

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trabectedin Accord 0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Trabectedin Accord 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Trabectedin Accord 0,25 mg

A por 0,25 mg trabektedint tartalmaz injekciós üvegenként.

Az elkészített oldat 0,05 mg trabektedint tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

A por 2 mg káliumot és 0,1 g szacharózt tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Trabectedin Accord 1 mg

A por 1 mg trabektedint tartalmaz injekciós üvegenként.

Az elkészített oldat 0,05 mg trabektedint tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

A por 8 mg káliumot és 0,4 g szacharózt tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Trabectedin Accord olyan, előrehaladott lágyrész-sarcomában szenvedő felnőtt betegek számára javallott, akiknél az antraciklinek és az ifoszfamid hatástalannak bizonyultak, vagy akiknek az előbbi gyógyszerek nem adhatók. A hatásossági adatok főként liposarcomában és leiomyosarcomában szenvedő betegektől származnak.

A Trabectedin Accord pegilált liposzómás doxorubicinnel (PLD) kombinálva recidív platinaérzékeny petefészekrákos betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Trabectedin Accord-ot a kemoterápia alkalmazásában jártas orvos felügyelete alatt kell beadni. Csak képezett onkológusok és olyan egyéb egészségügyi szakemberek alkalmazhatják, akik a citotoxikus szerek alkalmazására szakosodtak.

Adagolás

Lágyrész-sarcoma kezeléséhez az ajánlott dózis $1,5 \text{ mg/m}^2$ testfelület, 24 óra alatt adagolt intravénás infúzióként, háromhetes intervallummal a kezelések között.

Petefészekrák kezelésére a trabektedint háromhetente adott 3 órás infúzióként kell adagolni, testfelületre számított $1,1 \text{ mg/m}^2$ dózisban, közvetlenül a 30 mg/m^2 PLD beadását követően. A PLD okozta infúziós reakciók rizikójának csökkentése érdekében a kezdő dózist 1 mg/perc értéket meg nem haladó sebességgel kell adagolni. Ha nem tapasztalnak infúziós reakciót, a további PLD infúziók 1 óra alatt adhatók be (a beadásra vonatkozó specifikus utasításokat lásd még a PLD Alkalmazási előírásában).

Valamennyi betegnek kortikoszteroidot, például 20 mg intravénás dexametazont kell kapnia 30 perccel a PLD-kezelés (kombinációs terápia esetén) vagy a trabektedin-kezelés (monoterápia esetén) kezdete előtt; nem csupán antiemetikus profilaxisként, de azért is, mert májvédő hatása van. További antiemetikum alkalmazható szükség szerint.

A Trabectedin Accord-dal történő kezeléshez a következő kritériumoknak kell megfelelni:

- Abszolút neutrofilszám (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Thrombocytaszám $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubin $\leq$ normálérték felső határa (ULN)
- Alkalikus foszfatáz $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (ha az enzimaktivitás emelkedése csonteredetű lehet, akkor az 5-nukleotidáz vagy gamma-glutamil-transzpeptidáz (GGT) májenzimeket kell megvizsgálni)
- Albumin $\geq 25 \text{ g/l}$
- Glutámát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT]) és glutámát-oxálacetát-transzamináz (GOT [ASAT]) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Kreatinin-clearance $\geq 30 \text{ ml/perc}$ (monoterápia), szérumbkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) vagy kreatinin-clearance $\geq 60 \text{ ml/perc}$ (kombinációs terápia)
- Kreatin-foszfokináz (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$

Ugyanezen kritériumoknak kell megfelelni újabb kezelés megkezdése előtt. Ellenkező esetben a kezelést (maximálisan 3 héttel) el kell halasztani addig, ameddig a beteg állapota meg nem felel a kritériumoknak.

A bilirubin, alkalikus foszfatáz, transzaminázok, valamint a CPK hematológiai paramétereit hetente monitorozni kell a terápia első két ciklusában, és a következő ciklusokban legalább egyszer a kezelések között.

Valamennyi ciklusban azonos dózist kell alkalmazni, feltéve, hogy nem jelentkezik 3-4. fokozatú toxicitás, és a beteg állapota megfelel az újabb kezeléshez előírt kritériumoknak.

A dózis változtatása a kezelés időtartama alatt

Újabb kezelés előtt a beteg állapotának meg kell felelnie a fent leírt kiindulási kritériumoknak. Ha az alábbiakban felsorolt események bármelyike bekövetkezik a ciklusok között, akkor a dózist a következő ciklusokban az alábbi, 1. táblázatnak megfelelően egy szinttel alacsonyabbra kell csökkenteni:

- Neutropenia $<500/\text{mm}^3$, mely 5 napnál tovább tart, vagy lázzal, illetve fertőzéssel jár együtt
- Thrombocytopenia $<25\,000/\text{mm}^3$
- A bilirubin szintje a normálérték felső határa fölé és/vagy az alkalikus foszfatáz szintje a normálérték felső határának 2,5-szerese fölé emelkedik.
- A transzaminázok szintje (GOT vagy GPT) a normálérték felső határának 2,5-szerese (monoterápia) vagy ötszöröse (kombinációs terápia) fölé emelkedik, és nem rendeződik 21 napon belül.
- Bármely 3-4. fokozatú mellékhatás (mint hányinger, hányás, fáradtság)

Ha a dózist a toxicitás miatt csökkentették, a dózis emelése a következő ciklusokban nem ajánlott. Ha bármely toxicitás ismételt megjelenne a következő ciklusokban egy olyan betegnél, akinek esetében a kezelés klinikailag eredményes, akkor a dózis tovább csökkenthető (lásd alább). Hematológiai toxicitás kezelésére a helyi bevett gyakorlatnak megfelelően kolóniastimuláló faktorok adhatók.

1. táblázat Dózismódosítási táblázat a Trabectedin Accord-hoz (lágyszarcoma kezelése monoterápiában vagy petefészekrák kezelése kombinációban) és a PLD-hez

	Lágyszarcoma	Petefészekrák	
	Trabectedin Accord	Trabectedin Accord	PLD
Kezdő dózis	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Első csökkentés	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Második csökkentés	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

A PLD dózismódosításra vonatkozó részletes információkért lásd a PLD Alkalmazási előírását.

Abban az esetben, ha további dóziscsökkentésre van szükség, meg kell fontolni a kezelés abbahagyását.

A kezelés időtartama

Klinikai vizsgálatokban nem definiálták előzetesen az alkalmazandó ciklusok maximális számát. A kezelést mindaddig folytatták, ameddig klinikai eredmény volt kimutatható. A trabectedint 6 vagy több cikluson keresztül adagolták monoterápiás dózisban és adagolási rend szerint a betegek 29,5%-ának, illetve kombinációs terápiás dózissal és adagolási rend szerint a betegek 52%-ának. A monoterápiás adagolási rendeket maximálisan 38, míg a kombinációs terápiás adagolási rendeket maximálisan 21 ciklusban alkalmazták. Kumulatív toxicitást nem észleltek a több ciklusban kezelt betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A Trabectedin Accord – a hatásosságával kapcsolatos kételyek miatt – nem alkalmazható sarcomában szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél (a sarcomában szenvedő gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálat eredményeit lásd az 5.1 pontban).

Idősek

Idősekkel nem végeztek speciális vizsgálatokat. A monoterápiás klinikai vizsgálatok integrált biztonságossági elemzésében az 1164 betegből 20% volt 65 évesnél idősebb. A petefészekrákban szenvedő és a trabectedint PLD-vel kombinálva kapó 333 beteg közül 24% volt 65 éves vagy annál idősebb, és 6% volt 75 évesnél idősebb. A biztonságossági profilban nem volt kimutatható semmilyen, erre a betegpopulációra jellemző releváns különbség. Úgy tűnik, hogy a trabectedin plazmaclearance-ét és eloszlási térfogatát az életkor nem befolyásolja. Ezért rutinszerűen nem ajánlott a dózist kizárólag az életkor figyelembevételével módosítani.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél fokozott elővigyázatosság ajánlott. Szükség lehet a dózis módosítására, mivel a szisztémás trabectedin-expozíció emelkedett, ezért a hepatotoxicitás kockázata is nőhet. Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási szérumbilirubin-szintje magas, tilos Trabectedin Accord-dal kezelni. A Trabectedin Accord-kezelés alatt a májfunkciót monitorozni kell, mivel dózismódosítás lehet indokolt (lásd 1. táblázat és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance <30 ml/perc monoterápia esetén, és <60 ml/perc a kombinációs adagolási rend esetén) bevonásával, és emiatt a Trabectedin Accord nem alkalmazható ebben a betegpopulációban (lásd 4.4 pont). A trabectedin farmakokinetikai sajátosságai alapján (lásd 5.2 pont), enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózismódosítás.

Az alkalmazás módja

Intravénás adagolásra centrális vénás kanülön keresztül – erős ajánlás mellett (lásd 4.4 és 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával (trabectedinnel) vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Egyidejű súlyos vagy nem kontrollált infekció
- Szoptatás (lásd 4.6 pont)
- Sárgalázvakcinával történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.4 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májkárosodás

A betegek állapotának a májfunkciós paraméterekkel kapcsolatos specifikus kritériumoknak kell megfelelnie, mielőtt a Trabectedin Accord-kezelés elkezdődhetne. Mivel a májkárosodás miatt a trabectedin szisztémás expozíciója átlagosan körülbelül a kétszeresére emelkedett (lásd 5.2 pont), és emiatt a toxicitás kockázata is növekedhet: azon betegeket, akik klinikailag releváns májbetegségben, például aktív krónikus hepatitisben szenvednek, gondosan monitorozni kell, és szükség esetén módosítani kell a dózist. Azokat a betegeket, akiknek a szérumbilirubin-szintje emelkedett, tilos trabectedinnel kezelni (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A kreatinin-clearance-t monitorozni kell mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés alatt. A Trabectedin Accord monoterápia, illetve a kombinációs adagolási rendek szerinti kezelés nem alkalmazható azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e alacsonyabb mint 30 ml/perc, illetve 60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Neutropenia és thrombocytopenia

A trabectedin-terápiával összefüggő, 3 vagy 4. fokozatú neutropeniát és thrombocytopeniát gyakran jelentettek. Teljes vérképet – ami magába foglalja a minőségi vérképet és a thrombocytaszámot is – kell készíteni a kezelés kezdetekor, majd hetente az első két ciklus alatt, és később egyszer a ciklusok között (lásd 4.2 pont). Azon betegeknél, akik lázat érzékelnek, sürgősen orvoshoz kell fordulniuk. Ebben az esetben azonnal aktív szupportív terápiát kell kezdeni.

