móti 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%), í þeirri röð. Með Choi viðmiðinu var heildarsvörunartíðni meðal sjúklinga sem fengu meðferð með trabectedín 4 (10,8%; 95% CI: 3,0-25,4%) og 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) hjá sjúklingum sem fengu bestu stuðningsmeðferð, meðan CBR var 7 (18,9%, 95% CI: 8,0-35,2%) á móti 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%), í þeirri röð.

Verkun samsettrar meðferðar með Yondelis/PLD sem meðferð við endurteknu krabbameini í eggjastokkum byggist á ET743-OVA-301, slembiraðaðri III. stigs rannsókn á 672 sjúklingum sem fengu annaðhvort trabectedín (1,1 mg/m<sup>2</sup>) og PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) á þriggja vikna fresti eða PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) á fjögurra vikna fresti. Aðalgreiningin á líftíma án versunar (PFS, progression free survival) var gerð á 645 sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm og metin með sjálfstæðri endurskoðun á röntgenmyndum. Meðferð hjá arminum sem fékk samsetta meðferð leiddi til 21% lækkunar á hættu á því að sjúkdómurinn ágerðist samanborið við PLD eitt sér (HR=0,79; CI: 0,65-0,96, p=0,0190). Síðari greiningar á líftíma án versunar (PFS) og svörunarhlutfalli voru einnig í hag arminum sem fékk samsettu meðferðina. Niðurstöður úr helstu greiningum á verkun eru teknar saman í töflunni hér á eftir:

Greiningar á verkun úr ET743-OVA-301-rannsókninni

	Yondelis+PLD	PLD	Áhættu- líkindahlutfall	p-gildi
<b>Líftími án versnunar (Progression Free Survival = PFS)</b>				
<b>Sjálfstæð endurskoðun á röntgenniðurstöðum, mælanlegur sjúkdómur *</b>	<b>n=328</b>	<b>n=317</b>		
Miðgildi PFS (95% CI) (mánuðir)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 <sup>a</sup>
PFS-hlutfall eftir 12 mánuði (95% CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
<b>Sjálfstæð endurskoðun á krabbameinsniðurstöðum, heildarfjöldi slembiraðaður</b>	<b>n=336</b>	<b>n=335</b>		
Miðgildi PFS (95% CI) (mánuðir)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 <sup>a</sup>
<b>Heildarlifun (Overall Survival = OS) (Lokagreining – n=522 verkanir, 38% útilokun (censoring))</b>				
<b>Heildarfjöldi slembiraðaður</b>	<b>n=337</b>	<b>n=335</b>		
Miðgildi OS (95% CI) (mánuðir)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 <sup>a</sup>
<b>Heildarlifun í platínunæmu þýði (Lokagreining n=316 verkanir)</b>				
	<b>n=218</b>	<b>n=212</b>		
Miðgildi OS (95% CI) (mánuðir)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 <sup>a</sup>
<b>Heildarsvörunartíðni (Overall Response Rate = ORR)</b>				
<b>Sjálfstæð endurskoðun á röntgenniðurstöðum, heildarfjöldi slembiraðaður</b>	<b>n=337</b>	<b>n=335</b>		
ORR (95% CI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 <sup>b</sup>

\*Aðalgreining á verkun

<sup>a</sup> Log rank próf

<sup>b</sup> Fishers próf

Miðað við sjálfstæða endurskoðun á krabbameinsniðurstöðum var líftími án versnunar (PFS) svipaður í örmunum tveimur hjá sjúklingum með platínulaust hlé (platinum-free interval = PFI) < 6 mánuðir (35% í arminum sem fékk Yondelis + PLD og 37% í arminum sem fékk PLD) og reyndist miðgildi PFS í þeim báðum vera 3,7 mánuðir (HR=0,89; CI: 0,67-1,20). Hjá sjúklingum með platínulaust hlé (PFI) ≥ 6 mánuðir (65% í arminum sem fékk Yondelis + PLD og 63% í arminum sem fékk PLD) var miðgildi líftíma án versnunar (PFS) 9,7 mánuðir í arminum sem fékk Yondelis + PLD samanborið við 7,2 mánuði í arminum sem fékk einlyfjameðferð með PLD (HR=0,66; CI: 0,52-0,85).

Í lokagreiningunni voru áhrif samsettrar meðferðar með Yondelis + PLD á heildarlifun meira áberandi hjá sjúklingum með PFI ≥ 6 mánuði (platínu næmt þýði: 27,0 á móti 24,1 mánuðum, HR=0,83; CI: 0,67-1,04) en hjá sjúklingum með PFI < 6 mánuðir (platínupolið þýði: 14,2 á móti 12,4 mánuðum, HR=0,92; CI: 0,70-1,21).

Ávinningurinn af OS með Yondelis+PLD náðist ekki vegna árangurs af síðari meðferðum, en þeim var skipt jafnt á milli hinna tveggja meðferðararma rannsóknarinnar.

Í fjölbreytugreiningum sem fólu í sér PFI reyndist heildarlifun og áhrif samsettu meðferðarinnar með Yondelis + PLD tölfræðilega marktæk, umfram meðferð með einungis PLD (allt slembiraðað; p=0,0285: platínunæmt þýði; p=0,0319).

Engar upplýsingar liggja fyrir um samanburð Yondelis + PLD við meðferð sem byggist á platínu hjá platínunæmum sjúklingum.

Ekki fannst tölfraðilega marktækur mismunur milli meðferðararmanna á almennt viðurkenndum mælikvörðum til þess að meta lífsgæði.

