

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Yondelis 0,25 mg**

Yondelis 0,25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Yondelis 1 mg

Yondelis 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Yondelis 0,25 mg**

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,25 mg Trabectedin.

Ein ml rekonstituierte Lösung enthält 0,05 mg Trabectedin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 2 mg Kalium und 0,1 g Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Yondelis 1 mg

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 1 mg Trabectedin.

Ein ml rekonstituierte Lösung enthält 0,05 mg Trabectedin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 8 mg Kalium und 0,4 g Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis weißliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Yondelis ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid, bzw. von Patienten, bei denen sich die Anwendung dieser Mittel nicht eignet. Die Wirksamkeitsdaten basieren vorwiegend auf Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom.

Yondelis in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) ist indiziert für die Behandlung von Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Yondelis muss unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Chemotherapien erfahrenen Arztes angewendet werden. Sein Einsatz sollte auf qualifizierte Onkologen oder sonstige auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisierte medizinische Fachkreise beschränkt bleiben.

Dosierung

Für die Behandlung des Weichteilsarkoms beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg/m² Körperoberfläche, gegeben als intravenöse Infusion über 24 Stunden mit einem drei-

wöchigen Intervall zwischen den Therapiezyklen.

Für die Behandlung des Ovarialkarzinoms wird Yondelis alle drei Wochen als 3-stündige Infusion in einer Dosis von 1,1 mg/m² unmittelbar nach PLD 30 mg/m² gegeben. Zur Minimierung des Risikos von PLD-Infusionsreaktionen darf die initiale Dosis in einer Infusionsgeschwindigkeit von höchstens 1 mg/Minute gegeben werden. Wenn keine Infusionsreaktion beobachtet wird, können die nachfolgenden PLD-Infusionen über einen 1-stündigen Zeitraum gegeben werden (spezielle Hinweise zur Anwendung finden Sie auch in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation; SmPC) zu PLD).

Alle Patienten müssen 30 Minuten vor PLD (in Kombinationstherapie) oder Yondelis (in Monotherapie) eine intravenöse Gabe von Kortikosteroiden wie z.B. 20 mg Dexamethason erhalten. Dies dient nicht nur der antiemetischen Prophylaxe sondern scheint auch hepatoprotektive Wirkungen zu haben. Weitere Antiemetika können nach Bedarf gegeben werden.

Die folgenden Kriterien müssen erfüllt sein, damit eine Behandlung mit Yondelis möglich ist:

- absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Bilirubin \leq obere Normgrenze (ULN)
- Alkalische Phosphatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (falls die Erhöhung ossären Ursprungs ist, sollten die Leberisoenzyme 5-Nukleotidase oder Gammaglutamyltranspeptidase (GGT) berücksichtigt werden)
- Albumin $\geq 25 \text{ g/l}$
- Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Kreatinin-Clearance $\geq 30 \text{ ml/min}$ (Monotherapie), Serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) oder Kreatininclearance $\geq 60 \text{ ml/min}$ (Kombinationstherapie)
- Kreatinphosphokinase (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$

Vor einer erneuten Behandlung müssen die gleichen Kriterien wie oben erfüllt sein. Ansonsten muss die Behandlung um bis zu 3 Wochen verschoben werden bis die Kriterien erfüllt sind.

Eine zusätzliche Überwachung der hämatologischen Parameter Bilirubin, alkalische Phosphatase, Aminotransferasen und CPK sollte in den ersten beiden Zyklen der Therapie wöchentlich erfolgen und mindestens einmal zwischen den Behandlungen in nachfolgenden Zyklen.

In allen Zyklen sollte die gleiche Dosis gegeben werden, vorausgesetzt es treten keine Toxizitäten der Grade 3–4 auf und der Patient erfüllt die Kriterien für eine erneute Behandlung.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Vor einer erneuten Behandlung müssen die Patienten die oben definierten Ausgangskriterien erfüllen. Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt eine oder mehrere der folgenden Ereignisse zwischen den Behandlungszyklen auftreten, muss die Dosis für die nachfolgenden Zyklen um eine Stufe entsprechend untenstehender Tabelle 1 reduziert werden:

- Neutropenie $< 500/\text{mm}^3$ über länger als 5 Tage anhaltend oder assoziiert mit Fieber oder Infektion
- Thrombozytopenie $< 25.000/\text{mm}^3$
- Anstieg des Bilirubin $>$ obere Normgrenze (ULN) und/oder alkalische Phosphatase $> 2,5 \times \text{ULN}$
- Anstieg der Aminotransferasen (AST oder ALT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ (Monotherapie) oder $> 5 \times \text{ULN}$ (Kombinationstherapie), der sich bis Tag 21 nicht normalisiert hat
- Jegliche Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades (wie Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit)

Wurde eine Dosis aufgrund einer Toxizität reduziert, wird eine Dosisescalation in den nachfolgenden Zyklen nicht empfohlen. Wenn es bei einem Patienten, der klinisch profitiert, in den nachfolgenden Zyklen erneut zu einer dieser Toxizitäten kommen sollte, kann die Dosis weiter reduziert werden (siehe unten). Bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität können Koloniestimulierende Faktoren nach lokal üblicher Standardpraxis gegeben werden.

Siehe SmPC zu PLD für ausführlichere Angaben zu Dosisanpassungen von PLD.

Für den Fall, dass weitere Dosisreduktionen notwendig sind, sollte eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Dauer der Behandlung

In den klinischen Prüfungen waren keine Grenzen für die Zahl der durchzuführenden Zyklen festgelegt worden. Die Behandlung wurde so lange fortgesetzt wie ein klinischer Nutzen festgestellt werden konnte. Yondelis wurde über 6 Zyklen oder mehr bei 29,5 % der Patienten, die mit der Monotherapie behandelt wurden, und bei 52 % der Patienten, die die Kombinationsbehandlung erhielten, angewendet. Diese Monotherapie kam bis zu 38 Zyklen lang zur Anwendung, die

Tabelle 1: Tabelle zur Dosismodifikation von Yondelis (monotherapeutisch bei Weichteilsarkomen (WTS) oder in Kombinationstherapie bei Ovarialkarzinomen) und PLD

	Weichteilsarkom	Ovarialkarzinom	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Startdosis	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Erste Dosisreduktion	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Zweite Dosisreduktion	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Kombinationsbehandlung bis zu 21 Therapiezyklen. Bei mit multiplen Zyklen behandelten Patienten wurden keine kumulativen Toxizitäten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Yondelis sollte bei Kindern im Alter unter 18 Jahren mit pädiatrischen Sarkomen nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit bestehen (siehe 5.1 zu Ergebnissen einer Studie zu pädiatrischen Sarkomen).