A Trabectedin Accord nem adható olyan betegeknek, akiknek a kiindulási neutrofilszáma kevesebb mint 1500 sejt/mm^3 , és akiknek a vérlemezkeszáma kevesebb mint $100\,000 \text{ sejt/mm}^3$. 5 napnál tovább tartó, illetve lázzal vagy fertőzéssel együtt jelentkező súlyos neutropenia ($\text{ANC} < 500 \text{ sejt/mm}^3$) esetén ajánlott a dózis csökkentése (lásd 4.2 pont).

Hányinger és hányás

Antiemetikus profilaxisként kortikoszteroidot, például dexametazont kell alkalmazni minden betegnél (lásd 4.2 pont).

Rhabdomyolysis és nagymértékű CPK-szint-emelkedés ($>5 \times \text{ULN}$)

A trabectedin nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a CPK-szintje meghaladja a normálérték felső határának 2,5-szeresét (lásd 4.2 pont). Rhabdomyolysist nem gyakran jelentettek, általában myelotoxicitással, súlyos májfunkciósteszt-abnormalitásokkal és/vagy veseelégtelenséggel vagy többszervi elégtelenséggel összefüggésben. Ezért a CPK-szintet gondosan monitorozni kell, amikor úgy tűnik, hogy a beteg a fenti toxikus hatások valamelyikét, illetve izomgyengeséget vagy izomfájdalmat tapasztal. Ha a rhabdomyolysis bekövetkezik, szükség szerint azonnal el kell kezdeni a megfelelő szupportív terápiát, így a parenterális hidrált, a vizelet alkalizálását és a dialízist. Amíg a beteg teljesen rendbe nem jön, meg kell a szakítani a Trabectedin Accord-terápiát.

Óvatosan kell eljárni, amikor a trabectedinnel együtt olyan gyógyszert alkalmaznak, mellyel összefüggésben rhabdomyolysist jelentettek (például sztatínok), mivel a rhabdomyolysis kialakulásának kockázata emelkedhet.

A májfunkciós teszt eltérései

A glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) és a glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) enzimaktivitás reverzibilis, akut emelkedését jelentették a betegek többségénél. Olyan betegeknél, akiknek a bilirubinszintje emelkedett, a Trabectedin Accord nem alkalmazható. Azoknál a betegeknél, akiknél a GOT, GPT és az alkalikus foszfatáz enzim aktivitása emelkedik a kezelési ciklusok között, a dózis módosítására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Centrális vénás kanül használata erősen ajánlott (lásd 4.2 pont). A betegeknél potenciálisan súlyos, reakció jelentkezhet az alkalmazás helyén, amikor a trabectedint perifériás vénás katéteren keresztül alkalmazzák.

A trabectedin extravasatiója debridementet szükségessé tevő szöveti necrosist okozhat. A trabectedin extravasatióknak nincsen specifikus antidotuma. Az extravasatiót a szokásos helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Allergiás reakciók

A készítmény forgalmazásának megkezdése után – trabectedin önmagában vagy PLD-vel kombinációban történt adásával összefüggő – túlérzékenységi reakciókról számoltak be, melyek nagyon ritkán halálos kimenetűek voltak (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Szívműködési zavar

A betegeket a szívvel összefüggő nemkívánatos események vagy a myocardialis infarctus előfordulásának észlelése érdekében monitorozni kell.

A trabectedin alkalmazásának megkezdése előtt, majd azt követően 2–3 havonta a trabectedin alkalmazásának befejezéséig alapos kardiológiai kivizsgálást kell végezni, beleértve a bal kamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF) echokardiográfiás vizsgálattal vagy

többszörösen kapuzott képalkotó eljárással (multigated acquisition scan, MUGA) történő meghatározását.

Azon betegeknél, akiknek LVEF-értéke a normálérték alsó határa alatt van ($LVEF < LLN$), akik előzőleg $>300 \text{ mg/m}^2$ kumulatív dózisban kaptak antraciklint, akik 65 évesnél idősebbek, illetve a kórtörténetükben cardiovascularis betegség szerepel (különösen azoknál, akik szívgyógyszert szednek), fokozott lehet a szív működési zavar kockázata a monoterápiában vagy doxorubicinnel kombinációban alkalmazott trabectedin-kezelés során.

Azon betegeknél, akiknél cardiomyopathiára utaló 3. vagy 4. fokú cardialis nemkívánatos események jelentkeznek, illetve akiknek LVEF-értéke a normálérték alsó határa (lower limit of normal, LLN) alá csökken (ami vagy az $LVEF \geq 15\%$ -os abszolút csökkenése, vagy $<LLN$ és $\geq 5\%$ abszolút csökkenés), a trabectedin alkalmazását le kell állítani.

Kapilláriszivárgás szindróma (capillary leak syndrome, CLS)

A trabectedinnel kapcsolatban kapilláriszivárgás szindróma eseteiről (beleértve a halálos kimenetelű eseteket is) számoltak be. Amennyiben a CLS lehetséges tünetei (mint például hypotoniával vagy anélkül jelentkező, tisztázatlan oedema) kialakulnak, a kezelőorvosnak ismét vizsgálnia kell a szérumalbuminszintet. A szérumalbuminszint gyors csökkenése a CLS jele lehet. Ha az egyéb okok kizárása után a CLS diagnózisa megerősítést nyert, a kezelőorvosnak fel kell függesztenie a trabectedin alkalmazását, és a CLS – szokásos irányelveknek megfelelő – kezelését kell megkezdeni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

További figyelmeztetések

Nem szabad a Trabectedin Accord-ot a CYP3A4 enzim erős inhibitoraival együtt alkalmazni (lásd 4.5 pont). Ha ez nem kerülhető el, gondosan monitorozni kell a megjelenő toxicitást, és meg kell fontolni a trabectedin-dózis csökkentését.

Óvatosan kell eljárni abban az esetben, amikor májkárosodást okozó gyógyszert is alkalmaznak a trabectedinnel egyidejűleg, mert a májtoxicitás kialakulásának rizikója emelkedhet.

A trabectedin és a fenitoin együttes alkalmazása csökkentheti a fenitoin felszívódását, amely az epilepsziás görcsrohamok súlyosbodásához vezethet. Nem ajánlott a trabectedin kombinációja fenitoinnal vagy élő, legyengített kórokozót tartalmazó vakcinával; így a sárgalázvakcinával történő kombináció különösen ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A trabectedin és az alkohol együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés időtartama alatt, illetve a kezelést követő három hónapban is, és azonnal értesíteniük kell a kezelőorvost, ha teherbe esnek (lásd 5.3 pont). Nemzőképes férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés időtartama alatt, illetve a kezelést követő 5 hónapban (lásd 4.6 pont).

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

A figyelmeztetésekre és az óvintézkedésekre vonatkozó részletes információkért lásd még a PLD Alkalmazási előírását.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más hatóanyagok hatásai a trabectedinre

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Mivel a trabektedin főként a CYP3A4 enzim révén metabolizálódik, a plazmakoncentráció emelkedhet azoknál a betegeknél, akiknél a trabektedin olyan gyógyszerekkel kerül együttes alkalmazásra, melyek gátolják ezt az izoenzimet. Hasonlóképpen, a CYP3A4 erős induktorainak egyidejű alkalmazása növelheti a trabektedin metabolikus clearance-ét. Két I. fázisú, *in vivo* gyógyszerköcsönhatás-vizsgálat megerősítette a trabektedin emelkedő expozícióját ketokonazollal, illetve csökkenő expozícióját rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetén.

Ketokonazollal történő együttes alkalmazás esetén a trabektedin plazmaexpozíciója mintegy 21%-os C_{max} - és 66%-os AUC-érték-emelkedést mutatott, de új biztonságossági problémákat nem azonosítottak. A toxicitás alapos monitorozása szükséges azoknál a betegeknél, akik a trabektedinnel együtt erős CYP3A4-inhibitor is kapnak (például ketokonazol, flukonazol, ritonavir, klaritromicin vagy aprepitant szájon át alkalmazva), és az ilyen kombinációkat lehetőség szerint kerülni kell. Amennyiben az ilyen kombinációk alkalmazására szükség van, akkor toxicitás esetében megfelelő dózismódosítást kell végrehajtani (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Amikor a rifampicint trabektedinnel adták együtt, az a trabektedin plazmaexpozíciójának csökkenését okozta, mintegy 22%-os C_{max} - és 31%-os AUC-érték-csökkenéssel. Ezért a trabektedint erős CYP3A4-induktorral (pl. rifampicin, fenobarbitál, közönséges orbáncfű) történő egyidejű alkalmazását, lehetőség szerint, kerülni kell (lásd 4.4 pont).

Az alkoholfogyasztást kerülni kell a kezelés időtartama alatt a gyógyszer hepatotoxikus hatása miatt (lásd 4.4 pont).

Preklinikai adatok azt mutatták, hogy a trabektedin a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja. A Pgp inhibitoraival (pl. ciklosporin és verapamil) történő együttes alkalmazás megváltoztathatja a trabektedin eloszlását és/vagy eliminációját. Ezen kölcsönhatás relevanciája – pl. a központi idegrendszeri (CNS-) toxicitás – nem igazolt. Ilyen esetekben elővigyázatosan kell eljárni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásról nincs elegendő adat. Azonban ismert hatásmechanizmusa alapján a trabektedin súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat, ha a terhesség alatt alkalmazzák. Vemhes patkányoknak történő beadáskor a trabektedin átjutott a placentán. A trabektedin nem alkalmazható a terhesség alatt. Ha a kezelés alatt a beteg teherbe esik, a beteget tájékoztatni kell a magzatot fenyegető potenciális kockázatokról (lásd 5.3 pont), és a beteget gondosan monitorozni kell. Ha a trabektedint a terhesség végén alkalmazzák, a potenciális mellékhatásokat gondosan monitorozni kell az újszülöttnél.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és három hónapig azt követően, és azonnal értesíteniük kell a kezelőorvost, ha teherbe esnek (lásd 5.3 pont).

A kezelés során teherbe eső nők esetében meg kell fontolni a genetikai tanácsadás lehetőségét.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a trabektedin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A trabektedin anyatejbe történő kiválasztódását állatoknál nem vizsgálták. A szoptatás a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Nemzőképes férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, illetve 5 hónapig azt követően (lásd 4.4 pont).

A trabektedin genotoxikus hatást fejthet ki. A kezelés megkezdése előtt tanácsot kell kérni a petesejtek és hímivarsejtek konzerválásával kapcsolatban, mivel fennáll az irreverzibilis infertilitás lehetősége a Trabectedin Accord-terápia kapcsán.