### *Börn*

Í SAR-2005 fasa I-II rannsókn, voru alls 50 börn með rákvöðvasarkmein, Ewing-sarkmein og annað en rákvöðvasarkmein í mjúkvef (NRSTS) tekin inn í rannsóknina. Átta sjúklingar fengu meðferðarskammtinn 1,3 mg/m<sup>2</sup> og 42 fengu 1,5 mg/m<sup>2</sup>. Trabectedin var gefið sem 24-tíma innrennsli í bláæð á 21 dags fresti. Fjörutíu sjúklingar sýndu fulla svörun samkvæmt mati. Ein miðlægt staðfest hlutfallsleg svörun (PR) kom fram: heildarsvörunartíðni (ORR): 2,5% CI95% (0,1%-13,2%). Hlutfallslega svörunin (PR) varð hjá sjúklingi með blöðrurákvöðvasarkmein (alveolar rhabdomyosarcoma). Lengd svörunar var 6,5 mánuðir. Engin svörun kom fram við meðferð Ewing-sarkmeins og NRSTS, [RR: 0% CI95% (0%-30,9%)]. Þrír sjúklingar náðu jafnvægi á framvindu sjúkdómsins (einn með rákvöðvasarkmein eftir 15 meðferðarlotur, einn með spólufrumusarkmein eftir 2 meðferðarlotur og einn með Ewing-sarkmein eftir 4 meðferðarlotur).

Meðal aukaverkana sem greint var frá voru hækkanir á lifrarensímum og blóðþáttum sem gengu til baka; ásamt hita, sýkingu, vökvatapi og segamyndun/blóðreki.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Dreifing

Altæk útsetning eftir að lyfið er gefið sem innrennsli í bláæð á stöðugum hraða er skammtaháð þegar notaðir eru skammtar allt upp í 1,8 mg/m<sup>2</sup> að þeirri tölu meðtalinni. Lyfjahvarfamynstur trabectedíns samræmist fjölhólfa niðurskipunarlíkani (disposition model).

Eftir gjöf í bláæð hefur sýnilegt dreifingarrúmmál trabectedíns reynst vera hátt, sem samræmist óhemjumikilli próteinbindingu í vefjum og plasma (94 til 98% af trabectedíni í plasma er próteinbundið). Dreifingarrúmmál trabectedíns í stöðugu ástandi hjá mönnum er yfir 5000 l.

### Umbrot

Cýtókróm P450 3A4 er helsta cýtókróm P450 ísóensímið sem sér um oxunarumbrot trabectedíns þegar þéttni þess er á því bili sem máli skiptir í klínísku tilliti. Önnur P450 ensím gætu átt þátt í umbrotunum. Trabectedín hefur hvorki örvandi né hamlandi áhrif á helstu cýtókróm P450 ensímin.

### Brotthvarf

Brotthvarf óbreytts trabectedíns í nýrum er lítið hjá mönnum (undir 1%). Lokahelmingunartími er langur (mæligildi lokabrotthvarfsfasans hjá sjúklingahópnum: 180 klst.). Eftir að krabbameinssjúklingum var gefinn skammtur af geislamerktu trabectedíni endurheimtust að meðaltali (staðalfrávik, SD) 58% (17%) af heildargeislavirkninni í saur og að meðaltali (SD) 5,8% (1,73%) í þvagi. Miðað við áætlaða plasmaúthreinsun trabectedíns hjá sjúklingahópnum (30,9 l/klst.) og blóð/plasmahlutfall (0,89) er úthreinsun trabectedíns í heilblóði u.þ.b. 35 l/klst. Þetta jafngildir u.þ.b. helmingi flæðishraða blóðs um lifur hjá mönnum. Því getur útdráttarhlutfall trabectedíns talist miðlungi hátt. Breytileiki milli sjúklinga á áætlaðri plasmaúthreinsun trabectedíns hjá sjúklingahópnum var 49% og breytileikinn hjá einum og sama sjúklingnum var 28%.

Greining á lyfjahvörfum hjá sjúklingahópnum leiddi í ljós að plasmaúthreinsun trabectedíns lækkaði um 31% þegar það var gefið í samsettri meðferð með PLD. Samhliða gjöf trabectedíns hafði hins vegar ekki áhrif á lyfjahvörf PLD í plasma.



## Sérstakir hópar

Greining á lyfjahvörfum sjúklingahópsins benti til þess að aldur (á bilinu 19-83 ár), kyn, heildarlíkamsþyngd (á bilinu 36 til 148 kg) eða líkamsyfirborð (á bilinu 0,9 til 2,8 m<sup>2</sup>) hafi engin áhrif á plasmáúthreinsun trabectedíns.

Lyfhrifafræðileg rannsókn á tilteknu þýði leiddi í ljós að plasmabéttni trabectedíns sem fram kom hjá japönnum við 1,2 mg/m<sup>2</sup> skammtastærð var jafngild þeirri sem fékkst hjá vestrænu þýði sem ekki var japanskt við 1,5 mg/m<sup>2</sup>.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Nýrnastarfsemi, sem mæld er á grundvelli kreatínínúthreinsunar, hefur engin áhrif sem máli skipta á lyfjahvörf trabectedíns miðað við það gildabil ( $\geq 30,3$  ml/mín.) sem mældist hjá sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með kreatínínúthreinsun undir 30,3 ml/mín. Afar lítið endurheimtist í þvagi (< 9% hjá öllum rannsókuðum sjúklingum) af heildargeislavirkni eftir að gefinn er stakur skammtur af <sup>14</sup>C-merktu trabectedíni, sem bendir til þess að skert nýrnastarfsemi hafi lítil áhrif á brotthvarf trabectedíns eða umbrotsefna þess.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf trabectedíns voru metin hjá 15 krabbameinssjúklingum við skammta sem voru á bilinu 0,58 til 1,3 mg/m<sup>2</sup> og gefnir voru með 3 klst. inndælingu. Útsetning (AUC) fyrir trabectedíni (geometric mean dose normalised exposure) jókst um 97% (90% CI: 20%, 222%) hjá 6 sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (aukning gallrauða í sermi frá 1,5 til 3 x efri eðlileg mörk (ULN) og aukning amínótransferasa (AST eða ALT) < 8 x ULN) eftir að gefinn var stakur skammtur af trabectedíni 0,58 mg/m<sup>2</sup> (n=3) eða 0,9 mg/m<sup>2</sup> (n=3) samanborið við 9 sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi eftir stakan 1,3 mg/m<sup>2</sup> skammt af trabectedíni (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda til þess að trabectedín hafi takmörkuð áhrif á hjarta- og æðakerfið, öndunarfærin og miðtaugakerfið þegar útsetning er undir því bili sem tíðkast í meðferðarskygni, miðað við flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC).