Ältere Patienten

Es wurden keine Studien speziell bei älteren Menschen durchgeführt. Insgesamt waren 20 % der 1.164 Patienten in der integrierten Analyse zur Sicherheit der klinischen Prüfungen in der Monotherapie über 65 Jahre alt. Von den 333 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Trabectedin in Kombination mit PLD erhielten, waren 24 % mindestens 65 Jahre alt und 6 % über 75 Jahre alt. Es wurden keine relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil bei dieser Patientenpopulation festgestellt. Es hat den Anschein als würden die Plasma-Clearance und das Distributionsvolumen von Trabectedin durch das Alter nicht beeinflusst. Daher werden Dosisanpassungen, die allein auf Alterskriterien basieren, nicht routinemäßig empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien mit dem vorgeschlagenen Dosierregime bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Demnach sind keine Daten verfügbar, die Anlass zur Empfehlung einer niedrigeren Startdosis bei Patienten mit Leberfunktions-einschränkung geben. Jedoch wird zu besonderer Vorsicht bei diesen Patienten geraten und es können Dosisanpassungen erforderlich werden, da die systemische Exposition wahrscheinlich erhöht ist und das Risiko einer Hepatotoxizität erhöht sein kann. Patienten mit erhöhtem Bilirubin dürfen nicht mit Yondelis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Studien bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min bei alleiniger Anwendung, und < 60 ml/min in der Kombinationstherapie) wurden nicht durchgeführt, so dass Yondelis bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden darf (siehe Abschnitt 4.4). Angesichts der pharmakokinetischen Eigenschaften von Trabectedin (siehe Abschnitt 5.2) erscheinen Dosisanpassungen bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktions-einschränkung nicht gerechtfertigt.

Art der Anwendung

Es wird dringlich empfohlen, eine intravenöse Gabe über einen zentralen Venenkatheter vorzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Trabectedin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Begleitende schwere oder unkontrollierte Infektion
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kombinierte Anwendung mit Gelbfieber-vakzin (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktionseinschränkung

Die Patienten müssen bestimmte die Leberfunktionsparameter betreffende Kriterien erfüllen, um die Behandlung mit Yondelis beginnen zu können. Da die systemische Exposition gegenüber Trabectedin wahrscheinlich aufgrund der Leberfunktionseinschränkung erhöht ist und daher das Risiko einer Hepatotoxizität erhöht sein kann, müssen Patienten mit klinisch relevanten Lebererkrankungen wie einer aktiven chronischen Hepatitis engmaschig kontrolliert und die Dosis erforderlichenfalls angepasst werden. Patienten mit erhöhtem Bilirubin dürfen nicht mit Trabectedin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionseinschränkung

Die Kreatinin-Clearance muss vor und während der Behandlung überwacht werden. Yondelis darf in Monotherapie bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und in Kombinationstherapie bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie und Thrombozytopenie

Sehr häufig wurde im Zusammenhang mit einer Yondelis-Therapie über Neutropenien und Thrombozytopenien Grad 3 oder 4 berichtet. Ein großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl muss jeweils vor Beginn der Therapie, in den ersten beiden Behandlungszyklen wöchentlich und im Weiteren dann jeweils einmal zwischen den Behandlungszyklen angefertigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten, die Fieber entwickeln, sollten unverzüglich einen Arzt konsultieren. In diesem Fall sollte sofort mit einer aktiven supportiven Behandlung begonnen werden.

Yondelis darf Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 1.500 Zellen/mm³ und einer Thrombozytenzahl von weniger als 100.000 Zellen/mm³ bei Therapiebeginn nicht gegeben werden. Wenn eine schwere Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 500 Zellen/mm³) länger als 5 Tage lang anhält oder assoziiert mit Fieber oder einer Infektion auftritt, wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Übelkeit und Erbrechen

Alle Patienten müssen prophylaktisch eine antiemetische Therapie mit Kortikosteroiden wie Dexamethason erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Rhabdomyolyse und schwere CPK-Erhöhen (> 5 × ULN)

Trabectedin darf nicht bei Patienten mit einer CPK > 2,5 × ULN angewendet wer-

den (siehe Abschnitt 4.2). Über eine Rhabdomyolyse wurde gelegentlich berichtet, gewöhnlich in Zusammenhang mit einer Myelotoxizität, schwergradigen Veränderungen bei den Leberwerten und/oder Nieren- bzw. Multiorganversagen. Daher sollte die CPK engmaschig überwacht werden, wenn bei einem Patienten eine oder mehrere dieser Toxizitäten oder Muskelschwäche bzw. Muskelschmerzen auftreten. Bei Auftreten einer Rhabdomyolyse müssen unverzüglich supportive Maßnahmen wie eine parenterale Hydratation, eine Alkalinisierung des Urins und eine Dialyse eingeleitet werden, je nachdem was indiziert ist. Die Behandlung mit Yondelis muss abgesetzt werden, bis sich der Patient vollständig erholt hat.

Vorsicht ist geboten, wenn mit einer Rhabdomyolyse assoziierte Arzneimittel (z. B. Statine) begleitend mit Trabectedin angewendet werden, da sich dadurch das Risiko einer Rhabdomyolyse erhöhen kann.

Leberfunktionstest (LFT)-Auffälligkeiten

Reversible akute Erhöhungen der Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) wurden bei den meisten Patienten berichtet. Yondelis darf nicht bei Patienten mit erhöhtem Bilirubin angewendet werden. Bei Patienten mit erhöhten Werten für AST, ALT und alkalische Phosphatase zwischen den Behandlungszyklen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Es wird dringend empfohlen, einen zentralvenösen Zugang zu benutzen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten können eine potentiell schwere Reaktion an der Injektionsstelle entwickeln, wenn Trabectedin über einen peripheren venösen Zugang gegeben wird.

Die extravasale Verabreichung von Trabectedin kann eine Gewebenekrose hervorrufen, die ein Debridement erforderlich macht. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen extravasal verabreichtes Trabectedin. Für den Fall einer Extravasation ist nach der lokal üblichen Standardpraxis vorzugehen.

Allergische Reaktionen

In Zusammenhang mit der Verabreichung von Trabectedin allein oder in Kombination mit PLD wurden in Erfahrungen nach der Inverkehrbringung Überempfindlichkeitsreaktionen, sehr selten mit tödlichem Ausgang, gemeldet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Sonstige

Die gleichzeitige Gabe von Yondelis mit wirkstarken Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, muss eine engmaschige Überwachung auf Toxizitäten hin erfolgen und eine Dosisreduktion von Trabectedin in Betracht gezogen werden.

Vorsicht ist geboten, wenn mit einer Hepatotoxizität assoziierte Arzneimittel zusammen mit Trabectedin angewendet werden, da sich dadurch das Risiko einer Lebertoxizität erhöhen kann.