Genetikai tanácsadás javasolt azoknál a betegeknél is, akik gyermeket szeretnének a kezelés után.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem vizsgálták. Azonban beszámoltak fáradtságról és/vagy astheniáról trabektedint kapó betegeknél. Azon betegek, akik a fent leírt mellékhatásokat észlelik a kezelés időtartama alatt, ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A trabektedinnel kezelt betegek többségénél várhatóak valamilyen mértékű mellékhatások (91% monoterápia esetén és 99,4% kombinációs terápiában), és a betegek kevesebb, mint egyharmadánál várhatóak súlyos (3. vagy 4. fokozat) mellékhatások (10% monoterápia esetén és 25% kombinációs terápiában). A leggyakrabban előforduló – különböző súlyosságú – mellékhatás a neutropenia, hányinger, hányás, a GOT-/GPT-érték emelkedése, anaemia, fáradtság, thrombocytopenia, anorexia és hasmenés volt.

Halálos kimenetelű mellékhatások a monoterápiával kezelt betegek 1,9%-ánál és a kombinációs adagolási rend szerint kezelt betegek 0,6%-ánál fordultak elő. Ezek gyakran több esemény – mint például pancytopenia, lázas neutropenia (néhány esetben szepszissel), a májműködés érintettsége, veseelégtelenség vagy többszervi elégtelenség és rhabdomyolysis – kombinációjának az eredményeképpen történtek.

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

A trabektedin alábbi biztonságossági profilja a klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatásokon, a forgalomba hozatal megkezdése után elvégzett biztonságossági vizsgálatokon és a spontán bejelentéseken alapul.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja, amelyeket az egyes indikációkban ajánlott trabektedin kezelési rend szerint kezelt, lágyrész-sarcomában vagy petefészekrákban szenvedő betegeknél jelentettek. Mind a mellékhatásokról, mind pedig a laboratóriumi értékekről megadtak előfordulási gyakoriságot.

A mellékhatások felsorolása szervrendszerek szerint és előfordulási gyakoriság alapján történik. Az előfordulási gyakoriság meghatározásai a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$) és ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$).

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Neutropeniával járó fertőzés	Szepszis	Szeptikus sokk	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia Leukopenia	Lázas neutropenia		

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Kiszáradás Hypokalaemia		
Pszichiátriai kórképek		Álmatlanság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés Ízérzészavar Perifériás szenzoros neuropathia Ájulás*		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitatio* A bal kamra működési zavara*		
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia Kipirulás	Kapilláris-szivárgás szindróma	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe Köhögés	Tüdőembólia*	Tüdőödéma	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom Hányinger Hányás Székrekedés Hasmenés Stomatitis	Emésztési zavar		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) enzimaktivitás emelkedése Glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) enzimaktivitás emelkedése Alkalikus foszfatáz enzimaktivitás emelkedése a vérben Hyperbilirubinaemia	Gamma-glutamiltranszferáz enzimaktivitás emelkedés		Májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma*	Kiütés Hajhullás A bőr hyperpigmentációja*		

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás Kreatin-foszfokináz-aktivitás emelkedése a vérben	Arthralgia Myalgia	Rhabdomyolysis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság Láz Oedema Nyálkahártyagyulladás*	Az injekció alkalmazási helyén fellépő reakció	Extravasatio Lágyrész-necrosis	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Kreatininszint-emelkedés a vérben Albuminszint-csökkenés a vérben	Testtömegcsökkenés		

* Kizárólag a petefészekrákban szenvedő betegeknél jelentkező gyógyszer mellékhatás, beleértve az ET743-OVA-301, randomizált, III. fázisú vizsgálat adatait (amelyben 672 beteg vett részt, akik vagy trabektedint [1,1 mg/m²] és PLD-t [30 mg/m²] kaptak 3 hetente, vagy PLD-t [50 mg/m²] 4 hetente) és az ET743-OVC-3006 vizsgálatból származó adatokat (amelyben 576 beteg vett részt, akik vagy PLD-t [30 mg/m²] és trabektedint [1,1 mg/m²] kaptak 3 hetente, vagy csak PLD-t [50 mg/m²] 4 hetente).

Az ET743-OVA-301 trabektedin+PLD karon a nem fehér bőrű (főként ázsiai) betegeknél a fehér bőrű betegekhez képest nagyobb gyakorisággal fordultak elő a 3. és 4. fokozatú mellékhatások (96% vs. 87%) és a súlyos mellékhatások (44% vs. 23% valamennyi fokozatra nézve). Különbséget legfőképpen a neutropenia (93% vs. 66%), anaemia (37% vs. 14%) és thrombocytopenia (41% vs. 19%) kapcsán figyeltek meg. Azonban a hematológiai toxicitással összefüggő klinikai szövődmények – mint a súlyos fertőzések vagy vérzés, illetve a halálhoz vagy a kezelés abbahagyásához vezető klinikai szövődmények – gyakorisága hasonló volt a két alpopulációban.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Leggyakoribb mellékhatások

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Neutropenia:

A neutropenia a leggyakoribb hematológiai toxikus hatás. Előre megjósolható módon gyorsan kezdődő és reverzibilis volt, és ritkán járt lázzal vagy fertőzéssel. A legalacsonyabb neutrophilszám a 15 napnál (medián érték) jelentkezett, és egy héten belül rendeződött. A monoterápiás kezelési rend szerint kezelt betegek körében végzett ciklusonkénti elemzés 3. fokozatú neutropeniát mutatott a ciklusok körülbelül 19%-ában, illetve 4. fokozatút a ciklusok 8%-ában. Ebben a populációban lázas neutropenia a betegek 2%-ánál és a ciklusok <1%-ában fordult elő.

Thrombocytopenia:

Thrombocytopeniához kapcsolódó vérzéses események a monoterápiás kezelési rend szerint kezelt betegek <1%-ánál fordultak elő. Az ezen betegek körében végzett ciklusonkénti elemzés 3. fokozatú thrombocytopeniát mutatott a ciklusok körülbelül 3%-ában, és 4. fokozatút a ciklusok <1%-ában.

Anaemia:

Anaemia a monoterápiás, illetve a kombinációs terápiás kezelési rend szerint kezelt betegek 93%-ánál, illetve 94%-ánál fordult elő. A kezelés megkezdésekor a betegek 46, illetve 35%-a volt anaemiás. A monoterápiás kezelési rend szerint kezelt betegek ciklusonkénti elemzése 3. fokozatú anaemiát mutatott a ciklusok körülbelül 3%-ában, illetve 4. fokozatút a ciklusok 1%-ában.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

GOT-/GPT-enzimaktivitás emelkedése:

A medián $t_{\max}$ 5 nap volt mind a GOT, mind a GPT esetében. A legtöbb érték 1. fokozatúra csökkent vagy normalizálódott a 14-15. napig (lásd 4.4 pont). A monoterápiás kezelési rend szerint kezelt betegek ciklusonkénti elemzése 3. fokozatú GOT- és GPT-szint-emelkedést mutatott a ciklusok 12, illetve 20%-a esetén. 4. fokozatú GOT- és GPT-szint-emelkedés a ciklusok 1, illetve 2%-ában történt. A legtöbb esetben a transzaminázszint-emelkedés 1. fokozatúra vagy a kiindulási szintre tért vissza 15 napon belül, és a regenerálódás a ciklusok kevesebb mint 2%-ában tartott 25 napnál tovább. A GPT- és GOT-szint emelkedése nem volt kumulatív, de az idő előrehaladtával mérsékeltebb emelkedést mutatott.

Hyperbilirubinaemia:

A bilirubinszint a maximumát az emelkedés kezdetétől számított körülbelül egy hét alatt éri el, és az emelkedés kezdetétől számított körülbelül két hét után helyreáll.

A (Hy-törvényt kielégítő) súlyos toxicitást előre jelző májfunkciós vizsgálatok és a súlyos májkárosodás klinikai manifesztációi nem voltak gyakoriak: az egyéni jelek és tünetek (mint a sárgaság, hepatomegalia és májfájdalom) incidenciája 1% alatt volt. Mindkét kezelési rend esetén a májkárosodás jelenlétében tapasztalt mortalitás kevesebb mint 1% volt.

További mellékhatások

Májelégtelenség: Mind klinikai vizsgálatok során, mind a készítmény forgalmazásának megkezdése után ritkán májelégtelenség kialakulását jelentették (halálos kimenetelű esetek is voltak) olyan betegeknél, akiket trabektedinnel kezeltek és súlyos alapteregségben szenvedtek. A trabektedin ezekben az esetekben megfigyelt, fokozott toxicitásához feltehetően hozzájáruló kockázati tényezőként azonosították a javasolt irányelvektől eltérő adagolást, a potenciális CYP3A4-interakciót, több versengő CYP3A4-szubsztrát vagy -inhibitor jelenléte következtében, illetve a dexametazon-profilaxis hiányát.

Kapilláriszívárgás szindróma (CLS): A trabektedinnel kapcsolatban CLS eseteiről (beleértve a halálos kimenetelű eseteket is) számoltak be (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem áll rendelkezésre elegendő adat a trabektedin-túladagolás hatásait illetően. A várható főbb toxikus hatások érinthetik a gastrointestinalis rendszert, valamint csontvelőszuppresszió és hepaticus toxicitás várható. A trabektedinnek jelenleg nincsen specifikus antidotuma. Túladagolás esetén a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani és szükség esetén tüneti, szupportív kezelést kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, ATC-kód: L01CX01.

Hatásmechanizmus

A trabektedin a dezoxi-ribonukleinsav (DNS) kis árkához kötődik, ezáltal a hélixet a nagy árok irányában hajlítja. A DNS-hez történő kötődés olyan események sorozatát indítja el, amelyek érintenek számos transzkripciósfaktort, DNS-kötő fehérjét, és DNS-javító mechanizmust, ami a sejtciklus zavarát eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A trabektedinről kimutatták, hogy *in vitro* és *in vivo* antiproliferatív hatást fejt ki számos emberi tumorsejtvonalra és kísérleti tumorra, mint a sarcoma, emlőrák, nem kisesejtű tüdőrák, ovariumcarcinoma és melanoma.