Áhrif trabectedíns á starfsemi hjarta- og æðakerfisins og öndunarfæranna hafa verið rannsökuð *in vivo* (hjá deyfðum Cynomolgus öpum). Meðferðarfyrirkomulagið sem fyrir valinu varð var 1 klst. innrennsli með það fyrir augum að ná hámarksplasmagildum (C<sub>max</sub> gildum) á því bili sem vart verður við klínískar aðstæður. Plasmagildi trabectedíns reyndist vera 10,6 ± 5,4 (C<sub>max</sub>), herra en plasmagildi hjá sjúklingum eftir innrennsli 1500 µg/m<sup>2</sup> í 24 klst. (C<sub>max</sub>: 1,8 ± 1,1 ng/ml) og svipað plasmagildi eftir gjöf sama skammts með 3 klst. innrennsli (C<sub>max</sub>: 10,8 ± 3,7 ng/ml).

Mergbæling og eiturverkanir á lifur greindust sem helstu eiturverkanir trabectedíns. Meðal þess sem vart varð voru eiturverkanir á blóðmyndun (alvarleg hvítfrumnafeð, blóðleysi og eitla- og beinmergsrýrnun) og jafnframt hækkanir á lifrarprófum, hrörnun lifrarfrumna, þekjuvefsdrep í þörmum og alvarleg staðbundin viðbrögð á stungustað. Vart varð eiturverkana á nýru í rannsóknum á eiturverkunum hjá öpum þar sem beitt var fjölmörgum meðferðarlotum. Þessar verkanir komu í kjölfar alvarlegra staðbundinna viðbragða á íkomustað og því er óvíst hvort rekja megi þær til trabectedíns; hins vegar verður að tryggja að varúðar sé gætt við túlkun á þessum verkunum á nýru og ekki er unnt að útiloka eiturverkanir sem tengjast meðferð.

Trabectedín hefur eiturverkanir á erfðaeftni bæði *in vitro* og *in vivo*. Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar.

Friðsemisrannsóknir á meðferð með trabectedíni hafa ekki verið gerðar en takmarkaðra vefjameinafræðilegra breytinga varð vart í kynkirtlum við rannsóknir á eiturverkunum eftir

endurtekna skammta. Þegar tekið er mið af eðli efnasambandsins (frumudrepandi og stökkbreytandi) er líklegt að það hafi áhrif á æxlunargetu.

Í rannsókn á ungafullum rottum sem fengu stakan 0,061 mg/kg skammt af <sup>14</sup>C-trabectedíni í bláæð kom fram flutningur trabectedíns yfir fylgju og útsetning fósturs fyrir trabectedíni. Hámarksþéttni geislavirkni í fósturvef var svipuð þeirri sem kom fram í plasma eða blóði móður.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Súkrósi

Kalíumtvívetnisfosfat

Fosfórsýra ( til pH-stillingar)

Kalíumhýdroxíð (til pH-stillingar)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda Yondelis saman við önnur lyf eða þynna það með öðrum lyfjum en þeim sem nefnd eru í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

Óopnuð hettuglös

60 mánuðir.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 30 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að þynna blönduðu lausnina og nota hana strax. Ef blandað lyf er ekki þynnt og notað strax eru geymslutími og aðstæður þess, þar til það er gefið, á ábyrgð notanda og venjulega ætti ekki að geyma það lengur en í 24 klst. við 2°C til 8°C nema blöndun hafi farið fram við stýrðar og fullgiltar sæfðar aðstæður.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 30 klst. við 25°C.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Yondelis 0,25 mg

Hettuglas úr litlausu gleri af gerð I með bútýl gúmmítappa sem hulinn er álinnsigli sem fletta þarf af, inniheldur 0,25 mg af trabectedíni.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

### Yondelis 1 mg

Hettuglas úr litlausu gleri af gerð I með bútýl gúmmítappa sem hulinn er álinnsigli sem fletta þarf af, inniheldur 1 mg af trabectedíni.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Undirbúningur fyrir innrennsli í bláæð

Blanda verður Yondelis og þynna enn frekar fyrir innrennsli í æð. Nauðsynlegt er að beita fullnægjandi smitsæfðum aðferðum við undirbúning innrennslislausnarinnar (sjá Leiðbeiningar um blöndun og þynningu).

Þegar lyfið er notað samhliða PLD skal skola innrennslisslönguna vel með 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis eftir að búið er að gefa PLD og áður en Yondelis er gefið. Notkun annars þynningarvökva en 50 mg/ml (5%) glúkósalausnar til innrennslis við skolun slöngunnar getur valdið útfellingu PLD (sjá einnig Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir PLD til þess að fá ítarlegar ráðleggingar um meðhöndlun þess lyfs).

### *Leiðbeiningar um blöndun*

#### Yondelis 0,25 mg

Út í hvert hettuglas, sem inniheldur 0,25 mg af trabectedíni, er blandað 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Lausnin sem við það fæst hefur þéttina 0,05 mg/ml og er einnota.

Notuð er sprauta til þess að dæla 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hettuglasið. Hettuglasið verður að hrista þar til stofninn er fullkomlega uppleystur. Blönduð lausnin er tær, litlaus eða örlítið gulleit, og í megindrátum laus við sýnilegar agnir.

Þessi blandaða lausn inniheldur 0,05 mg/ml af trabectedíni. Þynna þarf hana enn frekar og hún er jafnframt einnota.