Die Gabe von Trabectedin zusammen mit Phenytoin kann die Aufnahme von Phenytoin herabsetzen, was zu einer Exazerbation der Krampfbereitschaft führen kann. Die kombinierte Anwendung von Trabectedin mit Phenytoin oder abgeschwächten Lebendvakzinen wird nicht empfohlen. Insbesondere die kombinierte Anwendung von Trabectedin zusammen mit Gelbfieberschutzimpfung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die begleitende Anwendung von Trabectedin zusammen mit Alkohol ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung und auch noch bis 3 Monate danach eine wirksame Verhütungsmethode anwenden und im Falle einer eingetretenen Schwangerschaft unverzüglich den behandelnden Arzt informieren (siehe Abschnitt 5.3). Männer im fertilen Alter müssen während der Behandlung und bis 5 Monate im Anschluss an die Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Siehe auch Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu PLD für ausführlichere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Substanzen auf Trabectedin

Studien zu Interaktionen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Trabectedin wird vorwiegend mit CYP3A4 metabolisiert, deswegen erhöht sich wahrscheinlich die Konzentration von Trabectedin im Plasma, wenn gleichzeitig die Inhibitoren der Aktivität dieses Isoenzym appliziert werden. Die parallele Anwendung von Trabectedin mit starken Induktoren von CYP3A4 kann die metabolische Elimination von Trabectedin steigern. Zwei *in vivo* Phase I Studien bestätigten den Trend zur Steigerung oder Reduzierung der Konzentration von Trabectedin bei der entsprechend parallelen Anwendung von Ketokonazol und Rifampizin.

Wenn Ketokonazol gleichzeitig mit Trabectedin verordnet wurde, steigerte sich die Konzentration von Trabectedin im Plasma bis ca. 21 % von C_{max} und 66 % von AUC, aber es gab keine neuen Sicherheitsbedenken. Strenge Überwachung der Toxizität ist notwendig bei den Patienten, die Trabectedin in Kombination mit starken Inhibitoren von CYP3A4, z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Ritonavir, Clarithromycin oder Aprepitant, erhalten. Diese Kombinationen sollen nach Möglichkeit gemieden werden. Wenn solche Kombinationen notwendig sind, müssen im Fall der Toxizität die Dosierungen angepasst werden (s. Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wenn Rifampicin gleichzeitig mit Trabectedin verordnet wurde, fiel die Konzentration von Trabectedin im Plasma bis ca. 22 %

von C_{max} und 31 % von AUC. Deswegen sollen die Kombinationen mit starken Induktoren von CYP3A4, nämlich Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskraut, nach Möglichkeit gemieden werden (s. Abschnitt 4.4). Während der Behandlung mit Trabectedin ist aufgrund der Hepatotoxizität des Arzneimittels auf Alkoholkonsum zu verzichten (siehe Abschnitt 4.4).

Präklinische Daten haben gezeigt, dass Trabectedin ein Substrat für P-gp ist. Die begleitende Gabe von Inhibitoren von P-gp wie z. B. Cyclosporin und Verapamil kann die Distribution und/oder Elimination von Trabectedin verändern. Die Relevanz dieser Wechselwirkung, d. h. eine toxische Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS), ist bislang nicht gesichert. Daher ist in derartigen Situationen Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über exponierte Schwangere vor. Ausgehend von dem bekannten Wirkmechanismus kann Trabectedin schwerwiegende Schädigungen beim ungeborenen Kind hervorrufen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Trabectedin passiert bei Verabreichung an trächtige Ratten die Plazentaschranke. Trabectedin soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Falls während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, muss die Patientin über die potentiellen Risiken für den Fetus informiert (siehe Abschnitt 5.3) und sorgfältig überwacht werden. Wenn Trabectedin am Ende der Schwangerschaft angewendet wird, muss das Neugeborene sorgfältig auf potentielle Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung und auch noch bis 3 Monate danach eine wirksame Verhütungsmethode anwenden und im Falle einer eingetretenen Schwangerschaft unverzüglich den behandelnden Arzt informieren (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte während der Behandlung eine Schwangerschaft eintreten, ist eine genetische Beratung in Betracht zu ziehen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trabectedin in die Muttermilch übergeht. Der Übergang von Trabectedin in die Muttermilch wurde bislang nicht tierexperimentell untersucht. Stillen während der Behandlung und bis 3 Monate danach ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Männer im fertilen Alter müssen während der Behandlung und bis 5 Monate nach der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Trabectedin kann genotoxische Wirkungen haben. Vor der Behandlung sollte eine Beratung über die Konservierung von Eizellen oder Spermien angestrebt werden, da die

Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität aufgrund einer Therapie mit Yondelis besteht.

Eine genetische Beratung wird auch empfohlen für Patienten, die für die Zeit nach der Therapie einen Kinderwunsch haben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings wurde bei mit Trabectedin behandelten Patienten über Abgeschlagenheit und/oder Asthenie berichtet. Patienten, bei denen eine dieser Nebenwirkungen während der Therapie auftritt, dürfen kein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sofern nicht anders angegeben, gründet das folgende Sicherheitsprofil von Yondelis auf der Beurteilung von Patienten, die in klinischen Studien mit dem empfohlenen Behandlungsregime für beide Indikationen behandelt wurden.

Bei den meisten mit Yondelis behandelten Patienten kann davon ausgegangen werden, dass es zu Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades kommt (bei 91 %, die die Monotherapie erhalten und bei 99 %, die die Kombinationstherapie erhalten). Zu erwarten ist fernerhin, dass bei weniger als einem Drittel der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen der Schweregrade 3 oder 4 auftreten (bei 10 %, die die Monotherapie erhalten und bei 25 %, die die Kombinationstherapie erhalten). Die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades waren Neutropenie, Übelkeit, Erbrechen, erhöhte AST/ALT-Werte, Anämie, Abgeschlagenheit, Thrombozytopenie, Anorexie und Durchfälle.

Tödlich verlaufende Nebenwirkungen traten bei 1,9 % der Patienten, die eine Monotherapie, und bei 0,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, auf. Diese resultierten häufig aus einer Kombination von Ereignissen wie Pancytopenie, febrile Neutropenie, manche davon mit Sepsis, hepatischer Beteiligung, Nieren- oder Multiorganversagen und Rhabdomyolyse.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeit der unten berichteten Nebenwirkungen wird klassifiziert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Die Tabelle auf Seite 4 listet die Nebenwirkungen auf, die bei ≥ 1 % der Patienten, die mit dem für die Behandlung des Weichteilsarkoms empfohlenen Regime (1,5 mg/m², 24-stündige Infusion alle 3 Wochen) behandelt wurden, nach den standardisierten Systemorganklassen gemäß MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) aufgetreten sind. Für die Angabe der Häufigkeiten wurden sowohl die Nebenwirkungen als auch die Laborwerte herangezogen.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patienten mit Weichteilsarkom in klinischen Studien berichtet wurden
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Neutropenie* (Grad 3 = 26 %, Grad 4 = 24 %), Thrombozytopenie* (Grad 3 = 11 %, Grad 4 = 2 %), Anämie* (Grad 3 = 10 %, Grad 4 = 3 %), Leukopenie* Häufig Febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Anorexie (Grad 3–4 < 1 %) Häufig Dehydratation, Appetitverlust, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Kopfschmerzen Häufig Periphere sensorische Neuropathie, Geschmacksstörung, Schwindel, Parästhesie
Gefäßerkrankungen	Häufig Hypotonie, Flushing (Gesichtsröte)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Dyspnoe (Grad 3–4 = 2 %), Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Erbrechen (Grad 3–4 = 6,5 %), Übelkeit (Grad 3–4 = 6 %), Verstopfung (Grad 3–4 < 1 %) Häufig Durchfall (Grad 3–4 < 1 %), Stomatitis (Grad 3–4 < 1 %), Bauchschmerzen, Dyspepsie, Schmerzen im Epigastrium
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig Hyperbilirubinämie* (Grad 3 = 1 %), erhöhte Alaninaminotransferase* (Grad 3 = 38 %, Grad 4 = 3 %), erhöhte Aspartataminotransferase* (Grad 3 = 44 %, Grad 4 = 7 %), erhöhte alkalische Phosphatase im Blut*, erhöhte Gammaglutamyltransferase*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Abgeschlagenheit (Grad 3–4 = 9 %), Asthenie (Grad 3–4 = 1 %) Häufig Pyrexie, Ödem, peripheres Ödem, Reaktion an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Sehr häufig Erhöhte Kreatininphosphokinase im Blut* (Grad 3–4 = 4 %), erhöhtes Kreatinin im Blut*, vermindertes Albumin im Blut* Häufig Gewichtsverlust