Elektrokardiogram (EKG-vizsgálat)

Egy placebokontrollos QT/QTc vizsgálatban a trabektedin nem nyújtotta meg a QTc-intervallumot előrehaladott malignus szolid tumoros betegeknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Lágyrész-sarcomában (soft tissue sarcoma, STS) a trabektedin hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált klinikai vizsgálatban határozták meg, melyet olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló lipo- vagy leiomyosarcomában szenvedő betegek bevonásával végeztek, akiknek a betegsége progressziót vagy relapszust mutatott a legalább antraciklinnel, vagy ifoszfamiddal történt kezelést követően. Ebben a vizsgálatban a trabektedint vagy 1,5 mg/m²-es dózisban 24 órás intravénás infúzióként adagolták háromhetente (24-h q3wk), vagy 0,58 mg/m²-es dózisban 3 órás intravénás infúzióként heti egyszer, egy négyhetes ciklus három hetén keresztül (3-h qwk). A protokollban meghatározott, a progresszióig eltelt idő (time to progression, TTP) végső analízise 26,6%-os csökkenést mutatott ki a progresszió relatív kockázatában a 24-h q3wk csoportban kezelt betegek esetében (relatív hazard [HR] = 0,734, a konfidenciaintervallum [CI]: 0,554-0,974). A TTP medián értéke 3,7 hónap (CI: 2,1-5,4 hónap) volt a 24-h q3wk csoportban és 2,3 hónap (CI: 2,0-3,5 hónap) a 3-h qwk csoportban (p = 0,0302). Nem mértek szignifikáns különbséget a teljes túlélésben (overall survival, OS). A medián OS a 24-h q3wk adagolási rendben kezelt csoportban 13,9 hónap volt (CI: 12,5-18,6), és 1 év után a betegek 60,2%-a (CI: 52,0-68,5%) volt életben.

További hatásosságra vonatkozó adatok érhetők el 3, egykarú, II. fázisú vizsgálatból, melyekben hasonló populációkat hasonló adagolási rend szerint kezeltek. Ezek a vizsgálatok összesen 100, lipo- és leiomyosarcomában szenvedő beteg és 83, más sarcomatípusban szenvedő beteg adatait értékelték.

Egy STS-ben szenvedő betegekkel végzett kiterjesztett, engedélyezés előtti kezelési program (ET743-SAR-3002 vizsgálat) eredményei azt mutatják, hogy az OS szempontjából vizsgált 903 beteg medián túlélési ideje 11,9 hónap volt (95%-os CI: 11,2; 13,8). A tumor szövettani típusa szerinti medián túlélés 16,2 hónap (95%-os CI: 14,1; 19,5) volt leiomyosarcomás és liposarcomás betegek, illetve 8,4 hónap volt (95%-os CI: 7,1; 10,7) más típusú sarcomában szenvedő betegek esetén. A liposarcomás betegek medián túlélése 18,1 hónap (95%-os CI: 15,0; 26,4), a leiomyosarcomásoké 16,2 hónap volt [95% CI: 11,7; 24,3].

További hatásossági adatok nyerhetők a trabektedint és dakarbazint összehasonlító randomizált, aktív kontrollos, III. fázisú ET743-SAR-3007 vizsgálatból, melyet olyan nem műthető vagy metasztatizáló lipo- vagy leiomyosarcomában szenvedő betegek bevonásával végeztek, akik előzetesen legalább egy

antraciklin- és ifoszfamid-tartalmú kezelésben és egy további citotoxikus kemoterápiás protokoll szerinti kezelésben részesültek. A trabektedin-karon a betegek minden trabektedin infúzió előtt 20 mg intravénás dexametazon injekciót kaptak. A trabektedin-csoportba (1,5 mg/m² 3 hetente [q3wk 24-h]) összesen 384 beteget, a dakarbazin-csoportba (1 mg/m² 3 hetente) pedig 193 beteget randomizáltak. A betegek medián életkora 56 év (17-81 év) volt; 30%-uk férfi, 77%-uk kaukázusi, 12%-uk afroamerikai, és 4%-uk ázsiai volt. A kezelési ciklusok számának mediánja a trabektedin-karon 4, míg a dakarbazin-karon 2 volt. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a teljes túlélés volt, mely 381 halálesetet (az összes randomizált beteg 66%-a) foglalt magában: 258-at (67,2%) a trabektedin-csoportban és 123 esetet (63,7%) a dakarbazin-csoportban (HR = 0,972 [CI: 0,748-1,150; p = 0,4920]). A végső értékelés az átlagosan 21,2 hónapos utánkövetés alatt nem mutatott ki szignifikáns különbséget a medián túlélésben, amely a trabektedin-karon 13,7 hó (95%-os CI: 12,2-16,0), a dakarbazin-karon 13,1 hónap (95%-os CI: 9,1-16,2) volt. Az alábbi táblázat a főbb másodlagos végpontokat mutatja:

Hatásossági elemzések az ET743-SAR-3007 vizsgálatból

Végpontok / Vizsgálati csoport	Trabektedin	Dakarbazin	Relatív hazard / Esélyhányados	p-érték
Elsődleges végpont	n = 384	n = 193		
Teljes túlélés n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Másodlagos végpontok	n = 345	n = 173		
Progressziómentes túlélés (PFS) (hónap; 95%-os CI)	4,2	1,5	0,55 (0,44- 0,70)	<0,0001
Teljes válaszarány (ORR) n (%); Esélyhányados (95%-os CI)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72-3,2)	0,33
Kezelés hatásának hossza (DOR) (hónap; 95%-os CI)	6,5	4,2	0,47 (0,17-1,32)	0,14
Kedvező klinikai hatás aránya, (CBR) n (%); Esélyhányados (95%-os CI)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45-3,7)	<0,0002

A további hatásossági adatok egy transzlokációval összefüggő sarcomában szenvedő japán betegek körében végzett randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, II. fázisú vizsgálatból (JapicCTI-121850) származnak. A betegek körében a leggyakoribb volt a myxoid/kereksejtes liposarcoma (n = 24), a synovialis sarcoma (n = 18), a mesenchymalis chondrosarcoma (n = 6), valamint az extraskeletalis Ewing-sarcoma/PNET, az alveolaris lágyrész-sarcoma, az alveolaris rhabdomyosarcoma és a világossejtes sarcoma (n = 5, mindegyik esetben). A vizsgálat során másodvonalbeli vagy későbbi kezelésként hasonlították össze a trabektedin hatásosságát és biztonságosságát a legjobb szupportív kezelésével (best supportive care, BSC) előrehaladott, transzlokációval összefüggő sarcomában szenvedő olyan betegeknél, akik nem reagáltak a standard kemoterápiás protokollra vagy azt nem tolerálták. A betegek a japán betegeknél ajánlott trabektedin-dózist, 1,2 mg/m²-t kapták (3 hetente egyszer 1,2 mg/m² [q3 hét 24 óra]). A vizsgálatba összesen 76 japán beteget vontak be, akik közül 73 beteg adatai alapján végezték a végső elemzést. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt, amely alapján a trabektedin statisztikailag szignifikánsan jobbnak bizonyult a BSC-nél (HR = 0,07; 95%-os CI: 0,03–0,16; p <0,0001). A trabektedin-csoportban a progressziómentes túlélés medián időtartama 5,6 hónap (95%-os CI: 4,1–7,5), míg a szupportív kezelést kapó csoportban 0,9 hónap (95%-os CI: 0,7–1,0). volt. A másodlagos végpontok között volt a RECIST és a Choi-kritériumok alapján elemzett objektív válaszarány. A RECIST kritériumok alapján a teljes válaszarány a trabektedinnel kezelt betegeknél 3 (8,1%; 95%-os CI: 1,7–21,9%), a szupportív kezelésben részesülő betegeknél pedig 0 (0%, 95%-os CI: 0,0–9,7%) volt, míg a klinikai előny aránya (clinical benefit rate, CBR) 24 (64,9%,

95%-os CI: 47,5–79,9%), illetve 0 (0%, 95%-os CI: 0,0–9,7%) volt az egyes csoportokban. A Choi-kritériumok alapján az objektív válaszarány (objective response rate, ORR) a trabektedinnel kezelt betegeknek 4 (10,8%; 95%-os CI: 3,0–25,4%), a szupportív kezelésben részesülő betegeknek pedig 0 (0%, 95%-os CI: 0,0–9,7%) volt, míg a CBR 7 (18,9%, 95%-os CI: 8,0–35,2%), illetve 0 (0%, 95%-os CI: 0,0–9,7%), volt.

A trabektedin/PLD kombináció hatásossága recidív petefészekrákban a randomizált, III. fázisú ET743-OVA-301 vizsgálaton alapul, melyben 672 beteg vagy trabektedint (1,1 mg/m²) és PLD-t (30 mg/m²) kapott 3 hetente, vagy PLD-t (50 mg/m²) 4 hetente. A PFS elsődleges elemzését mérhető betegség esetén 645 beteggel végezték el, és független radiológiai vizsgálattal értékelték. A kombinációval végzett kezelés a betegség progressziójának 21%-os kockázatcsökkenését eredményezte a PLD monoterápiához képest (HR = 0,79, CI: 0,65-0,96, p = 0,0190). A progressziómentes túlélés másodlagos elemzései, valamint a válaszadási arány szintén a kombinációs kar esetén volt kedvezőbb. A fő hatásossági elemzések eredményei az alábbi táblázatban vannak összefoglalva:

Hatásossági elemzések az ET743-OVA-301 vizsgálatból

	trabektedin+PLD	PLD	Relatív hazard / Esélyhányados	p-érték
Progressziómentes túlélés				
Független radiológiai értékelés, mérhető betegség esetén*	n = 328	n = 317		
Medián PFS (95%-os CI) (hónap)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
12 hónapos PFS arány (95%-os CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Független onkológiai értékelés, valamennyi randomizált beteg	n = 336	n = 335		
Medián PFS (95%-os CI) (hónap)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Teljes túlélés (végső elemzés – n = 522 esemény)				
Valamennyi randomizált beteg	n = 337	n = 335		
Medián OS (95%-os CI) (hónap)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Teljes túlélés a platinaérzékeny populációban (végső elemzés n=316 esemény)				
	n = 218	n = 212		
Medián OS (95%-os CI) (hónap)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Teljes válaszarány (overall response rate, ORR)				
Független radiológiai értékelés, valamennyi randomizált beteg	n = 337	n = 335		
ORR (95%-os CI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Elsődleges hatásossági elemzés

^a Log-rank teszt

^b Fisher-féle teszt

A független onkológiai értékelés alapján azok a betegek, akiknél a platinamentes intervallum (platinum-free interval, PFI) 6 hónapnál rövidebb volt (35% a trabektedin+PLD karon és 37% a PLD-karon), mindkét karon hasonló progressziómentes túlélést (PFS) mutattak, és a medián PFS mindkét karon 3,7 hónap volt (HR = 0,89; CI: 0,67-1,20). Azoknál a betegeknek, akiknél a platinamentes intervallum legalább 6 hónap (PFI ≥ 6 hónap) volt (65% a trabektedin+PLD karon és 63% a PLD-karon), a medián PFS 9,7 hónap volt a trabektedin+PLD karon és 7,2 hónap a PLD monoterápiás karon (HR = 0,66; CI: 0,52-0,85).