#### Yondelis 1 mg

Út í hvert hettuglas, sem inniheldur 1 mg af trabectedíni, er blandað 20 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Lausnin sem við það fæst hefur þéttina 0,05 mg/ml og er einnota.

Notuð er sprauta til þess að dæla 20 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hettuglasið. Hettuglasið verður að hrista þar til stofninn er fullkomlega uppleystur. Blönduð lausnin er tær, litlaus eða örlítið gulleit, og í megindrátum laus við sýnilegar agnir.

Þessi blandaða lausn inniheldur 0,05 mg/ml af trabectedíni. Þynna þarf hana enn frekar og hún er jafnframt einnota.

### *Leiðbeiningar um þynningu*

Þynna ber blandaða lausnina með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis. Nauðsynlegt rúmmál ber að reikna út sem hér segir:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{einstaklingsbundinn skammtur (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Líkamsyfirborð

Ef ætlunin er að gefa lyfið um innrennslisslöngu í miðlæga bláæð ber að draga mátulegt magn af blandaðri lausninni upp úr hettuglasinu og bæta því í innrennslispoka sem inniheldur  $\geq 50$  ml af þynningarvökva (9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis), þannig að þéttni trabectedíns í lausninni sé  $\leq 0,030$  mg/ml.

Ef ekki er talið æskilegt að gefa lyfið inn í miðlæga bláæð og nota þarf innrennslisslöngu í útlæga bláæð ber að bæta blandaðri lausninni í innrennslispoka sem inniheldur  $\geq 1.000$  ml af þynningarvökva (9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis).

Lausnir sem gefa skal í æð ber að skoða gaumgæfilega til þess að leita agna áður en þær eru gefnar. Um leið og innrennslislausnin er tilbúin ber að gefa hana strax.

### Leiðbeiningar um meðhöndlun og förgun

Yondelis er frumudrepanði krabbameinslyf og eins og við á um önnur hugsanlega eitruð efnasambönd skal gæta varúðar meðan á meðhöndlun stendur. Nauðsynlegt er að beita viðurkenndum starfsaðferðum við meðhöndlun og förgun frumudrepanði lyfja. Þjálfar ber starfsfólk í réttum aðferðum við að blanda og þynna lyfið og nauðsynlegt er að notaður sé hlífðarklæðnaður, þ.m.t. gríma, gleraugu og hanskar, bæði meðan á blöndun og þynningu stendur. Útiloka ber þungað starfsfólk frá því að meðhöndla lyfið.

Komist lyfið af vangá í snertingu við húð, augu eða slímhúðir verður að þvo viðkomandi svæði strax með ríkulegu magni af vatni.

Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika milli Yondelis og glerflaskna af tegund I, pólývínýlklóríðs (PVC) og pólýetýlenpoka (PE-poka) og slanga, né heldur milli lyfsins og pólýísópren geyma og ígrædds títanbúnaðar til lyfjagjafar í æð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumdrepanði lyf.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina  
28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Spánn

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

**Yondelis 0,25 mg**

EU/1/07/417/001

**Yondelis 1 mg**

EU/1/07/417/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. september 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. ágúst 2012.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja – 0,25 mg hettuglas

### 1. HEITI LYFS

Yondelis 0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
Trabectedín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 0,25 mg af trabectedíni.  
1 ml af blandaðri lausn inniheldur 0,05 mg af trabectedíni.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: súkrósa, kalíumtvíhýdrógenfosfat, fosfórsýru og kalíumhýdroxíð.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas með 0,25 mg af trabectedíni

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og frekari þynningu.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepanði: Meðhöndlið af varúð.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá fylgiseðilinn.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/417/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

Áletrun á hettuglas – 0,25 mg hettuglas

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Yondelis 0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
Trabectedín  
Notkun i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist:

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,25 mg trabectedín

**6. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja – 1 mg hettuglas

### 1. HEITI LYFS

Yondelis 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
Trabectedín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af trabectedíni.  
1 ml af blandaðri lausn inniheldur 0,05 mg af trabectedíni.

### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig: súkrósa, kalíumtvíhýdrógenfosfat, fosfórsýru og kalíumhýdroxíð.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas með 1 mg af trabectedíni

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og frekari þynningu.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepanði: Meðhöndlið af varúð.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá fylgiseðilinn.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/417/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

Áletrun á hettuglas – 1 mg hettuglas

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Yondelis 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
Trabectedín  
Notkun i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist:

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 mg trabectedín

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Yondelis 0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn**

**Yondelis 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn**

Trabectedín

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Yondelis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Yondelis
3. Hvernig nota á Yondelis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yondelis
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Yondelis og við hverju það er notað**

Yondelis inniheldur virka efnið trabectedín. Yondelis er krabbameinslyf sem verkar með því að fyrirbyggja að æxlisfrumur fjölgi sér.

Yondelis er notað til meðferðar sjúklinga með langt gengið sarkmein í mjúkvef þegar áður notuð lyf hafa ekki skilað árangri eða meðferð með þeim hentar ekki viðkomandi sjúklingi. Sarkmein í mjúkvef er illkynja sjúkdómur sem hefst einhvers staðar í mjúkvefjum líkamans, á borð við vöðva, fitu eða aðra vefi (t.d. brjóska eða æðar).

Yondelis í samsettri meðferð með PLD er notað til meðferðar sjúklinga sem eru með krabbamein í eggjastokkum sem hefur tekið sig upp aftur eftir að minnsta kosti 1 fyrri meðferð og eru ekki með þol gegn krabbameinslyfjum sem innihalda platínsambönd. PLD er ensk skammstöfun fyrir pegýlerað doxórúbicín í lípósómum (pegylated liposomal doxorubicin) sem er annað krabbameinslyf.

### **2. Áður en byrjað er að nota Yondelis**

**Ekki má nota Yondelis:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir trabectedíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða alvarlegar sýkingar af einhverju tagi.
- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef til stendur að bólusetja þig við gulusótt.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en Yondelis er notað.