* von Laboraten abgeleitet

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

In der Tabelle auf Seite 5 sind die Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen zu entnehmen, für die ein möglicher Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird und die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen mit Ovarialkarzinom berichtet wurden, die in der Pivotalstudie ET743-OVA-301 in die Behandlung mit Yondelis

1,1 mg/m²/PLD 30 mg/m² randomisiert worden waren. Dabei wurden sowohl die Nebenwirkungen als auch die Laborwerte herangezogen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden Reaktionen wurden mit einer Häufigkeit unter 5 % in dem Behandlungsarm mit der Kombinationstherapie berichtet, sind hier aber aufgrund ihrer klinischen Relevanz aufgenommen: neutropenische

Infektion (< 1 %), neutropenische Sepsis (< 1 %), Panzytopenie (1,8 %), Knochenmarkversagen (1,5 %), Granulozytopenie (1,5 %), Dehydratation, Insomnie, periphere sensorische Neuropathie, Synkope, linksventrikuläre Dysfunktion (< 1 %), Lungenembolie (1,2 %), Lungenödem (< 1 %), Husten, Hepatotoxizität (< 1 %), erhöhte Gammaglutamyltransferase, erhöhtes konjugiertes Bilirubin, Muskel- und Gelenkschmerzen, Myalgie, erhöhtes Kreatinin im Blut, Ödem/peripheres Ödem, Reaktionen an der Katheterstelle.

In dem Behandlungsarm mit Yondelis+PLD zeigten nicht-weiße (vorwiegend asiatische) Patientinnen eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen des Grades 3–4 als weiße Patientinnen (96 % versus 87 %), und ebenfalls eine höhere Inzidenz für schwerwiegende Nebenwirkungen (44 % versus 23 % für Nebenwirkungen aller Schweregrade). Die Unterschiede wurden vorwiegend im Zusammenhang mit einer Neutropenie (93 % versus 66 %), Anämie (37 % versus 14 %) und Thrombozytopenie (41 % versus 19 %) beobachtet. Jedoch waren die Inzidenzwerte für klinische Komplikationen im Zusammenhang mit einer hämatologischen Toxizität wie schweren Infektionen oder Blutungen, oder solchen, die zum Tode führten oder eine Beendigung der Behandlung erforderlich machten, in beiden Patientenuntergruppen ähnlich.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie:

Eine Neutropenie ist die häufigste hämatologische Toxizität. Sie folgte einem vorher-sagbaren Muster eines plötzlichen Auftretens und einer Reversibilität und war nur selten mit Fieber oder einer Infektion assoziiert. Der Nadir für die Neutrophilen war im Median nach 15 Tagen erreicht und erholte sich innerhalb einer Woche wieder. Die Analyse pro Zyklus, die bei mit der Monotherapie behandelten Patienten durchgeführt wurde, ergab Neutropenien Grad 3 bei etwa 19 % und Neutropenien Grad 4 bei etwa 8 % der Zyklen. In dieser Patientengruppe trat eine febrile Neutropenie bei 2 % der Patienten und in < 1 % der Zyklen auf.

Thrombozytopenie:

Blutungsereignisse im Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie traten bei < 1 % der mit der Monotherapie behandelten Patienten auf. Die bei diesen Patienten durchgeführte Analyse pro Zyklus ergab eine Thrombozytopenie Grad 3 bei etwa 3 % und eine Thrombozytopenie Grad 4 bei < 1 % der Behandlungszyklen.

Anämie:

Eine Anämie trat bei 93 % der Patienten, die eine Monotherapie erhielten, und bei 94 % mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten auf. Der Prozentsatz der bereits zu Studienbeginn anämischen Patienten lag

Nebenwirkungen, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen in der klinischen Prüfung ET743-OVA-301 berichtet wurden					
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Yondelis + PLD n = 333		
			Alle Schweregrade (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie*	91,6	29,7	42,3
		Leukopenie*	94,9	44,7	17,7
		Anämie*	94,9	12,9	5,7
		Thrombozytopenie*	63,7	12,3	10,8
	Häufig	Febrile Neutropenie*	6,9	4,5	2,4
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Anorexie	28,8	2,1	
	Häufig	Hypokaliämie	6,3	2,1	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen	6,6	0,3	
		Geschmacksstörung	5,4	0,3	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe	6,6	0,3	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit	70,9	8,7	
		Erbrechen	51,7	9,9	0,3
		Verstopfung	20,4	0,9	
		Stomatitis	19,2	0,9	
		Durchfall	17,1	2,1	
	Häufig	Bauchschmerzen	9,3	0,6	
		Dyspepsie	7,5	0,3	
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Hyperbilirubinämie*	(25,2)	(0,3)	
		Erhöhte Alaninaminotransferase*	96,1	45,6	4,5
		Erhöhte Aspartataminotransferase*	89,5	12,0	1,8
		Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut*	61,3	1,5	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Palmarplantare Erythrodysästhesie (Hand-Fuß-Syndrom)	24	3,9	
		Alopezie	12		
	Häufig	Hautausschlag	8,1		
		Hyperpigmentierung der Haut	5,4		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Abgeschlagenheit	42,3	5,7	0,3
		Asthenie	15,3	1,2	
		Schleimhautentzündung	11,4	2,1	
		Pyrexie	10,2	0,9	
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*	22,0	0,9	0,9

* von Labordaten abgeleitet

bei 46 % und bei 35 %. Die bei den Patienten, die eine Monotherapie erhielten, durchgeführte Analyse pro Zyklus ergab eine Anämie Grad 3 bei etwa 3 % und eine Anämie Grad 4 bei etwa 1 % der Behandlungszyklen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Anstieg der AST-/ALT-Werte:

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der Spitzenwerte betrug 5 Tage sowohl für AST als auch ALT. Die meisten Werte waren auf einen Grad 1 zurückgegangen oder hatten sich bis Tag 14 oder 15 normalisiert (siehe Abschnitt 4.4). Die bei den Patienten, die eine Monotherapie erhielten, durchgeführte Analyse pro Zyklus ergab Grad 3-Erhö-
nungen der AST-Werte bei 12 % der Zyklen und

der ALT-Werte bei 20 % der Zyklen. Ein Anstieg vom Schweregrad 4 der AST- und ALT-Werte trat bei 1 % bzw. 2 % der Zyklen auf. Die meisten Transaminaseerhöhungen besserten sich innerhalb von 15 Tagen auf Grad 1 oder auf die vor der Behandlung vorliegenden Werte und weniger als 2 % der Zyklen wiesen Erholungszeiten auf, die sich über mehr als 25 Tage erstreckten. Die ALT- und AST-Wertanstiege folgten nicht einem kumulativen Muster sondern zeigten eine Tendenz zu weniger stark ausgeprägten Erhöhungen im zeitlichen Verlauf.