A végső elemzés szerint a trabektedin+PLD kombinációnak – a PLD monoterápiával szemben – a teljes túlélésre gyakorolt hatása hangsúlyosabb volt a legalább 6 hónapos platinamentes intervallumot (PFI ≥ 6 hónap) elérő betegeknek (platinaérzékeny populáció: 27,0 vs. 24,1 hónap,

HR = 0,83; CI: 0,67-1,04), a 6 hónapnál kisebb platinamentes intervallumot (PFI <6 hónap) elérő betegekhez viszonyítva (platinarezisztens populáció: 14,2 vs. 12,4 hónap, HR = 0,92; CI: 0,70-1,21).

A trabektedin+PLD kombináció teljes túlélésben mutatott előnye nem a későbbi terápiáknak köszönhető: ezek a két kezelési kar között kiegyensúlyozottak voltak.

A PFI-t is magukban foglaló multivariancia-analízisekben a kezelésre adott válasz a teljes túlélést tekintve statisztikailag szignifikáns volt, és a trabektedin+PLD kombináció előnyét mutatta a PLD monoterápiával szemben (valamennyi randomizált beteg: $p = 0,0285$; platinaérzékeny populáció: $p = 0,0319$).

Az életminőség globális mértékében nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget a két kezelési kar között.

A recidív petefészekrákban alkalmazott trabektedin+PLD kombinációt a III. fázisú ET743-OVC-3006 vizsgálatban is értékelték, amelyben sikertelen második platinaalapú kezelési protokoll alkalmazásán átesett, petefészekrákos nőket randomizáltak 3 hetente alkalmazott trabektedin ($1,1 \text{ mg/m}^2$) és PLD (30 mg/m^2) vagy 4 hetente alkalmazott PLD- (50 mg/m^2) kezelésre. A vizsgálati résztvevőkre vonatkozó feltétel volt, hogy az első platinaalapú kezelési protokoll alkalmazása után platinaérzékenyek legyenek (PFI ≥ 6 hónap), a másodvonalbeli platinaalapú kemoterápiára pedig teljes vagy részleges választ adjanak (PFI megkötések nélkül) – ami azt jelenti, hogy ezek a betegek vagy platinaérzékenyek (PFI ≥ 6 hónap) vagy platinarezisztensek (PFI <6 hónap) lehettek a második platinaalapú kezelési protokoll alkalmazása után. Egy *post hoc* elemzés szerint a bevont betegek 42%-a volt platinarezisztens (PFI <6 hónap) az utolsó platinaalapú kezelési protokoll alkalmazása után.

Az ET743-OVC-3006 vizsgálat elsődleges végpontja az OS volt, a másodlagos végpontok pedig a PFS és az objektív válaszarány (ORR). A vizsgálat méretét úgy állapították meg, hogy körülbelül 670 beteg kerüljön bevonásra, hogy 514 haláleset megfigyelése legyen szükséges ahhoz, hogy az OS esetében 80%-os statisztikai erővel mutassák ki a HR = 0,78 értéket, kétoldali 0,05 szignifikanciaszint mellett, amelyet az OS-sel kapcsolatos két tervezett elemzésben: egy időközi elemzésben (60% vagy 308/514 halálozás) és a végső elemzésben (514 halálozás) alkalmaztak. Két korai, nem tervezett eredménytelenségi elemzésre került sor a független adatellenőrző bizottság (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) kérésére. A tervezett eseményszám 45%-ánál (232/514 halálozás) elvégzett második eredménytelenségi elemzés után az IDMC a vizsgálat leállítását javasolta a következő okok miatt: (1) az OS-sel kapcsolatban végzett elsődleges elemzés eredménytelensége és (2) fokozott kockázat az alapján, hogy a nemkívánatos események alakulása a trabektedin+PLD kombináció esetében kedvezőtlenül aránytalan volt. A vizsgálat idő előtti befejezésekor a betegek 9%-a (52/572 kezelt betegből) hagyta abba a kezelést, 45% (260/576 randomizált beteg) nem jelent meg a kontrollvizsgálatokon, és 54%-ot (310/576 randomizált beteg) cenzoráltak az OS értékelésénél, ami kizárja a PFS és az OS végpontok megbízható becslését.

A trabektedin+PLD és a platinaalapú kezelés összehasonlítására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat platinaérzékeny betegek esetén.

Az I. és II. fázisú SAR-2005 klinikai vizsgálatba 50, rhabdomyosarcomában, Ewing-sarcomában vagy a lágyrészeket érintő sarcomában, ami nem rhabdomyosarcoma (non rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma, NRSTS), szenvedő gyermeket és serdülőt vontak be. Nyolc beteget kezeltek 1,3 mg/m², 42 beteget pedig 1,5 mg/m² dózissal. A trabektedint 21 naponként 24 órás intravénás infúzióban adták. A kezelésre adott válasz 40 betegnél volt teljes mértékben kiértékelhető. Egy esetben volt megfigyelhető központilag megerősített részleges válasz (partial response, PR), válaszadási arány (response rate, RR): teljes RR: 2,5%; 95%-os CI (0,1-13,2%). A részleges remissziót (PR) egy alveolaris rhabdomyosarcomában szenvedő gyermeknél figyelték meg. A remisszió időtartama 6,5 hónap volt. Ewing-sarcoma és NRSTS esetén remisszió nem volt megfigyelhető [RR: 0%; 95%-os CI (0%-30,9%)]. Három betegnél a betegség stabilizálódott (egy rhabdomyosarcomában szenvedő betegnél 15 ciklus után, egy orsósejtes sarcomában szenvedő betegnél 2 ciklus után és egy Ewing-sarcomában szenvedő betegnél 4 ciklus után).

Nemkívánatos hatásokat – többek között a májenzimek szintjének reverzibilis emelkedését, hematológiai eseményeket, lázat, fertőzést, dehidrációt és trombózist/embóliát – szintén megfigyeltek.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Állandó sebességű intravénás infúzióban adagolva a szisztémás expozíció dózisarányos egészen az 1,8 mg/m² dózissal. A trabektedin farmakokinetikai profilja többrekeszes modellrendszerrel írható le.

Intravénás adagolást követően a trabektedin nagy látszólagos eloszlási térfogatot mutat, ami megfelel az erős szöveti- és plazmafehérje-kötődési tulajdonságának (a trabektedin 94-98%-a a plazmában fehérjéhez kötődött). A trabektedin dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogata embernél 5000 l fölött van.

Biotranszformáció

A trabektedin oxidatív metabolizmusa a fő citokróm P450 fő izoenzimen, a citokróm P450 3A4-en keresztül történik a klinikailag releváns koncentrációtartományban. Más citokróm P450 enzimek is hozzájárulhatnak a metabolizmushoz. A trabektedin nem indukálja és nem gátolja a főbb citokróm P450 enzimeket.

Elimináció

A nem metabolizált trabektedin renális eliminációja embernél kismértékű (kevesebb mint 1%). A terminális felezési idő hosszú (a terminális eliminációs fázis populációban mért értéke: 180 óra). Daganatos megbetegedésben szenvedő betegeknek egyszeri dózisban, radioaktívan jelzett trabektedin adását követően a mért, átlagos (szórás) székletben detektált radioaktivitás az összes mennyiség 58%-a (17%), az átlagos (szórás) vizeletben detektált radioaktivitás az összes mennyiség 5,8%-a (1,73%) volt. A trabektedin teljesvér-clearance-e körülbelül 35 l/óra – a trabektedin plazmaclearance-ének (30,9 l/óra) és vér/plazma arányának (0,89) populációsztű becslése alapján. Ez az érték körülbelül fele az emberi májon átáramló vérmennyiségnek. Ezért a trabektedin extrakciós aránya közepesnek tekinthető. A trabektedin plazmaclearance-értékének betegek közötti becsült variabilitása 49% volt a populációban, a betegeket jellemző egyéni variabilitás pedig 28% volt .

A populációsztű farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy PLD-vel kombinálva a trabektedin plazmaclearance-e 31%-kal csökkent. A PLD farmakokinetikáját a plazmában nem befolyásolta a trabektedin egyidejű adagolása.

Különleges betegcsoportok

Egy populációsztű farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a trabektedin plazmaclearance-e nem függ az életkortól (19–83 év), nemtől, teljestest-tömegtől (tartomány: 36-148 kg) vagy testfelülettől (tartomány: 0,9-2,8 m²). Egy populációsztű farmakokinetikai elemzés során kimutatták, hogy a japán populációban a plazma trabektedin-koncentrációja 1,2 mg/m² dózis esetén a nem japán, nyugati populációnak adott 1,5 mg/m² dózissnál mérhető szinttel azonos.

Vesekárosodás

A trabektedin farmakokinetikájára nincs jelentős hatással a kreatinin-clearance útján mért vesefunkció a klinikai vizsgálatokban részt vevő betegeknel mért értéktartományban ($\geq 30,3$ ml/perc). Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb, mint 30,3 ml/perc. ¹⁴C-gyel jelzett trabektedin egyszeri dózisát követően a vizeletben mért – az összradiaaktivitáshoz viszonyított – alacsony radioaktivitási érték (<9% az összes vizsgált beteg esetében) azt mutatja, hogy a vesekárosodás csak kismértékben befolyásolja a trabektedin, illetve metabolitjainak az eliminációját.

Májkárosodás

A májkárosodásnak a trabektedin farmakokinetikájára gyakorolt hatását 15, olyan daganatos betegnel értékelték, akik a trabektedint 0,58-1,3 mg/m² közötti dózisban, 3 órás infúzióként kapták. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő 6 betegnel a mértani átlagon normalizált dózisú trabektedin-expozíció (AUC) 97%-kal (90%-os CI: 20%, 222%) emelkedett (a szérumbilirubin-szint a normálérték felső határának 1,5-szereséről a normálérték felső határának 3-szorosára emelkedett, és a transzamináz-szint- [GOT- vagy GPT-] emelkedés a normálérték felső határának kevesebb mint 8-szorosa volt) egyszeri, 0,58 mg/m² (n = 3) vagy 0,9 mg/m² (n = 3) trabektedin-dózis alkalmazását követően – összehasonlítva 9, normál májműködésű beteggel, egyszeri, 1,3 mg/m² trabektedin-dózis alkalmazása után (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Preklinikai adatok azt mutatják, hogy a trabektedinnek csekély hatása van a szív-ér rendszerre, a légzőrendszerre és a központi idegrendszerre a terápiás klinikai tartomány alatti expozíciók esetén, a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) alapján.

A trabektedinnek a cardiovascularis és a légzőrendszerre gyakorolt hatását *in vivo* vizsgálták (anesthetizált makákóknál). 1 órás infúziós adagolást választottak a megfigyelt klinikai tartományokhoz hasonló maximális plazmaszintek (C_{max} értékek) elérése céljából. A plazmában mért trabektedin-szint $10,6 \pm 5,4$ ng/ml (C_{max}) volt, amely magasabb, mint amelyet azoknál a betegeknél mértek, akik 24 óráig kaptak 1500 μ g/m² dózist infúzióban (C_{max} $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) és hasonló ahhoz, amelyet ugyanilyen dózis 3 órás infúziója után értek el (C_{max} $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

A trabektedin elsődleges toxicitását mutató hatások a myelosuppressio és hepatotoxicitás voltak. Megfigyeltek hematopoieticus toxicitást (súlyos leukopenia, anaemia, valamint nyirokszöveti és csontvelő-deplécia), valamint májfunkciós paraméterek emelkedését, májsejt-degenerációt, az intestinalis epithelium nekrozisát, valamint az injekció helyén fellépő súlyos reakciókat is. Majmokkal végzett többciklusos toxicitási vizsgálatokban renális toxikológiai eltéréseket találtak. Ezek az eltérések az injekció helyén fellépő súlyos reakció másodlagos hatásai miatt alakultak ki, és emiatt nem tulajdoníthatók bizonyossággal a trabektedinnek; ezzel együtt azonban óvatosan kell értékelni ezeket a renális leleteket, és a kezeléssel összefüggő toxicitás nem zárható ki.

A trabektedin *in vitro* és *in vivo* is genotoxikus hatású. Hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A trabektedinnel fertilitási vizsgálatokat nem végeztek, de kismértékű hisztopatológiai elváltozásokat figyeltek meg a gonádokban az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban. A vegyület

természetét figyelembe véve (citotoxikus és mutagén) valószínű, hogy hatással van a reprodukciós kapacitásra.

A trabectedin placentán való átjutását és magzati expozíciót figyeltek meg egy vizsgálatban, amelyben vemhes patkányok kaptak egyszeri 0,061 mg/kg iv. ^{14}C -trabectedin-dózist. A magzati szövetben a maximális radioaktivitás-koncentráció hasonló volt az anyaállat plazmájában, illetve vérében mért értékekhez.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
kálium-dihidrogén-foszfát
foszforsav (a pH beállításához)
kálium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

A Trabectedin Accord kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

Trabectedin Accord 0,25 mg

18 hónap

Trabectedin Accord 1 mg

24 hónap

Feloldást követően

A kémiai és fizikai stabilitás 30 órán keresztül bizonyított 20 °C és 25 °C között, valamint 2 °C és 8 °C között.

Mikrobiológiai szempontokat figyelembe véve, az elkészített oldatot azonnal hígítani és alkalmazni kell. Ha nem hígítják és nem használják fel azonnal, akkor az elkészített oldat tárolási ideje és körülményei a felhasználó felelőssége, és normális körülmények között nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között tárolva, kivéve, ha a feloldás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt.

Hígítást követően

A kémiai és fizikai stabilitás 30 órán keresztül bizonyított, legfeljebb 25 °C-on.

Mikrobiológiai szempontokat figyelembe véve – kivéve, ha a kibontás/feloldás/hígítás módszere kizárja a mikrobiológiai kontaminációt – a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a készítmény tárolási ideje és körülményei a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Trabectedin Accord 0,25 mg

Alumínium garanciazárral és brómbutil gumidugóval, valamint sötétkék színű műanyag lemezzel lezárt, I. típusú injekciós üvegben kerül forgalomba. 0,25 mg trabektedint tartalmaz injekciós üvegenként.

Dobozonként egy injekciós üveget tartalmaz.

Trabectedin Accord 1 mg

Alumínium garanciazárral és brómbutil gumidugóval, valamint sötétkék színű műanyag lemezzel lezárt, szintelen I. típusú injekciós üvegben kerül forgalomba. 1 mg trabektedint tartalmaz injekciós üvegenként.

Dobozonként egy injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Előkészítés intravénás infúzióhoz

A Trabectedin Accord-ot az intravénás infúzió alkalmazása előtt fel kell oldani és tovább kell hígítani. Az infúziós oldat elkészítése során megfelelő aszeptikus technika alkalmazása szükséges (lásd: az elkészítésre és hígításra vonatkozó utasításokat).

Amennyiben PLD-vel kombinációban kerül alkalmazásra, a PLD beadását követően és a Trabectedin Accord beadása előtt az infúziós szerelékét alaposan át kell mosni 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzióval. Ha az 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióon kívül bármilyen más oldatot használnak a szerelék átmosására, az a PLD kicsapódásához vezethet. (A pontos kezelési utasításokért lásd még a PLD Alkalmazási előírását.)

Az elkészítésre vonatkozó utasítások

Trabectedin Accord 0,25 mg

Az injekciós üvegenkénti 0,25 mg trabektedint 5 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az így nyert oldat koncentrációja 0,05 mg/ml, és kizárólag egyszeri felhasználásra való.

Fecskendő segítségével 5 ml steril injekcióhoz való vizet kell az injekciós üvegbe injektálni. Az injekciós üveget addig kell rázni, ameddig a tartalma teljesen feloldódik. Az elkészített oldat tiszta, szintelen vagy enyhén sárgás folyadék, amelyben nem lehetnek látható részecskék.

Ez az elkészített oldat 0,05 mg/ml trabektedint tartalmaz. További hígítása szükséges, és kizárólag egyszeri felhasználásra való.

Trabectedin Accord 1 mg

Az injekciós üvegenkénti 1 mg trabektedint 20 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az így nyert oldat koncentrációja 0,05 mg/ml, és kizárólag egyszeri felhasználásra való.

Fecskendő segítségével 20 ml steril injekcióhoz való vizet kell az injekciós üvegbe injektálni. Az injekciós üveget addig kell rázni, ameddig a tartalma teljesen feloldódik. Az elkészített oldat tiszta, szintelen vagy enyhén sárgás folyadék, amelyben nem lehetnek látható részecskék.

Ez az elkészített oldat 0,05 mg/ml trabektedint tartalmaz. További hígítása szükséges és kizárólag egyszeri felhasználásra való.

A hígításra vonatkozó utasítások

Az elkészített oldat hígítására oldatos infúzióhoz való 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükóz oldatos infúziót kell használni. A szükséges térfogatot az alábbiak alapján kell számolni:

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{egyéni dózis (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = testfelület (Body Surface Area)

Amennyiben az alkalmazás centrális vénás kanülön keresztül történik, a megfelelő mennyiségű elkészített oldatot fel kell szívni az injekciós üvegből, és be kell juttatni a ≥ 50 ml oldószert (9 mg/ml koncentrációjú [0,9%-os] nátrium-klorid oldatos infúzió vagy 50 mg/ml koncentrációjú [5%-os] glükóz oldatos infúzió) tartalmazó infúziós zsákba, így a trabektedin koncentrációja az infúziós oldatban $\leq 0,030$ mg/ml.

Ha a centrális vénás hozzáférés nem biztosítható, és egy perifériás vénás kanült kell használni, akkor az elkészített oldatot egy ≥ 1000 ml oldószert (9 mg/ml koncentrációjú [0,9%-os] nátrium-klorid oldatos infúzió vagy 50 mg/ml koncentrációjú [5%-os] glükóz oldatos infúzió) tartalmazó infúziós zsákba kell juttatni.

A parenterális oldatot alkalmazás előtt meg kell vizsgálni, hogy nincsenek-e benne látható részecskék. Amint az infúziót elkészítették, azonnal fel kell használni.

A készítmény kezelésére és a megsemmisítésre vonatkozó utasítások

A Trabectedin Accord egy citotoxikus, daganatellenes gyógyszer, és hasonlóan más, potenciálisan mérgező anyagokhoz, óvatosan kell kezelni. A citotoxikus gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat kell követni. A személyzetet meg kell tanítani a gyógyszerkészítmény feloldásához és hígításához megfelelő eljárások alkalmazására, és a feloldás és hígítás alatt védőeszközöket (maszkot, védőszemüveget és kesztyűt) kell viselniük. Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerrel.

Bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés esetén azonnal bő vízzel kell leöblíteni.

Nincs ismert inkompatibilitás a trabektedin és az I-es típusú üvegek, poli(vinil-klorid) (PVC) vagy polietilén (PE) zsákok és csövek, poliizoprén tartályok, valamint titánból készült beültethető vascularis portrendszerek között.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékhanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Trabectedin Accord 0,25 mg

EU/1/24/1902/001

Trabectedin Accord 1 mg

EU/1/24/1902/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Lengyelország

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA3000, Málta

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Görögország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 0,25 mg injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trabectedin Accord 0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trabectedin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,25 mg trabectedint tartalmaz injekciós üvegenként.
Az elkészített oldat 0,05 mg trabectedint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt, kálium-dihidrogén-foszfátot, foszforsavat és kálium-hidroxidot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást és további hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus (sejtkárosító): Óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszer elkészítés és hígítás utáni tárolására vonatkozó információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1902/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Címkeszöveg – 0,25 mg injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Trabectedin Accord 0,25 mg por koncentrátumhoz

trabectedin

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,25 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 1 mg injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trabectedin Accord 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trabectedin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg trabectedint tartalmaz injekciós üvegenként.
Az elkészített oldat 0,05 mg trabectedint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt, kálium-dihidrogén-foszfátot, foszforsavat és kálium-hidroxidot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást és további hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus (sejtkárosító): Óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszer elkészítés és hígítás utáni tárolására vonatkozó információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/27/1902/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Címkeszöveg – 1 mg injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Trabectedin Accord 1 mg por koncentrátumhoz

trabectedin

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Trabectedin Accord 0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Trabectedin Accord 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

trabectedin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Trabectedin Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trabectedin Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Trabectedin Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trabectedin Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Trabectedin Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Trabectedin Accord hatóanyaga a trabectedin. A Trabectedin Accord tumoros megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszer, mely a daganatsejtek szaporodásának gátlása útján fejt ki hatását.

A Trabectedin Accord-ot a lágyszövet-szarkómában szenvedő betegek kezelésére alkalmazzák azokban az esetekben, amikor az előzetesen alkalmazott gyógyszerek hatástalannak bizonyultak, vagy ezek a gyógyszerek a beteg számára nem adhatók. A lágyszövet-szarkóma olyan rosszindulatú, daganatos betegség, amely valahol a lágyszövetekben kezdődik, például az izmokban, a zsírszövetben vagy egyéb szövetekben, (mint a porc szövet vagy az erek).

A Trabectedin Accord pegilált liposzómás doxorubicinnel (rövidítve PLD, amely egy másik daganatellenes gyógyszer) együttadva olyan petefészek-daganatban szenvedő betegek kezelésére alkalmazható, akiknek a betegsége legalább egy korábbi kezelést követően kiújult, és akiknél kifejtik hatásukat a platina vegyületet tartalmazó daganatellenes gyógyszerek.

2. Tudnivalók a Trabectedin Accord alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Trabectedin Accord-ot

- ha allergiás a trabectedinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos fertőzőes betegségben szenved.
- ha szoptat.
- ha sárgaláz elleni oltást fog kapni.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Trabectedin Accord alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Trabectedin Accord vagy a Trabectedin Accord és PLD kombinációja nem alkalmazható, ha Ön súlyos májkárosodásban, vesekárosodásban vagy szívproblémában szenved.

A Trabectedin Accord-kezelés megkezdése előtt, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha tudja vagy úgy gondolja, hogy az alábbiak bármelyike fennáll Önnél:

- Májproblémák vagy veseproblémák.
- Szívproblémák vagy a kórtörténetében szereplő szívproblémák.
- A normálérték alsó határa alatti bal kamrai ejekciós frakció (LVEF).
- Korábban nagy adagban kapott antraciklin-kezelést.

Ha az alább felsorolt tünetek bármelyike jelentkezne, azonnal forduljon orvoshoz:

- Ha belázasodik, ugyanis a Trabectedin Accord a vért vagy a májat érintő mellékhatásokat okozhat.
- Ha továbbra is hányingere van, hány, vagy nem tud folyadékot inni, és emiatt lecsökken a vizeletének mennyisége – annak ellenére, hogy a hányinger kivédésének céljából gyógyszeres kezelésben részesült.
- Ha erős izomfájdalmat vagy izomgyengeséget tapasztal – ez az izmok károsodásával járó betegség jele lehet (úgynevezett rabdomiolízis: lásd 4. pont).
- Ha Ön beadás közben azt észleli, hogy a Trabectedin Accord infúzió kiszivárog a vénából. A kiszivárgás a beadás helyét körülvevő szövetek sejtjeinek károsodásához és pusztulásához vezethet (szövetelhalás, lásd még 4. pont), amely sebészeti beavatkozást tehet szükségessé.
- Ha Önnél allergiás (túlérzékenységi) reakciók jelentkeznek. Ebben az esetben az alábbi tünetek közül egy vagy több kialakulását tapasztalhatja: láz, nehézlégzés, a bőr kivörösödése, kipirulás vagy kiütések megjelenése, hányinger vagy hányás; lásd a 4. pontot.
- Ha kábultsággal, szédüléssel vagy szomjúsággal (alacsony vérnyomással) társuló, tisztázatlan eredetű, részleges vagy a szervezet egészére kiterjedő duzzanatot (ödémát) tapasztal. Ez egy olyan betegség jele lehet (kapillárisziszivárgás szindróma), amely túlzott folyadékfelhalmozódást okozhat a szövetekben. Ilyen esetben sürgős orvosi kivizsgálásra van szükség.

Gyermekek és serdülők

A Trabectedin Accord nem alkalmazható szarkómában szenvedő 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Trabectedin Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Nem alkalmazhatja a Trabectedin Accord-ot, ha sárgaláz elleni oltást fog kapni, továbbá akkor sem ajánlott a Trabectedin Accord alkalmazása, ha élő vírust tartalmazó védőoltás beadatását tervezi. A fenitoin hatóanyagú (epilepszia kezelésére alkalmazott) gyógyszerek hatása csökkenhet, ha a Trabectedin Accord-dal együtt adják őket, ezért ez a kombináció nem ajánlott.

Ha Ön a Trabectedin Accord kezelése alatt a következő gyógyszerek valamelyikét szedi, akkor szigorú orvosi felügyeletre lehet szüksége, mivel a Trabectedin Accord hatása:

- csökkenhet: például rifampicin-tartalmú gyógyszerek alkalmazásakor (bakteriális fertőzések esetén); fenobarbitál-kezelés során (amely az epilepszia kezelésére szolgál) vagy a közönséges orbáncfű alkalmazásakor (*Hypericum perforatum*, amely a depresszió kezelésében alkalmazott gyógynövény); vagy
- növekedhet: például ketokonazolt vagy flukonazolt tartalmazó gyógyszerek alkalmazásakor (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák), ritonavir-kezelés során (humán immundeficiencia vírus [HIV] fertőzés kezelésére alkalmazzák), klaritromicin-kezelés során (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák), aprepitant alkalmazása során (a hányinger és hányás megelőzésére alkalmazzák), ciklosporin alkalmazásakor (a szervezet védekező rendszerének gátlására szolgál) vagy verapamil-terápiában (magasvérnyomás-betegség és különböző szívbetegségek gyógyszere).

Ezért ezen gyógyszerek Trabectedin Accord-dal történő együttes alkalmazása lehetőség szerint kerülendő.

Szigorú orvosi felügyeletre lehet szüksége, ha a Trabectedin Accord-dal vagy a Trabectedin Accord és PLD kombinációjával egyidejűleg olyan gyógyszert írtak fel Önnek, amely károsíthatja a májat vagy az izmokat (ez utóbbi az említett rabdomiolízis), ugyanis ilyenkor emelkedhet a májkárosodás és az izomkárosodás kockázata. Ilyenek például a „sztatin”-tartalmú gyógyszerek, melyek izomkárosodást okozhatnak. (A sztatinokat a koleszterinszint csökkentésére és a szív-ér rendszeri betegség megelőzésére alkalmazzák).

A Trabectedin Accord egyidejű alkalmazása alkohollal

Kerülni kell az alkoholfogyasztást a Trabectedin Accord-dal történő kezelés időtartama alatt, mivel ez károsíthatja a májat.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

A Trabectedin Accord nem alkalmazható terhesség alatt. Ha Ön terhes, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és azt követően három hónapig.

Ha a kezelés közben teherbe esne, azonnal értesítse kezelőorvosát. Genetikai tanácsadás igénybevétele ajánlott, mert a Trabectedin Accord genetikai károsodást okozhat.

Szoptatás

A Trabectedin Accord nem adható szoptató anyáknak. Abba kell hagynia a szoptatást mielőtt a kezelést megkezdene, és addig nem kezdheti el újból szoptatni gyermekét, ameddig orvosa a szoptatás biztonságosságát meg nem erősítette.

Termékenység

Nemzőképes férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Trabectedin Accord-kezelés alatt, és azt követően 5 hónapig.

A kezelés megkezdése előtt tanácsot kell kérni az ivarsejtek (petesejtek és a hímivarsejtek) konzerválásával kapcsolatban, mivel fennáll a visszafordíthatatlan terméketlenség lehetősége a Trabectedin Accord-kezelés kapcsán.

Genetikai tanácsadás ajánlott azoknál a betegeknél is, akik gyermeket szeretnének a kezelés után.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Trabectedin Accord-kezelés időtartama alatt fáradtnak és erőtlennek érezheti magát. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, ha az említett mellékhatások bármelyikét észleli.

A Trabectedin Accord káliumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Trabectedin Accord-ot?

A Trabectedin Accord-ot a kemoterápia alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett adják Önnek. Csak képezett onkológusok és a citotoxikus gyógyszerek alkalmazására szakosodott egészségügyi szakemberek végezhetik az alkalmazást.

Lágyrész-szarkóma kezelésére a szokásos adag 1,5 mg testfelület-négyzetméterenként. A kezelés időtartama alatt orvosa gondosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát, és meg fogja határozni az Ön számára leginkább megfelelő adagolást. A japán betegek számára ajánlott adag kisebb a többi népcsoport esetén szokásosan alkalmazott adagnál: 1,2 mg/testfelület m².

Petefészek-daganat kezelésére a szokásos adag 1,1 mg testfelület-négyzetméterenként, amelyet a PLD (30 mg testfelület-négyzetméterenként) beadása után adnak be.

Mielőtt beadnák Önnek a Trabectedin Accord-ot, feloldják és hígítják, hogy vénás infúzióként beadható legyen. Minden egyes alkalommal, amikor Ön Trabectedin Accord-ot kap lágyrész-szarkóma kezelésére, körülbelül 24 órába telik, amíg az összes oldat a véráramba jut. Petefészek-daganat kezelésénél ez 3 óra alatt megtörténik.

A beadás helyén jelentkező irritáció megelőzésére ajánlott a Trabectedin Accord-ot centrális vénás kanülön keresztül alkalmazni.

A Trabectedin Accord-dal történő kezelés előtt, és szükség esetén a kezelés közben is, gyógyszert fog kapni a máj védelmére és azért, hogy csökkentsék az olyan mellékhatások kockázatát, mint például a hányinger és a hányás.

Az infúziót háromhetente fogja kapni, bár időnként előfordulhat, hogy a kezelőorvosa a kezelés elhalasztását javasolja annak érdekében, hogy Ön a legmegfelelőbb Trabectedin Accord-adagot kaphassa.

A teljes kezelési periódus hossza függ az Ön állapotának alakulásától és az Ön közérzetétől. Kezelőorvosa tájékoztatja majd kezelésének időtartamáról. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer, illetve a PLD-vel történő kombinálása is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha nem biztos abban, hogy az alábbi mellékhatások mit jelentenek, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el ezeket Önnek részletekbe menően.

A Trabectedin Accord-kezelés által okozott súlyos mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- A bilirubin (egy sárga festékanyag) vérszintjének emelkedése, ami sárgaságot okozhat (besárgulhat a bőre, a nyálkahártyák és a szeme).
- Kezelőorvosa rendszeres laboratóriumi vizsgálatokat fog kérni, hogy a vérkép bármilyen eltérését azonnal észrevegye.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fertőzés alakulhat ki a vérben (szepszis), ha az immunrendszer nagyon le van gyengülve. *Ha belázasodik, azonnal forduljon orvoshoz.*

- Izomfájdalom (mialgia). A környéki idegek is károsodhatnak, izomfájdalmat, gyengeséget és érzéketlenséget okozva. Testszerte általános ödéma alakulhat ki vagy korlátozódhat ez csupán a végtagjaira. Zsibbadást (hangyamászászerű érzés a bőrön) tapasztalhat.
- Az injekció helyén elváltozás jelentkezhet. Beadás közben a Trabectedin Accord infúzió kiszivároghat a vénából, ami a beadási helyet körülvevő szövetek sejtjeinek károsodásához és elhalásához vezethet (szöveti nekrozis, lásd még 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”), amely sebészeti beavatkozást tehet szükségessé.
- Allergiás reakció, ami lázat, nehézlégzést, bőrpírt vagy kipirulást, illetve kiütést, hányingert vagy hányást okozhat.
- Amikor a Trabectedin Accord-ot PLD-vel kombinációban alkalmazzák, ájulás jelentkezhet. Ezenkívül, úgy érezheti, hogy a szíve túlságosan erősen vagy túl gyorsan ver a mellkasában (palpitáció). A szívkamrák, amelyek a vér pumpálását végző legnagyobb üregek, gyengévé válhatnak (bal kamrai működési zavar), valamint kialakulhat a tüdőverőér hirtelen elzáródása (tüdőembólia).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Súlyos izomfájdalom (mialgia), izommerevség és izomgyengeség. A vizelet színe sötétebbé válhat. Ezen tünetek bármelyike jelezheti az izomkárosodás (rhabdomiolízis) kialakulását.
- Kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet bizonyos esetekben, az izomkárosodás (rhabdomiolízis) megelőzésére. Nagyon súlyos esetekben a rhabdomiolízis miatt veseelégtelenség is bekövetkezhet. *Ha nagyon erős izomfájdalmat vagy gyengeséget érez, azonnal forduljon orvoshoz.*
- Nehézlégzés, szabálytalan szívverés, a vizelet mennyiségének csökkenése, a mentális állapot hirtelen változása, a bőrön foltok kialakulása, kóros laboratóriumi eredményekkel (a vérlemezkeszám csökkenése) társuló szélsőségesen alacsony vérnyomás. Amennyiben a fentiek közül bármelyik mellékhatást észleli, **azonnal forduljon orvoshoz.**
- Kóros mennyiségű folyadék halmozódhat fel a tüdőben, ami vizenyőt okoz (tüdőödéma).
- Kábultsággal, szédüléssel vagy szomjúságérzettel (alacsony vérnyomással) társuló, tisztázatlan eredetű, a test egy részét vagy egészét érintő duzzanat (ödéma). Ez a kapilláriszivárgás szindróma jele lehet, amely a szövetekben túlzott folyadékfelhalmozódást okozhat. Amennyiben a fentiek közül bármelyik mellékhatást észleli, **azonnal forduljon orvoshoz.**
- A Trabectedin Accord infúzió a beadás során kijuthat a vénából (extravazáció), amit az injekció helyén kialakult bőrpír, duzzanat, viszketés és kellemetlen érzés kísérhet. Amennyiben a fentiek közül bármelyik mellékhatást észleli, **azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.**

Ez az injekció helye körül a szövetek károsodását és elhalását okozhatja (szöveti nekrozis), ami sebészeti beavatkozást tehet szükségessé.

Lehet, hogy az extravazáció néhány tünete vagy jele nem látható a kialakulását követő néhány órán belül. Az érintett helyen a bőr felhólyagosodhat, hámlás jelentkezhet, vagy a bőr elsötétedhet az alkalmazás helyén. Néhány napot is igénybe vehet amíg a szöveti károsodás teljes egészében láthatóvá válik. Amennyiben a fentiek közül bármelyik mellékhatást észleli, **azonnal forduljon orvoshoz.**

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A bőr és a szemgolyó besárgulása (sárgaság), a has jobb felső részében jelentkező fájdalom, hányinger, hányás, általános rossz közérzet, koncentrációs nehézség, tájékozódási zavar, vagy zavartság, álmoság. Ezek a jelek a máj kóros működésére utalnak. Amennyiben a fentiek közül bármelyik mellékhatást észleli, **azonnal forduljon orvoshoz.**

Egyéb, kevésbé súlyos mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- Ön a következőket tapasztalhatja:
 - fáradtság
 - nehézlégzés és köhögés
 - hátfájás
 - a szervezetben folyadékfelhalmozódás (ödéma)
 - véraláfutások
 - orrvérzés
 - fokozott érzékenység a fertőzésekkel szemben. A fertőzés magasabb testhőmérséklettel (lázal) járhat.

Ha bármelyik mellékhatást észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

- Emésztőrendszeri problémák alakulhatnak ki, például étvágytalanság, hányinger vagy hányás, valamint hasi fájdalom, hasmenés vagy székrekedés. *Ha annak ellenére, hogy ezen mellékhatások megelőzésére gyógyszert kapott, továbbra is rosszul érzi magát, hány vagy nem tud folyadékot inni, és emiatt a vizelete észrevehetően kevesebb, azonnal értesítse kezelőorvosát.*
- Fejfájás.
- Nyálkahártya-gyulladás, ami jelentkezhethet a száj belsejében kialakuló vörös duzzanat formájában – amely fájdalmas fekélyekhez és szájsebekhez, a szájnyálkahártya gyulladásához (sztomatitisz) vezethet –, vagy a tápcsatorna gyulladásának formájában, amikor a Trabectedin Accord-ot PLD-vel kombinációban alkalmazzák.
- A petefészek-daganat kezelésére Trabectedin Accord-ot és PLD-t kapó betegeknél kéz-láb szindróma fordulhat elő. Ez a tenyér, az ujjak és a talp bőrének kivörösödése formájában jelentkezhethet, később a bőr duzzadtá és lilássá válhat. Az érintett terület kiszáradhat és a bőr hámlásával járhat, vagy hólyag keletkezhethet, amely kifelélyesedhet.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Folyadékvesztés, fogyás, emésztési zavarok vagy ízérzékelés változása.
- Hajhullás (alopécia).
- Szédülés, alacsony vérnyomás és bőrpír vagy bőrkíütés.
- A petefészek-daganat kezelésére Trabectedin Accord-ot és PLD-t kapó betegeknél a bőr sötétebbé válhat.
- Ízületi fájdalom.
- Alvási problémák.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Trabectedin Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A feloldott és hígított gyógyszer tárolási stabilitására vonatkozó információ az orvosoknak és egészségügyi dolgozóknak szóló részben található.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha szemmel látható részecskéket észlel a feloldást vagy hígítást követően.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Trabectedin Accord?

- A készítmény hatóanyaga a trabectedin.
Trabectedin Accord 0,25 mg: a por 0,25 mg trabectedint tartalmaz injekciós üvegenként.
Trabectedin Accord 1 mg: a por 1 mg trabectedint tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: szacharóz, kálium-dihidrogén-foszfát, foszforsav (a pH beállítására), és kálium-hidroxid (a pH beállítására).

Milyen a Trabectedin Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Trabectedin Accord por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Fehér vagy törtfehér színű por, injekciós üvegben.

A doboz 1 darab 0,25 mg trabectedin por tartalmú injekciós üveget vagy 1 darab 1 mg trabectedin por tartalmú injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanyolország

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Lengyelország

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA3000, Málta

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Görögország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Használati utasítás – elkészítés, kezelés és megsemmisítés

Követni kell a citotoxikus gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Önnnek ismernie kell a Trabectedin Accord vagy a Trabectedin Accord és PLD kombinációjának feloldásához és hígításához szükséges előírt útmutatásokat, és a feloldás és hígítás közben védőeszközöket (maszkot, védőszemüveget és kesztyűt) kell viselnie. Bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés esetén azonnal bő vízzel kell leöblíteni. Ha Ön terhes, nem dolgozhat ezzel a gyógyszerrel.

Az intravénás infúzió előkészítése

A Trabectedin Accord-ot fel kell oldani és tovább kell hígítani az infúzió alkalmazása előtt (lásd 3. pont). *Megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni.*

Az oldószertől eltekintve a Trabectedin Accord-ot tilos más gyógyszerrel keverve ugyanabban az infúzióban alkalmazni. Nincs ismert inkompatibilitás a Trabectedin Accord és az I-es típusú üvegek, polivinilklorid (PVC) vagy polietilén (PE) zsákok és csövek, poliizoprén tartályok, valamint titánból készült, beültethető vascularis portrendszerek között.

A Trabectedin Accord és PLD kombinációjának alkalmazásakor a PLD beadását követően és a Trabectedin Accord beadása előtt az infúziós szerelékét alaposan át kell mosni 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzióval. Ha az 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióon kívül bármilyen más oldatot használnak a hígításra, az a PLD kicsapódásához vezethet. (A pontos kezelési utasításokért lásd még a PLD Alkalmazási előírását.)

A feloldásra vonatkozó utasítások

Trabectedin Accord 0,25 mg: Fecskendezzen 5 ml, steril injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe.

Trabectedin Accord 1 mg: Fecskendezzen 20 ml, steril injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe.

Fecskendővel injektálja a megfelelő mennyiségű, steril injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe. Rázza az injekciós üveget addig, ameddig a tartalma teljesen feloldódik. Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás folyadék, amelyben nem lehetnek látható részecskék.

Ez az elkészített oldat 0,05 mg/ml trabektedint tartalmaz. További hígításra lesz szükség és kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható.

A hígításra vonatkozó utasítások

Az elkészített oldat hígítására 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükóz oldatos infúziót kell használni. A szükséges térfogatot az alábbiak alapján kell számolni:

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{egyéni dózis (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = testfelület (Body Surface Area)

A megfelelő mennyiségű elkészített oldatot fel kell szívni az injekciós üvegből, és ha centrális vénás kanülön keresztül történik az intravénás alkalmazás, be kell juttatni a ≥ 50 ml oldószert (9 mg/ml

koncentrációjú [0,9%-os] nátrium-klorid oldatos infúzió vagy 50 mg/ml koncentrációjú [5%-os] glükóz oldatos infúzió) tartalmazó infúziós zsákba, így a trabektedin koncentrációja az infúziós oldatban $\leq 0,030$ mg/ml.

Ha a centrális vénás hozzáférés nem kivitelezhető, és perifériás vénás kanült kell használni, akkor az elkészített oldatot egy ≥ 1000 ml oldószert (9 mg/ml koncentrációjú [0,9%-os] nátrium-klorid oldatos infúzió vagy 50 mg/ml koncentrációjú [5%-os] glükóz oldatos infúzió) tartalmazó infúziós zsákba kell bejuttatni.

A parenterális oldatot alkalmazás előtt meg kell vizsgálni, hogy nincsenek-e benne látható részecskék. Amint az infúziót elkészítették, azonnal fel kell használni.

Az oldatok tárolási stabilitása

Elkészített oldat

A kémiai és fizikai stabilitás 30 órán keresztül bizonyított 20 °C és 25 °C között, valamint 2 °C és 8 °C között.

Mikrobiológiai szempontokat figyelembe véve az elkészített oldatot azonnal hígítani és alkalmazni kell. Ha nem hígítják és nem használják fel azonnal, akkor az elkészített oldat tárolási ideje és körülményei a felhasználó felelőssége, és normális körülmények között nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között tárolva, kivéve, ha a feloldás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

Hígított oldat

Hígítást követően a kémiai és fizikai stabilitás 30 órán keresztül bizonyított legfeljebb 25 °C-on.

Mikrobiológiai szempontokat figyelembe véve – kivéve, ha a kibontás/feloldás/hígítás módszere kizárja a mikrobiológiai kontaminációt – a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a készítmény tárolási ideje és körülményei a felhasználó felelőssége.