Ekki má nota Yondelis eitt sér eða í samsettri meðferð með PLD ef fyrir hendi eru alvarlegar lifrar-, nýrna- eða hjartaskemmdir. Áður en meðferð er hafin með Yondelis skaltu láta lækinn vita ef þú veist eða þig grunar að þú eigir við lifrar-, nýrna- eða hjartavandamál að stríða.

Leita ber læknishjálpar þegar í stað ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

- Ef þú færð sótthita því Yondelis getur valdið aukaverkunum á blóð og lifur.
- Ef þér er enn flökurt, þú kastar upp eða getur ekki drukkið vökva og hefur þess vegna minni þvaglát, þrátt fyrir að þér séu gefin lyf við uppköstum.
- Ef þú færð alvarlega verki eða máttleysi í vöðvum þar sem slík einkenni gætu verið merki um vöðvaskemmdir (rákvöðvaleysing, sjá kafla 4).
- Ef þú tekur eftir að Yondelis innrennslislyfið leki úr æðinni meðan verið er að gefa það. Það gæti valdið skemmdum eða dauða á frumum í vefjunum umhverfis stungustaðinn (vefjadrepi, sjá einnig kafla 4) þannig að þörf verði á skurðaðgerð.
- Ef upp koma ofnæmisviðbrögð (ofurnæmi). Í því tilviki getur orðið vart við eitt eða fleira af eftirfarandi einkennum: Sótthiti, öndunarerfiðleikar, roði í húð eða andlitsroði eða útbrot, ógleði (flökurleiki) eða uppsölur (uppköst, sjá kafla 4).
- Ef þú tekur eftir óútskýrðri staðbundinni eða almennri bólgu (bjúg), með mögulegum vægum svima, sundli eða þorsta (lágur blóðþrýstingur). Það getur verið merki um ástand (háræðalekaheilkenni) sem getur valdið of mikilli vökvauppsöfnun í vefjum og krefst þess að lækningin meti þig tafarlaust.

### **Börn og unglingar**

Yondelis er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára með barnasarkmein.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Yondelis**

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Alls ekki má nota Yondelis ef til stendur að fá bóluefni gegn gulusótt og ekki er mælt með að nota Yondelis ef til stendur að fá bóluefni sem inniheldur lifandi veiruagnir. Áhrif lyfja sem innihalda fenýtóín (við flogaveiki) geta minnkað ef þau eru gefin samhliða Yondelis og því er ekki mælt slíkri notkun.

Ef þú notar eitthvert eftirfarandi lyfja á meðan á meðferð með Yondelis stendur þarf að fylgjast náið með þér því áhrif Yondelis geta :

- minnkað (sem dæmi má taka lyf sem innihalda rífampicín (við bakteríusýkingum), fenóbarbital (við flogaveiki) eða Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jurtalyf sem notað er við þunglyndi)) eða
- aukist (sem dæmi má taka lyf sem innihalda ketókónazól eða flúkónazól (við sveppasýkingum), rítónavír (við HIV-veiru [HIV-sýkingu]), klaritrómýcín (við bakteríusýkingum), aprepítant (til þess að hindra velgju og uppköst), ciklósporín (sem hefur hamlandi áhrif á varnarkerfi líkamans) eða verapamíl (við háum blóðþrýstingi og hjartasjúkdómum)).

Þess vegna skal forðast að nota einhver þessara lyfja samhliða Yondelis, ef mögulegt er.

Ef þér er gefið Yondelis, eitt sér eða í samsettri meðferð með PLD, samtímis lyfi sem gæti valdið skemmdum á lifur eða vöðvum (rákvöðvaleysingu), gæti þurft að fylgjast náið með þér því að hættan

á skemmdum gæti aukist. Lyf sem innihalda statín (til þess að lækka kólesterólgildi og fyrirbyggja hjartasjúkdóma) eru dæmi um lyf sem gætu valdið lifrar- eða vöðvaskemmdum.

### **Notkun Yondelis með áfengi**

Nauðsynlegt er að forðast áfengisneyslu meðan á meðferð með Yondelis stendur þar sem það gæti skaðað lifrina.

### **Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

#### Meðganga

Yondelis ætti ekki að nota á meðgöngu. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Konur á barneignaraldri verða að nota fullnægjandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Yondelis stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur.

Í tilvikum um þungun verður að láta lækinn þegar í stað vita og mælt er með erfðaráðgjöf þar sem Yondelis getur valdið skemmdum á erfðafni.

#### Brjóstagjöf

Yondelis má ekki gefa sjúklingum með barn á brjósti. Nauðsynlegt er því að hætta brjóstagjöf áður en meðferð er hafin og ekki má byrja að gefa brjóst aftur fyrr en lækinn hefur staðfest að það sé óhætt.

#### Frjósemi

Karlar sem geta getið barn verða að nota fullnægjandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Yondelis stendur og í 5 mánuði eftir að henni lýkur.

Sjúklingar ættu að leita ráðlegginga um varðveislu eggþús og sæðis áður en meðferð hefst vegna hættu á varanlegri ófrjósemi af völdum meðferðar með Yondelis.

Einnig er mælt með erfðafræðilegri ráðgjöf ef sjúklingar hyggja á barneignir að meðferð lokinni.

### **Akstur og notkun véla**

Meðan á meðferð með Yondelis stendur gæti orðið vart þreytu og þróttleysis. Akið ekki eða notið tæki eða vélar ef vart verður við einhverjar slíkar aukaverkanir.

### **Yondelis inniheldur kalíum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju hettuglasi, og getur því talist sem næst kalíumlaust.

## **3. Hvernig nota á Yondelis**

Yondelis er gefið undir yfirumsjón læknis sem hefur reynslu af notkun á krabbameinslyfjum. Notkun þess ætti að takmarkast við sérfræðinga sem hafa starfsleyfi í krabbameinslækningum eða annað heilbrigðisfagfólk sem er sérhæft í því að gefa frumudrepandi lyf.