Hyperbilirubinämie:

Das Bilirubin gipfelt etwa eine Woche nach Beginn und normalisiert sich innerhalb von etwa zwei Wochen nach Beginn des Anstiegs wieder.

Leberfunktionstests, die eine schwere Toxizität vorhersagen (d. h. das Hy'sche Gesetz erfüllen), und klinische Manifestationen einer schweren Leberschädigung fanden sich gelegentlich mit einer Inzidenz von weniger als 1 % für individuelle Zeichen und Symptome wie Ikterus, Hepatomegalie oder schmerzhafte Leber. Eine Mortalität bei Vorliegen einer Leberschädigung wurde in beiden Behandlungsregimen bei weniger als 1 % der Patienten festgestellt.

Sonstige Nebenwirkungen

Erhöhung der CPK-Werte und Rhabdomyolyse: Erhöhungen der CPK-Werte jeglichen Grades wurden bei 23–26 % der Patienten in beiden Behandlungsregimen beobachtet. Erhöhungen der CPK-Werte in

Yondelis 0,25 mg/1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pharma Mar S.A.

Zusammenhang mit einer Rhabdomyolyse wurden bei weniger als 1 % der Patienten berichtet.

Alopezie: Haarausfall wurde bei etwa 3 % der Patienten, die eine Monotherapie erhielten, berichtet, bei denen es sich mehrheitlich um eine Alopezie Grad 1 handelte.

Leberversagen: Bei Patienten mit schwerwiegenden zu Grunde liegenden Erkrankungen, die mit Trabectedin behandelt wurden, wurden sowohl in klinischen Studien als auch im Zeitraum nach der Inverkehrbringung seltene Fälle von Leberversagen (einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang) gemeldet. Einige potenzielle Risikofaktoren, die zu der in diesen Fällen beobachteten erhöhten Toxizität von Trabectedin beigetragen haben könnten, waren nicht den empfohlenen Richtlinien entsprechendes Dosismanagement, mögliche CYP3A4-Wechselwirkung durch mehrere konkurrierende CYP3A4-Substrate oder CYP3A4-Inhibitoren oder fehlende Dexamethason-Prophylaxe.

Allergische Reaktionen: In klinischen Studien wurden bei 2 % der Patienten, die Trabectedin entweder allein oder in Kombination mit PLD erhielten, Überempfindlichkeit berichtet, wobei die meisten dieser Fälle dem Schweregrad 1 oder 2 entsprachen.

In Zusammenhang mit der Verabreichung von Trabectedin allein oder in Kombination mit PLD wurden in Erfahrungen nach der Inverkehrbringung Überempfindlichkeitsreaktionen mit sehr seltenem tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Paravasation und Gewebenekrose: Während der Überwachungsperiode nach der Inverkehrbringung wurden wenige Fälle von Paravasation von Trabectedin mit anschließender Gewebenekrose berichtet, die Debridement erforderte (siehe Abschnitt 4.4).

Septischer Schock: Gelegentlich wurde in klinischen Studien und Erfahrungen nach der Inverkehrbringung über Fälle von septischem Schock bei mit Monotherapie oder Kombinationstherapie behandelten Patienten berichtet, einige davon mit tödlichem Ausgang.

Kapillarlecksyndrom: Im Zusammenhang mit der Anwendung von Trabectedin wurde über Verdachtsfälle eines Kapillarlecksyndroms berichtet. Häufigkeit gelegentlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und
Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 BRUSSEL

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la
Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Überdosierung

Die zu den Auswirkungen einer Überdosierung von Trabectedin vorliegenden Daten sind beschränkt. Die wichtigsten Toxizitäten, mit denen zu rechnen ist, sind Störungen des Gastrointestinaltrakts, eine Suppression des Knochenmarks und eine Hepatotoxizität. Es ist derzeit kein spezifisches Antidot gegen Trabectedin verfügbar. Für den Fall einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig überwacht und nach Bedarf symptomatische unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches Mittel, ATC-Code: L01CX01.

Wirkmechanismus

Trabectedin bindet an die kleinere Furche („minor groove“) der Desoxyribonukleinsäure (DNA), so dass die Helix der größeren Furche („major groove“) nachgibt. Diese Bindung an die DNA triggert eine Kaskade von Ereignissen, die verschiedene Transkriptionsfaktoren, DNA-Bindungsproteine und DNA-Reparatur-Reaktionswege betreffen, was in einer Störung des Zellzyklus resultiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es konnte gezeigt werden, dass Trabectedin *in vitro* und *in vivo* eine antiproliferative Wirkung gegen eine Reihe humaner Tumorzelllinien und experimentelle Tumoren einschließlich Malignomen wie Sarkom, Mammarkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Ovarialzellkarzinom und Melanom hat.

Elektrokardiogramm-Untersuchungen (EKG)

In einer Placebo-kontrollierten QT/QTc-Studie verlängerte Trabectedin das QTc-Intervall bei Patientinnen mit fortgeschrittenen soliden Malignomen nicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trabectedin bei Weichteilsarkomen wurde ermit-

telt in einer randomisierten Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lipo- oder Leiomyosarkom, deren Erkrankung nach der Behandlung mit zumindest Anthrazyklinen und Ifosfamid einen progredienten Verlauf genommen hatte oder rezidiert war. In dieser Studie wurde Trabectedin entweder in einer Dosis von 1,5 mg/m² als 24-stündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen oder in einer Dosis von 0,58 mg/m² wöchentlich als 3-stündige intravenöse Infusion über 3 Wochen in einem 4-wöchigen Zyklus gegeben. Die Prüfprotokoll-spezifische Analyse der finalen Zeit bis zum Eintreten einer Progression (TTP) ergab ein um 26,6 % reduziertes relatives Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung in der 24-h q3wk-Gruppe [Hazard Ratio (HR) = 0,734, Konfidenzintervall (KI): 0,554–0,974]. Die medianen TTP-Werte betrugen 3,7 Monate (KI: 2,1–5,4 m) in der 24-h q3wk-Gruppe und 2,3 Monate (KI: 2,0–3,5 m) in der 3-h qwk-Gruppe (p = 0,0302). Im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Das mediane Gesamtüberleben (OS) für das 24-h q3wk-Dosierregime lag bei 13,9 Monaten (KI: 12,5–18,6) und 60,2 % der Patienten waren nach 1 Jahr noch am Leben (KI: 52,0–68,5 %).