Til meðferðar við sarkmeini í mjúkvef er venjulegur skammtur 1,5 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs. Meðan á meðferðartímabilinu stendur mun lækinn fylgjast náið með þér og ákveða þann skammt af Yondelis sem hentar best fyrir þig. Ráðlagður skammtur fyrir japanska sjúklinga er minni en fyrir fólk af öðrum uppruna og er 1,2 mg/m<sup>2</sup> af líkamsyfirborði.

Til meðferðar við krabbameini í eggjastokkum er venjulegur skammtur 1,1 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs eftir að gefin hafa verið 30 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs af PLD.

Áður en Yondelis er gefið er það blandað og þynnt enn frekar til að gefa lyfið í bláæð. Í hvert sinn sem Yondelis er gefið til meðferðar við sarkmeini í mjúkvef tekur það u.þ.b. 24 klst. fyrir alla lausnina að komast inn í blóðið. Til meðferðar við krabbameini í eggjastokkum tekur það 3 klst.

Til þess að forðast ertingu á íkomustað er mælt með að Yondelis sé gefið gegnum innrennisslöngu í miðlæga bláæð.

Þér verður gefið lyf bæði á undan meðferð með Yondelis og eftir þörfum meðan á henni stendur til þess að vernda lifrina og draga úr hættu á aukaverkunum á borð við velgju (flökurleika) og uppköst.

Innrennslið er gefið á þriggja vikna fresti en þó getur svo farið að læknirinn mæli með frestum á skammtagjöf til þess að tryggja að þú fái þá skömmtun sem hentar best af Yondelis.

Lengd meðferðartímabilsins í heild veltur á framvindu sjúkdómsins og hversu vel þér líður. Læknirinn gefur upplýsingar um hversu löng meðferðin verður. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf, eitt sér eða í samsettri meðferð með PLD, valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú áttar þig ekki fyllilega á eftirfarandi aukaverkunum skaltu biðja lækninn að útskýra þær nánar fyrir þér.

Alvarlegar aukaverkanir sem stafa af meðferð með Yondelis:

*Mjög algengar (verður vart hjá að minnsta kosti 1 af hverjum 10 sjúklingum):*

- Í blóðinu gæti orðið vart hækkaðra mæligilda af gulu litarefni sem nefnist gallrauði og afleiðing þess gæti verið gula (gulur blær á húðinni, slímhúðum og augum).
- Læknirinn mun láta þig gangast undir reglulegar blóðprufur til þess að leita fráviks í blóði.

*Algengar (verður vart hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum):*

- Ef virkni ónæmiskerfisins er verulega skert geta blóðsýkingar komið fyrir. *Ef vart verður við sóthita ber að leita læknishjálpar þegar í stað.*
- Einnig gæti orðið vart við verki í vöðvum. Skemmdir gætu einnig orðið á taugum sem leitt gætu til verkja í vöðvum, máttleysis og dofa. Vart gæti orðið við almennan þrota eða þrota í útlimum og tilfinningu um að eitthvað sé að skríða á húðinni.
- Vart gæti orðið við viðbrögð á íkomustað. Yondelis innrennisslyfið gæti lekið úr æðinni meðan verið er að gefa það og valdið skemmdum eða dauða á frumum í vefjunum umhverfis stungustaðinn (vefjadrepi, sjá einnig kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“) þannig að þörf verði á skurðaðgerð.

- Ofnæmisviðbrögð gætu komið fyrir. Þau geta lýst sér með hita, andþyngslum, roða í húð eða andlitsroða, eða útbrotum, ógleði eða uppköstum.
- Þegar Yondelis er notað samhliða PLD verður stundum vart við yfirlíð eða tilfinningu um þungan eða hraðan hjartslátt (hjartsláttarónot). Einnig gæti orðið vart við máttleysi í sleglum, helstu dæluhólfum hjartans (starfstruflun í vinstri slegli) eða skyndilega stíflun á lungnaslagæð (lungnablóðrek).

*Sjaldgæfar: geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*

- Ef til vill verður vart við mikla vöðvaverki og sársauka (vöðvaþrautir), stirðleika eða máttleysi í vöðvum. Einnig getur þvagið orðið dökkt á litinn. Öll fyrrgreind einkenni geta verið merki um vöðvaskemmdir (rákvöðvaleysing).
- Læknirinn gæti þurft að láta taka blóðprufur við ákveðnar aðstæður til þess að forðast að fram komi vöðvaskemmdir (rákvöðvaleysing). Í mjög alvarlegum tilvikum gæti afleiðingin orðið nýrnabilun. *Leitið læknishjálpar þegar í stað ef vart verður mikilla verkja eða máttleysis í vöðvum.*
- Vart getur orðið við öndunarerfiðleika, óreglulegan hjartslátt, minnkuð þvaglát, snöggar breytingar á andlegu ástandi, flekki á húð, afar lágan blóðþrýsting samfara óeðlilegum niðurstöðum úr prófunum (lækkaður blóðflagnafjöldi). Ef upp koma einhver af ofangreindum einkennum eða merkjum, **skal leita læknishjálpar þegar í stað.**
- Vart getur orðið við óeðlilega uppsöfnun vökva í lungunum sem leiðir til þrota (lungnabjúgur).
- Vart getur orðið við óútskýrða staðbundna eða almenna bólgu (bjúg), með mögulegum vægum svima, sundli eða þorsta (lágur blóðþrýstingur). Það getur verið merki um ástand (háræðalekaheilkenni) sem getur valdið of mikilli vökvauppsöfnun í vefjum. Ef upp koma einhver af ofangreindum einkennum eða merkjum, **skal leita læknishjálpar þegar í stað.**
- Ef til vill verður vart við að Yondelis innrennsli leki út úr æðinni (utanæðablæðing) við lyfjagjöf. Þá verður vart við roða, bólgu, kláða og óþægindi á íkomustað. Ef upp koma einhver af ofangreindum einkennum, **skal segja hjúkrunarfræðingnum eða læknum frá því þegar í stað.**

Þau gætu leitt til vefjaskemmda eða dreps í kringum íkomustaðinn (vefjadrep) sem getur þurft að beita skurðaðgerð við.

Sum einkennum um utanæðablæðingu sjást ef til vill ekki fyrir en nokkrum klukkustundum eftir að hún hefur orðið. Blóðrur geta komið á húðina, hún flagnað og dökknað á íkomustaðnum. Það getur tekið fáeina daga áður en heildarumfang vefjaskemmdanna verður að fullu sýnilegt. Ef upp koma einhver af ofangreindum einkennum, **skal leita læknishjálpar þegar í stað.**

*Mjög sjaldgæfar: geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum*

- Vart getur orðið við gulnun húðar og augnknatta (gulu), verk í efri hluta kviðarhols hægra megin, flökurleika, uppköst, almennan slappleika, einbeitingarskort, vistarfirringu eða ruglástand, svefnhöfuga. Það gætu verið merki um að lifrin sé ófær um að starfa eðlilega. Ef upp koma einhver af ofangreindum einkennum, **skal leita læknishjálpar þegar í stað.**

### Aðrar aukaverkanir sem eru ekki eins alvarlegar:

*Mjög algengar (verður vart hjá að minnsta kosti 1 af hverjum 10 sjúklingum):*

- Vart gæti orðið við:
  - þreytu
  - andþyngsli og hósta
  - verki í baki og liðum
  - uppsöfnun vökva í líkama (bjúgur)
  - marbletti af litlu tilefni
  - blóðnasir
  - meiri tilhneigingu til sýkinga. Sýking gæti einnig haft í för með sér hækkaðan líkamshita (sótthita).

*Leitið læknishjálpar þegar í stað ef vart verður einhverra af framantöldum einkennum.*

- Einnig gæti orðið vart við einkenni frá meltingarvegi, svo sem minnkaða matarlyst, velgju (flökurleika) eða uppköst, kviðverki, niðurgang eða hægðatregðu. *Ef þér er enn flökurt, þú kastar upp eða getur ekki drukkið vökva og hefur þess vegna minni þvaglát, þrátt fyrir að þér séu gefin lyf við uppköstum, ber þér að leita læknishjálpar þegar í stað.*
- Þú getur fundið fyrir höfuðverk og svefntruflunum.
- Þú getur fundið fyrir bólgu í slímhúð sem lýsa sér sem bólga og roði í munni sem getur valdið sársaukafullum sárum í munni (munnbólga) eða sem bólga í meltingarvegi þegar Yondelis er notað samhliða PLD.
- Sjúklingar sem fá Yondelis samhliða PLD við krabbameini í eggjastokkum geta einnig fundið fyrir handa-fótaheilkenni. Það getur lýst sér þannig að húðin á lófum, fingrum og iljum roðnar og í kjölfarið getur hún orðið þrútin og fjólublá. Síðan geta meinsemdirnar annað hvort þornað og flagnað eða myndað blöðrur og sár.

*Algengar (verður vart hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum):*

- Vart gæti orðið við vökvatap úr líkamanum, þyngdartap, meltingaróþægindi og breytt bragðskyn.
- Vart gæti orðið við hárlos.
- Einnig gæti orðið vart við sundl, lágan blóðþrýsting og hitaroða eða útbrot.
- Hjá sjúklingum sem fá Yondelis samhliða PLD við krabbameini í eggjastokkum getur oflitun húðar komið fram.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Yondelis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og í áletrun á hettuglasinu á eftir FYRNIST. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Upplýsingar um stöðugleika blandaðra og þynnta lausna er að finna í kaflanum fyrir lækna og heilbrigðisstarfsfólk.

Ekki má nota lyfið ef vart verður sýnilegra agna eftir að lyfið hefur verið leyst upp eða þynnt.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumdrepani lyf.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Yondelis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er trabectedín.  
Yondelis 0,25 mg: Hvert hettuglas með stofni inniheldur 0,25 mg af trabectedíni.  
Yondelis 1 mg: Hvert hettuglas með stofni inniheldur 1 mg af trabectedíni.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, kalíumtvíhýdrógenfosfat, fosfórsýra (til sýrustillingar) og kalíumhýdroxíð (til sýrustillingar).

### Lýsing á útliti Yondelis og pakkningastærðir

Yondelis er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn. Stofninn er hvítur til beinhvítur að lit og er afgreiddur í hettuglasi úr gleri.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas annaðhvort með 0,25 mg eða 1 mg af trabectedíni.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Pharma Mar, S.A.  
Avda. de los Reyes 1  
Polígono Industrial La Mina  
28770 Colmenar Viejo (Madrid)  
Spánn  
Sími: +34 91 846 60 00  
Bréfasími: +34 91 846 60 01

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

### Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

---

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

### **Leiðbeiningar um notkun – undirbúning, meðhöndlun og förgun**

Nauðsynlegt er að beita viðurkenndum starfsaðferðum við meðhöndlun og förgun frumudrepanði lyfja. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumudrepanði lyf.

Nauðsynlegt er að þú hafir hlotið þjálfun í réttum aðferðum við að blanda og þynna Yondelis eða samsetta meðferð þess með PLD og nauðsynlegt er að þú notir hlífðarklæðnað, þ.m.t. grímu, gleraugu og hanska, bæði meðan á blöndun og þynningu stendur. Komist lyfið af vangá í snertingu við húð, augu eða slímhúðir verður að þvo viðkomandi svæði strax með ríkulegu magni af vatni. Þungaðar konur eiga ekki að koma nálægt meðferð með þessu lyfi.

#### Undirbúningur fyrir innrennsli í bláæð:

Blanda verður Yondelis og þynna það síðan enn frekar áður en innrennsli er gefið (sjá einnig kafla 3). *Nauðsynlegt er að beita fullnægjandi smitsæfðum aðferðum.*

Ekki má gefa Yondelis í blöndu með öðrum lyfjum í sama innrennsli að undanskildum þynningarvökvanum. Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika milli Yondelis og glerflaskna af tegund I, pólývínýlklóríðs (PVC) og pólýetýlenpoka (PE-poka) og slanga, né heldur milli lyfsins og pólýísópren geyma og ígrædds títanbúnaðar til lyfjagjafar í æð.

Þegar Yondelis er notað í samsettri meðferð með PLD skal skola innrennisslönguna vel með 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrenniss eftir að búið er að gefa PLD og áður en Yondelis er gefið. Notkun annars þynningarvökva en 50 mg/ml (5%) glúkósalausnar til innrenniss getur valdið útfellingu PLD. (Sjá einnig Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir PLD til þess að fá sérstök fyrirmæli um meðhöndlun þess lyfs).

#### *Leiðbeiningar um blöndun:*

*Yondelis 0,25 mg:* Dælið 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hettuglasið.

*Yondelis 1 mg:* Dælið 20 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hettuglasið.

Notuð er sprauta til þess að dæla réttu magni af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hettuglasið. Hristið hettuglasið þar til stofninn er fullkomlega uppleystur. Blönduð lausnin er tær, litlaus eða örlítið gulleit, og í megindrattum laus við sýnilegar agnir.

Þessi blandaða lausn inniheldur 0,05 mg/ml af trabectedíni. Þynna þarf hana enn frekar og hún er jafnframt einnota.

#### *Leiðbeiningar um þynningu:*

Þynnið blandaða lausnina með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrenniss eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrenniss. Reiknið út nauðsynlegt rúmmál sem hér segir:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{einstaklingsbundinn skammtur (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Líkamsyfirborð

Dragið mátulegt magn af blandaðri lausninni upp úr hettuglasinu. Ef ætlunin er að gefa lyfið í bláæð um innrennisslöngu í miðlæga bláæð, bætið þá blandaðri lausninni í innrennisspoka sem inniheldur



≥ 50 ml af þynningarvökva (9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis), þannig að þéttni trabectedíns í lausninni sé ≤ 0,030 mg/ml.

Ef ekki er talið æskilegt að gefa lyfið inn í miðlæga bláæð og nota þarf innrennslisslöngu í útlæga bláæð, bætið þá blandaðri lausninni í innrennslispoka sem inniheldur ≥ 1.000 ml af þynningarvökva (9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis).

Skoðið lausnina gaumgæfilega til þess að leita agna áður en hún er gefin í bláæð. Um leið og innrennslislausnin er tilbúin ber að gefa hana strax.

#### Stöðugleiki lausnanna eftir að lyfið er tekið í notkun

##### *Blönduð lausn:*

Eftir blöndun hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 30 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að þynna blönduðu lausnina og nota hana strax. Ef blönduð lausnin er ekki þynnt og notuð strax eru geymslutími og aðstæður hennar, þar til hún er gefin, á ábyrgð notanda og venjulega ætti ekki að geyma hana lengur en í 24 klst. við 2°C til 8°C nema blöndun hafi farið fram við stýrðar og fullgiltar sæfðar aðstæður.

##### *Þynnt lausn*

Eftir þynningu hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 30 klst. við 25°C.

**VIÐAUKI IV**  
**VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á**  
**SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir trabectedín eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Háræðalekaheilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem einkennist af endurteknum og ófyrirsjáanlegum leka blóðvökva og próteina um háráðar í gegnum æðapelið. Háræðalekaheilkenni kemur yfirleitt fram með einkennum eins og bjúgi á útlimum, lágþrýstingi sem þolist nokkuð vel og þvagþurrð með bráðri nýrnabilun vegna minnkaðs blóðflæðis til nýrna (e. acute pre-renal failure). Hjá sumum sjúklingum getur rýmisheilkenni (e. compartment syndrome) komið fram. Háræðalekaheilkenni getur verið frumkomið (Clarkson-sjúkdómur) eða komið í kjölfar ýmissa sjúkdóma og meðferða. Háræðalekaheilkenni sem ekki er frumkomið er aðallega af völdum illkynja blóðsjúkdóma, veirusýkinga og meðferða eins og krabbameinslyfjameðferða og vaxtarþátta sem notaðir eru til lækninga.

Á grundvelli ad-hoc-endurskoðunar á tilfellum háráðalekaheilkennis sem framkvæmd var af utanaðkomandi og óháðri nefnd (Independent Adjudication Committee, IAC) var ákvarðað að trabectedín hafi valdið hugsanlega eða líklega 5 af 6 dauðsföllum í 14 líklegum tilfellum háráðalekaheilkennis. PRAC taldi niðurstöður IAC-skýrslunnar vera afar trúverðugar. Matsmennirnir þrír sem skipa nefndina eru allir óháðir sérfræðingar í háráðalekaheilkenni og störf þeirra skapa enga hagsmunaárekstra. Þeir gáfu jafnframt viðeigandi lýsingu á aðferðafræði sinni og viðmiðum, gerðu greinarmun á hugsanlegu og líklegu háráðalekaheilkenni, og framkvæmdu einnig mat á orsakatengslum við trabectedín þegar um var að ræða líkleg tilfelli sem voru banvæn. Niðurstaða þeirra um hugsanleg eða líkleg orsakatengsl við trabectedín í 5 af 6 banvænum tilvikum í 14 líklegum tilfellum háráðalekaheilkennis gefur tilefni til að uppfæra samantektina á eiginleikum lyfs, innan þessa ferlis, til að hún innihaldi upplýsingar um að banvæn tilfelli hafi komið upp.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir trabectedín telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur trabectedín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.