Weitere Daten zur Wirksamkeit gehen auf 3 einarmige Studien der Phase II zurück, in denen ähnliche Populationen mit dem gleichen Regime behandelt wurden. Diese Studien evaluierten insgesamt 100 Patienten mit einem Lipo- und Leiomyosarkom sowie 83 Patienten mit anderen Sarkomtypen.

Die Ergebnisse eines erweiterten Zugangsprogramms für Patienten mit Weichteilsarkom (WTS) (Studie ET743-SAR-3002) zeigen, dass die mediane Überlebenszeit bei den 903 auf das Gesamtüberleben (OS) beurteilten Patienten 11,9 Monate (95 %-KI: 11,2; 13,8) betrug. Die mediane Überlebenszeit nach histologischem Tumortyp betrug 16,2 Monate [95 %-KI: 14,1; 19,5] bei Patienten mit Leiomyosarkom und Lipo-sarkom sowie 8,4 Monate [95 %-KI: 7,1; 10,7] bei Patienten mit anderen Sarkomtypen. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Lipo-sarkom betrug 18,1 Monate [95 %-KI: 15,0; 26,4] und von Patienten mit Leiomyosarkom 16,2 Monate [95 %-KI: 11,7; 24,3].

Die Wirksamkeit der Yondelis/PLD-Kombination bei Ovarialkarzinomrezidiven wurde im Rahmen von ET743-OVA-301 ermittelt, einer randomisierten Phase 3-Studie bei 672 Patientinnen, die entweder Trabectedin (1,1 mg/m²) und PLD (30 mg/m²) alle 3 Wochen oder PLD (50 mg/m²) alle 4 Wochen erhielten. Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) wurde bei 645 Patientinnen mit messbarer Erkrankung durchgeführt basierend auf der Bewertung eines unabhängigen Radiologen. Die Behandlung mit der Kombinationstherapie resultierte in einer 21 %igen Risikoreduktion für die Krankheitsprogression im Vergleich zu PLD alleine (HR = 0,79, KI: 0,65–0,96, p = 0,0190). Sekundäre Analysen des progressionsfreien Überlebens

(PFS) und der Ansprechrate fielen ebenfalls zugunsten der Kombinationstherapie aus. Die Ergebnisse der Hauptwirksamkeitsanalysen sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst.

Nach der Überprüfung durch einen unabhängigen Onkologen zeigten Patientinnen mit einem Platin-freien Intervall (PFI) < 6 Monate (35 % im Yondelis+PLD-Behandlungsarm und 37 % im PLD-Behandlungsarm) ein ähnliches progressionsfreies Überleben (PFS) in den beiden Behandlungsarmen, wobei beide ein medianes PFS von 3,7 Monaten zeigten (HR = 0,89, KI: 0,67–1,20). Bei den Patientinnen mit einem Platin-freien Intervall (PFI) ≥ 6 Monate (65 % im Yondelis + PLD-Behandlungsarm und 63 % im PLD-Behandlungsarm), betrug das mediane PFS 9,7 Monate in dem Yondelis + PLD-Behandlungsarm im Vergleich zu 7,2 Monate in dem PLD-Monotherapie Arm (HR = 0,66, KI: 0,52–0,85).

In der Endanalyse fiel die Wirkung der Yondelis + PLD-Kombinationstherapie auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu PLD allein ausgeprägter aus bei Patientinnen mit einem PFI ≥ 6 Monate (Population mit Platin-empfindlicher Erkrankung: 27,0 versus 24,1 Monate, HR = 0,83, KI: 0,67–1,04) als bei Patientinnen mit einem PFI < 6 Monate (platinresistente Population: 14,2 versus 12,4 Monate, HR = 0,92, KI: 0,70–1,21).

Der Nutzen für das Gesamtüberleben bei Yondelis plus PLD war nicht auf die Wirkung nachfolgender Therapien zurückzuführen, die unter den zwei Behandlungsarmen gleichmäßig aufgeteilt wurden.

In den multivariaten Analysen, die das PFI einschlossen, fiel der Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben statistisch signifikant zugunsten der Yondelis+PLD-Kombina-

tionstherapie im Vergleich zu PLD allein aus (alle randomisierten Probanden: $p = 0,0285$; Population mit Platin-empfindlicher Erkrankung: $p = 0,0319$).

Es liegen keine Daten zum Vergleich der Yondelis+PLD-Kombinationstherapie mit einem Behandlungsregime auf Platinbasis bei Patientinnen mit Platin-empfindlicher Erkrankung vor.

Hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Kinder und Jugendliche

In eine SAR-2005-Phase-I-und-II-Studie wurden insgesamt 50 pädiatrische Patienten mit Rhabdomyosarkom, Ewing-Sarkom oder Non-Rhabdomyo-Weichteilsarkom (NRSTS) aufgenommen. Acht Patienten wurden mit einer Dosis von 1,3 mg/m² und 42 mit 1,5 mg/m² behandelt. Trabectedin wurde als 24-stündige intravenöse Infusion alle 21 Tage gegeben. Vierzig Patienten konnten im Hinblick auf das Ansprechen vollständig ausgewertet werden. Ein im Studienzentrum bestätigtes partielles Ansprechen (PR) wurde beobachtet: Gesamtansprechrate (ORR): 2,5 %, 95 % KI (0,1 %–13,2 %). Das PR entsprach einem Patienten mit einem alveolären Rhabdomyosarkom. Die Dauer des Ansprechens war 6,5 Monate. Bei Ewing-Sarkom und NRSTS wurde kein Ansprechen beobachtet [RR: 0 %, 95 % KI (0 %–30,9 %)]. Bei drei Patienten wurden ein stabiles Krankheitsbild erreicht (einer mit Rhabdomyosarkom nach 15 Zyklen, einer mit Spindelzellsarkom nach 2 Zyklen und einer mit Ewing-Sarkom nach 4 Zyklen).

Nebenwirkungen umfassten einen reversible Anstieg der Leberenzyme und hämato-

logischer Ereignisse; zudem wurden Fälle von Fieber, Infektion, Dehydration und Thrombose/Embolie berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die systemische Exposition nach der intravenösen Gabe bei konstanter Infusionsgeschwindigkeit verläuft dosisproportional bei Dosen bis einschließlich 1,8 mg/m². Das pharmakokinetische Profil von Trabectedin entspricht einem Dispositionsmodell mit multiplen Kompartimenten.

Nach der intravenösen Gabe zeigt Trabectedin ein hohes scheinbares Distributionsvolumen, das einer extensiven Gewebe- und Plasmaproteinbindung entspricht (94 % bis 98 % von Trabectedin im Plasma sind proteingebunden). Das Distributionsvolumen von Trabectedin im Steady-State bei menschlichen Probanden übersteigt 5.000 l.

Biotransformation

Cytochrom P450 3A4 ist das wichtigste für die oxidative Metabolisierung von Trabectedin in klinisch relevanten Konzentrationen verantwortliche Cytochrom P450 Isoenzym. Weitere P450-Enzyme können ebenfalls zur Metabolisierung beitragen. Trabectedin induziert oder hemmt keines der wichtigen Cytochrom P450 Enzyme.

Elimination

Die renale Elimination von unverändertem Trabectedin beim Menschen ist gering (weniger als 1 %). Die terminale Halbwertszeit ist lang (Populationswert der terminalen Eliminationsphase: 180 Stunden). Nach Gabe von radioaktiv markiertem Trabectedin bei Krebspatienten beträgt die mittlere fäkale Wiederfindungsrate der Radioaktivität (SD)

Wirksamkeitsanalysen der Studie ET743-OVA-301

	Yondelis + PLD	PLD	Hazard/Odds Ratio	p-Wert
Progressionsfreies Überleben (PFS)				
Überprüfung durch einen unabhängigen Radiologen, Messbare Krankheit*	n = 328	n = 317		
Medianes PFS (95 % KI) (Monate)	7,3 (5,9–7,9)	5,8 (5,5–7,1)	0,79 (0,65–0,96)	0,0190 ^a
12-monatige PFS-Rate (95 % KI) (%)	25,8 (19,7–32,3)	18,5 (12,9–24,9)		
Überprüfung durch einen unabhängigen Onkologen, alle randomisiert	n = 336	n = 335		
Medianes PFS (95 % KI) (Monate)	7,4 (6,4–9,2)	5,6 (4,2–6,8)	0,72 (0,60–0,88)	0,0008 ^a
Gesamtüberleben (Endanalyse – n = 522 Ereignisse)				
Alle randomisiert	n = 337	n = 335		
Medianes Gesamtüberleben (OS) (95 % KI) (Monate)	22,2 (19,3–25,0)	18,9 (17,1–21,5)	0,86 (0,72–1,02)	0,0835 ^a
Gesamtüberleben in der Population mit Platin-empfindlicher Erkrankung (Endanalyse n = 316 Ereignisse)				
	n = 218	n = 212		
Medianes Gesamtüberleben (OS) (95 % KI) (Monate)	27,0 (24,1–31,4)	24,1 (20,9–25,9)	0,83 (0,67–1,04)	0,1056 ^a
Gesamtansprechrate (ORR)				
Überprüfung durch einen unabhängigen Radiologen, alle randomisiert	n = 337	n = 335		
Gesamtansprechrate (ORR) (95 % KI) (%)	27,6 (22,9–32,7)	18,8 (14,8–23,4)	1,65 (1,14–2,37)	0,0080 ^b

* Primäre Wirksamkeitsanalyse

^a Log-Rang-Test

^b Fishers Test

Yondelis 0,25 mg/1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pharma Mar S.A.

insgesamt 58 % (17 %) und die mittlere Wiederfindungsrate im Urin (SD) 5,8 % (1,73 %). Auf der Grundlage der Populationsschätzung für die Plasma-Clearance von Trabectedin (30,9 l/h) und dem Blut/Plasma-Quotienten (0,89) beträgt die Clearance von Trabectedin im Vollblut etwa 35 l/h. Dieser Wert beläuft sich auf etwa die Hälfte der Leberdurchblutungsrate beim Menschen. So kann die Extraktionsrate für Trabectedin als mäßig angesehen werden. Die interindividuelle Variabilität der Populationsschätzung für die Plasma-Clearance von Trabectedin betrug 49 % und die intraindividuelle Variabilität 28 %.

Eine Analyse der Populationspharmakokinetik zeigte, dass die Plasmaclearance von Trabectedin bei einer Gabe in Kombination mit PLD um 31 % herabgesetzt wurde, wohingegen die Plasmapharmakokinetik von PLD durch die begleitende Gabe von Trabectedin nicht beeinflusst wurde.

Spezielle Populationen

Eine Analyse zur Populationspharmakokinetik deutete darauf hin, dass die Plasma-Clearance von Trabectedin nicht durch das Alter (Varianzbereich 19–83 Jahre), Geschlecht, Gesamtkörpergewicht (Varianzbereich: 36 bis 148 kg) oder Körperoberfläche (Varianzbereich: 0,9 bis 2,8 m²) beeinflusst wird. Eine bei einer begrenzten Anzahl von Patienten durchgeführte Analyse zeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass Rassen- und Volksgruppenzugehörigkeit klinisch signifikante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Trabectedin haben.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es gibt keinen relevanten Einfluss auf die Nierenfunktion, gemessen an der Kreatinin-Clearance, auf die Pharmakokinetik von Trabectedin im Varianzbereich der Werte ($\geq 30,3$ ml/min), die bei den in die klinischen Studien aufgenommenen Patienten gemessen wurden. Es liegen keine Daten zu Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30,3 ml/min vor. Die geringe Wiederfindungsrate (< 9 % bei allen untersuchten Patienten) der Gesamtradioaktivität im Urin nach einer einmaligen Gabe von ¹⁴C-markiertem Trabectedin deutet darauf hin, dass die Nierenfunktionseinschränkung nur geringen Einfluss auf die Elimination von Trabectedin oder dessen Metaboliten hat.

Eingeschränkte Leberfunktion

Obgleich die Populationsanalyse keinen Zusammenhang zwischen den Leberenzymkonzentrationen im Serum und der Plasma-Clearance von Trabectedin ergab, kann die systemische Exposition gegenüber Trabectedin bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung erhöht sein. Daher ist eine engmaschige Überwachung der Toxizität gerechtfertigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten deuten darauf hin, dass Trabectedin, bei einer Exposition, die in Bezug auf die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit Kurve)-Werte, unterhalb derer liegt, die in der Klinik im eingesetzten Dosisbereich auftritt, nur in begrenztem Ausmaß Effekte auf das kardiovaskuläre, respiratorische und zentralnervöse System hat.

Die Wirkungen von Trabectedin auf die kardiovaskuläre und respiratorische Funktion wurden *in vivo* (bei anästhesierten Cynomolgus-Affen) untersucht. Es wurde ein 1-stündiger Infusionsplan gewählt, um maximale Plasmaspiegel (C_{\max} -Werte) im Bereich derjenigen zu erreichen, die in der klinischen Anwendung gemessen werden. Die erreichten Plasmaspiegel von Trabectedin beliefen sich auf $10,6 \pm 5,4$ (C_{\max}), waren also höher als die, die bei Patienten nach einer Infusion von $1.500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ über 24 Stunden (C_{\max} von $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) erreicht wurden, und ähnlich wie die, die nach der Gabe der gleichen Dosis in einer 3-stündigen Infusion (C_{\max} von $10,8 \pm 3,7$ ng/ml) erreicht wurden.

Eine Myelosuppression und Hepatotoxizität wurde als primäre Toxizität für Trabectedin ermittelt. Die beobachteten Befunde beinhalten eine die Hämatopoiese betreffende Toxizität (schwere Leukopenie, Anämie sowie Lymphoidzellen- und Knochenmarkdepletion) sowie einen Anstieg der Leberwerte, Degeneration von Leberzellen, Nekrose des Darmepithels und schwere lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Toxikologische Befunde an der Niere wurden in Toxizitätsstudien an Affen mit multiplen Behandlungszyklen ermittelt. Diese Befunde traten als Folge schwerer lokaler Reaktionen am Verabreichungsort auf und können daher nicht mit Sicherheit Trabectedin zugeschrieben werden. Es ist jedoch Vorsicht geboten bei der Interpretation dieser renalen Befunde und eine behandlungsbedingte Toxizität kann nicht ausgeschlossen werden.

Trabectedin ist sowohl *in vitro* als auch *in vivo* genotoxisch. Langzeit-Studien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

Fertilitätsstudien wurden mit Trabectedin nicht durchgeführt, aber in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden in begrenztem Ausmaß histopathologische Veränderungen in den Gonaden festgestellt. Angesichts der Substanzeigenschaften (zytotoxisch und mutagen) ist mit Wahrscheinlichkeit von einer Beeinträchtigung der Reproduktionsfähigkeit auszugehen.

In einer Studie mit trächtigen Ratten, die eine einzelne intravenöse ¹⁴C-Trabectedin-Dosis von 0,061 mg/kg erhielten, wurden der plazentale Übergang von Trabectedin und die fötale Exposition gegenüber Trabectedin beobachtet. Die maximale Konzentration der Radioaktivität im fötalen Gewebe war vergleichbar mit der im maternalen Plasma oder Blut.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Kaliumdihydrogenphosphat
Phosphorsäure (zur pH-Anpassung)
Kaliumhydroxid (zur pH-Anpassung)

6.2 Inkompatibilitäten

Yondelis darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

60 Monate.

Nach der Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei bis zu 25°C über 30 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung verdünnt und sofort verwendet werden. Für den Fall, dass diese nicht verdünnt und sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung des rekonstituierten Produkts verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei bis zu 25°C über 30 Stunden nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Yondelis 0,25 mg

Farblose Durchstechflasche aus Glas vom Typ I mit einem Butylgummistopfen und einer abziehbaren Aluminiumversiegelung, die 0,25 mg Trabectedin enthält.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

Yondelis 1 mg

Farblose Durchstechflasche aus Glas vom Typ I mit einem Butylgummistopfen und einer abziehbaren Aluminiumversiegelung, die 1 mg Trabectedin enthält.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der intravenösen Infusion

Yondelis muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert und weiter verdünnt werden. Es ist auf eine angemessene aseptische Technik zur Herstellung der Infusionslösung zu achten (siehe Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung).

Bei Anwendung in einer Kombination mit PLD sollte die Infusionsleitung nach der Gabe von PLD und vor der Gabe von Yondelis gut mit 50 mg/ml (5 %iger) Glucoselösung für Infusionszwecke durchgespült werden. Die Verwendung eines anderen Verdünnungsmittels als 50 mg/ml (5 %ige) Glucoselösung für Infusionszwecke zum Spülen dieser Leitung kann eine Ausfällung von PLD hervorrufen (siehe auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arznei-

mittels (Fachinformation; SmPC) zu PLD für spezielle Hinweise zum Gebrauch).

Anleitung zur Rekonstitution

Yondelis 0,25 mg

Jede Durchstechflasche mit 0,25 mg Trabectedin als Inhalt wird mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert. Die so erhaltene Lösung hat eine Konzentration von 0,05 mg/ml und ist nur zur einmaligen Anwendung gedacht.

Zum Injizieren von 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche eine Spritze verwenden. Die Durchstechflasche muss geschüttelt werden, bis sich der Inhalt komplett gelöst hat. Die rekonstituierte Lösung ergibt eine klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung, die nahezu frei von sichtbaren Partikeln ist.

Diese rekonstituierte Lösung enthält 0,05 mg/ml Trabectedin. Sie muss weiter verdünnt werden und ist nur zur einmaligen Anwendung gedacht.

Yondelis 1 mg

Jede Durchstechflasche mit 1 mg Trabectedin als Inhalt wird mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert. Die so erhaltene Lösung hat eine Konzentration von 0,05 mg/ml und ist nur zur einmaligen Anwendung gedacht.

Zum Injizieren von 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche eine Spritze verwenden. Die Durchstechflasche muss geschüttelt werden, bis sich der Inhalt komplett gelöst hat. Die rekonstituierte Lösung ergibt eine klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung, die nahezu frei von sichtbaren Partikeln ist.

Diese rekonstituierte Lösung enthält 0,05 mg/ml Trabectedin. Sie muss weiter verdünnt werden und ist nur zur einmaligen Anwendung gedacht.

Anleitung für die Verdünnung

Die rekonstituierte Lösung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Infusionszwecke oder 50 mg/ml (5 %) Glucoselösung für Infusionszwecke verdünnen. Das erforderliche Volumen ist wie folgt zu berechnen:

Volumen (ml) =

$$\frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individuelle Dosis (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Körperoberfläche

Falls die Gabe über einen zentralen Venenkatheter erfolgen soll, sollte die entsprechende Menge der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche aufgezogen werden und in einen Infusionsbeutel gegeben werden, der ≥ 50 ml Verdünnungsmittel (9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Infusionszwecke oder 50 mg/ml (5 %) Glucoselösung für Infusionszwecke) enthält, so dass die Konzentration von Trabectedin in der Infusionslösung $\leq 0,030$ mg/ml beträgt.

Falls ein zentralvenöser Zugang nicht möglich ist und ein peripherer venöser Zugang verwendet werden muss, die rekonstituierte Lösung in einen Infusionsbeutel geben, der ≥ 1.000 ml Lösungsmittel (9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Infusions-

zwecke oder 50 mg/ml (5 %) Glucoselösung für Infusionszwecke) enthält.

Parenterale Lösungen sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu inspizieren. Die fertig zubereitete Infusionslösung sollte sofort verbraucht werden.

Anleitung für Handhabung und Beseitigung

Yondelis ist ein zytotoxisch wirkendes Arzneimittel gegen Krebs und daher ist wie auch bei anderen potentiell toxischen Substanzen bei der Handhabung Vorsicht geboten. Die Verfahrensanweisungen für die richtige Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln müssen befolgt werden. Das Personal ist in der korrekten Technik für die Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels zu schulen und sollte Schutzkleidung einschließlich Maske, Brille und Handschuhe während dieser Abläufe tragen. Schwangere Mitarbeiterinnen müssen vom Umgang mit diesem Arzneimittel ausgeschlossen werden.

Einem versehentlichen Kontakt mit der Haut, den Augen oder Schleimhäuten muss sofort durch Waschen bzw. Ausspülen mit reichlich Wasser begegnet werden.

Es wurden keine Unverträglichkeiten zwischen Yondelis und Glasflaschen vom Typ I, Beuteln und Leitungen aus Polyvinylchlorid (PVC) bzw. Polyethylen (PE) sowie Behältern aus Polyisopren und implantierbaren Gefäßzugangssystemen aus Titan beobachtet.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
17. September 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
17. September 2012

10. STAND DER INFORMATION

12/2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt