

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yondelis 0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Yondelis 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Yondelis 0,25 mg

0,25 mg trabektedin port tartalmaz injekciós üvegenként.

Az elkészített oldat milliliterenként 0,05 mg trabektedint tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok:

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Yondelis 1 mg

1 mg trabektedin port tartalmaz injekciós üvegenként.

Az elkészített oldat milliliterenként 0,05 mg trabektedint tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok:

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Yondelis 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 leiomiosarcomában szenvedő betegektől származnak.

A Yondelis pegilált liposzómás doxorubicinnel (PLD) kombinálva recidív platina-érzékeny petefészekrákos betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Yondelist a kemoterápia alkalmazásában jártas orvos felügyelete alatt kell beadni. Csak képzett onkológusok és olyan egyéb egészségügyi szakemberek alkalmazhatják, akik a citotoxikus szerek alkalmazására szakosodtak.

Adagolás

Lágyrész sarcoma kezeléséhez az ajánlott adag $1,5 \text{ mg/m}^2$ testfelület, 24 óra alatt adagolt intravénás infúzióként, három hetes intervallumokkal a ciklusok között.

Petefészekrák kezelésére a Yondelist 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 éréket 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 kortikoszteroidokat, például 20 mg intravénás dexametazont kell kapnia 30 perccel a PLD-kezelés (kombinációs terápia esetén) vagy a Yondelis-kezelés (monoterápia esetén) kezdete előtt; nem csupán antiemetikus profilaxisként, de azért is, mert májvédő hatása van. További antiemetikumok alkalmazhatók szükség szerint.

A Yondelisszel történő kezeléshez a következő kritériumoknak kell megfelelni:

- Abszolút neutrofilszám (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Trombocitaszám $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Bilirubin \leq normálérték felső határa (ULN)
- Alkalikus foszfatáz $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (ha az enzimaktivitás emelkedése csont eredetű lehet, akkor az 5-nukleotidáz vagy gamma-glutamil transzpeptidáz (GGT) máj izoenzimeket kell megvizsgálni)
- Albumin $\geq 25 \text{ g/l}$
- Alanin aminosztransferáz (GTP [ALAT]) és aszpartát aminosztransferáz (GOT [ASAT]) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Kreatinin-clearance $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterápia), szérumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) vagy kreatinin-clearance $\geq 60 \text{ ml/min}$ (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 megfelel a kritériumoknak.

A bilirubin, alkalikus foszfatáz, aminosztransferázok, 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 jelentkeznek 3-4. fokozatú toxicitások és a beteg megfelel az újabb kezeléshez előírt kritériumoknak.

A dózis változtatása a kezelés időtartama alatt

Újabb kezelés előtt a betegnek 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/mm³, mely 5 napnál tovább tart, vagy lázzal illetve fertőzéssel jár együtt
- Thrombocytopenia > 25,000/mm³
- Bilirubin a normálérték felső határa fölé és/vagy alkalikus foszfatáz a normálérték felső határának 2,5-szerese fölé emelkedik
- Az aminoszterázok szintje (GOT vagy GTP) 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). Haematologiai toxicitás kezelésére a helyi bevett gyakorlatnak megfelelően kolónia-stimuláló faktorok adhatók.

1. táblázat Dózismódosítási táblázat a Yondeliszhez (lágyrész sarcoma (STS) kezelése monoterápiában vagy petefészekrák kezelése kombinációban) és PLD-hez

	Lágyrész sarcoma	Petefészekrák	
	Yondelis	Yondelis	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 Yondelist 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 illetve kombinációs terápiás adagolási rendeket sorrendben maximálisan 38, illetve 21 ciklusban alkalmazták. Kumulatív toxicitást nem észleltek a több ciklusban kezelt betegeknél.

Gyermekek és serdülők

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

Idősek

Időseken nem végeztek speciális vizsgálatokat. A monoterápiás klinikai vizsgálatok integrált biztonságossági elemzésben az 1164 betegből 20% volt 65 évesnél idősebb. A petefészekrákban szenvedő és a trabektedint 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 bármilyen, erre a betegpopulációra jellemző releváns különbség. Úgy tűnik, hogy a trabektedin plazma clearance-ét és eloszlási térfogatát az életkor nem befolyásolja. Ezért nem szükséges a az életkor figyelembevételén alapuló szokásos dózismódosítás alkalmazása.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél fokozott elővigyázatosság ajánlott. Szükség lehet a dózis módosítására, mivel a szisztémás trabektedin-expozíció emelkedett, ezért a hepatotoxicitás kockázata is nőhet. Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási szérumbilirubinszintje magas, tilos Yondelisszel

kezelni. A Yondelis-kezelés alatt a májfunkciókat monitorozni kell, mivel dózismódosítás lehet javallott (lásd 1. táblázat és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat vesekárosodásban (kreatinin-clearance > 30 ml/min monoterápia esetén, és > 60 ml/min a kombinációs adagolási rend esetén) szenvedő betegek bevonásával és emiatt a Yondelis nem alkalmazható ebben a betegpopulációban (lásd 4.4 pont). A trabektedin farmakokinetikai sajátosságai alapján (lásd 5.2 pont), enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás változtatása.

Az alkalmazás módja

Intravénás adagolásra centrális vénás kanülön keresztül (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 (trabektedinnel) vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Egyidejű súlyos vagy nem kontrollált infekció
- Szoptatás (lásd 4.6 pont)
- Sárgaláz vakcinával történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.4 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májkárosodás

A betegeknek specifikus kritériumoknak kell megfelelniük a májfunkciós paraméterekkel kapcsolatban mielőtt a Yondelis-kezelés elkezdődhetne. Mivel a májkárosodás miatt a trabektedin szisztémás expozíciója átlagosan körülbelül a kétszeresére emelkedett (lásd 5.2 pont), és emiatt a hepatotoxicitás kockázata is növekedhet, azon betegeket, akik klinikailag releváns májbetegségben, például aktív krónikus hepatitisben szenvednek, gondosan monitorozni kell és szükség esetén módosítani kell az adagoláson. Azokat a betegeket, akiknek a szérum bilirubinszintje emelkedett, tilos trabektedinnel kezelni (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A kreatinin-clearance-et monitorozni kell mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés alatt. A Yondelis monoterápia, illetve a kombinációs adagolási rendek nem alkalmazhatók azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e alacsonyabb mint 30 ml/min, illetve 60 ml/min (lásd 4.2 pont).

Neutropenia és thrombocytopenia

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

A Yondelis nem adható olyan betegeknél, 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 kortikoszteroidokat, például dexametazont kell alkalmazni minden betegnél (lásd 4.2 pont).

Rhabdomyolysis és nagymértékű CPK-szint emelkedés (> 5 x ULN)

A trabektedin nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a CPK-szintje meghaladja a normálérték felső határának 2,5-szeresét (lásd 4.2 pont). Rhabdomyolysist csak ritkán jelentettek, általában myelotoxicitással, súlyos májfunkciós teszt abnormalitásokkal és/vagy veseelégtelenséggel vagy többszervi elégtelenséggel összefüggésben. Ezért a CPK-szintet gondosan monitorozni kell, amikor úgy tűnik, hogy a beteg a fenti toxicitások valamelyikét, illetve izomgyengeséget vagy izomfájdalmat tapasztal. Ha a rhabdomyolysis bekövetkezik, szükség szerint azonnal el kell kezdeni a megfelelő szupportív terápiát, így a parenterális hidrálás, vizelet alkalinizálása és dialízis. A beteg teljes gyógyulásáig meg kell a szakítani a Yondelis terápiát.

Óvatosan kell eljárni, amikor a trabektedinnel együtt olyan gyógyszereket alkalmaznak, melyekkel összefüggésben rhabdomyolysist jelentettek (például sztatinok), mivel a rhabdomyolysis kialakulásának kockázata emelkedhet.

Májfunkciós teszt eltérések

Az aszpartát aminotranszferáz (GOT) és alanin aminotranszferáz (GTP) enzimaktivitás reverzibilis, akut emelkedését jelentették a betegek többségénél. Olyan betegeknél, akiknek a bilirubin szintje emelkedett, a Yondelis nem alkalmazható. Azoknál a betegeknél, akiknél az GOT, GTP és az alkalikus foszfatáz enzimek aktivitása emelkedik a kezelési ciklusok között, a dózis módosítására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Központi vénás katéter használata javasolt (lásd 4.2 pont). A betegeknél potenciálisan súlyos, az alkalmazás helyén fellépő reakció jelentkezhet, amikor a trabektedint perifériás vénás katéteren keresztül alkalmazzák.

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

Allergiás reakciók

A készítmény forgalmazásának megkezdése után trabektedin önmagában vagy PLD-vel kombinációban történt adásával összefüggő túlérzékenységi reakciókról számoltak be, melyek nagyon ritkán halálos kimenetelűek voltak.

Szívelégtelenség

A betegeket a szívvel összefüggő nemkívánatos események vagy a myocardialis infarctus előfordulása tekintetében monitorozni kell.

A trabektedin alkalmazásának megkezdése előtt, majd azt követően 2–3 havonta a trabektedin alkalmazásának befejezéséig alapos kardiológiai kivizsgálást kell végezni, beleértve a balkamrai ejekciós frakció (LVEF) echokardiográfiás vizsgálattal vagy többszörösen kapuzott képalkotó eljárással (MUGA) történő meghatározását.

Azon betegeknél, akiknek LVEF értéke a normálérték alsó határa alatt van (LVEF < LLN), akik előzőleg > 300mg/m² kumulatív dózisban kaptak antraciklint, 65 évesnél idősebbek, illetve a kórtörténetükben cardiovascularis betegség szerepel (különösen azoknál, akik szívgyógyszert

szednek), fokozott lehet az elégtelen szív működés kockázata a monoterápiában vagy doxorubicinnel kombinációban alkalmazott trabektedin kezelés során.

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

Kapilláris szivárgás szindróma (CLS)

A trabektedinnel kapcsolatban kapilláris szivárgás szindróma (CLS) esetekről (beleértve a halálos kimenetelű eseteket is) számoltak be. Amennyiben CLS-re utaló, lehetséges tünetek alakulnak ki, mint például alacsony vérnyomással vagy anélkül jelentkező, tisztázatlan oedema, a kezelőorvosnak ismét vizsgálnia kell a szérum albuminszintet. A szérum albuminszint gyors csökkenése a CLS jele lehet. Ha az egyéb okok kizárása után a CLS diagnózisa megerősítést nyert, a kezelőorvosnak fel kell függesztenie a trabektedin alkalmazását és a CLS szokásos irányelveknek megfelelő kezelését kell megkezdeni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

További figyelmeztetések

Nem szabad a Yondelist a CYP3A4 enzim hatékony gátlóival együtt alkalmazni (lásd 4.5 pont). Ha ez nem kerülhető el, gondosan monitorozni kell a megjelenő toxicitásokat és meg kell fontolni a trabektedin dózis csökkentését.

Óvatosan kell eljárni abban az esetben, amikor a trabektedinnel egyidejűleg májkárosodást okozó gyógyszereket alkalmaznak, mert a májtoxicitás kialakulásának rizikója emelkedhet.

A trabektedin és a fenitoin együttes alkalmazása csökkentheti a fenitoin felszívódását, amely az epilepsziás görcsrohamok súlyosbodásához vezethet. Nem ajánlott a trabektedin kombinációja fenitoinnal vagy élő, legyengített vakcinákkal; így a sárgaláz vakcinával történő kombináció különösen ellenjavallott (lásd 4.3 pont).

A trabektedin 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 „kálium-mentes”.

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más hatóanyagok hatásai a trabektedinre

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Mivel a trabektedin főként a CYP3A4 enzim révén metabolizálódik, azoknál a betegeknél, akiknél olyan gyógyszerekkel kerül együttes alkalmazásra, melyek gátolják ezt az izoenzimet, a trabektedin plazmakoncentrációja emelkedhet. Hasonlóképpen, a CYP3A4 erős induktorainak egyidejű alkalmazása növelheti a trabektedin metabolikus clearancét. Két 1.fázisú *in vivo* gyógyszerkölsönhatás vizsgálat megerősítette a trabektedin emelkedő, illetve csökkenő expozícióját ketokonazollal, illetve rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetén.

Ketokonazzal történő együttes alkalmazás esetén a trabektedin plazma-expozíciója 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-inhibitorokat is szednek (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 plazma-expozíció csökkenését eredményezte, mintegy 22%-os C_{max} - és 31%-os AUC-érték csökkenéssel. Ezért a trabektedint erős CYP3A4 induktorokkal (pl. rifampicin, fenobarbitál, Közöséges orbáncfű) történő egyidejű alkalmazását, lehetőség szerint kerülni kell (lásd 4.4 pont).

Az alkoholfogyasztást kerülni kell a kezelés időtartama alatt a gyógyszerkészítmény májra kifejtett toxikus 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 idegrendszer (CNS) toxicitás, nem igazolt. Ilyen esetekben elővigyázatosan kell eljárni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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 közben 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 állatokban 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 hímivasejtek konzerválásával kapcsolatban, mivel fennáll az irreverzibilis infertilitás lehetősége a trabektedin terápia kapcsán.

Meg kell fontolni a genetikai tanácsadást abban az esetben, ha terhesség következik be a kezelés alatt. 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 hatásait nem vizsgálták. Azonban beszámoltak fáradtságról és/vagy erőtlenségről 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 Yondelisszel 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 mellékhatások a neutropenia, hányinger, hányás, az GOT/GTP értékek emelkedése, anaemia, fáradtság, thrombocytopenia, anorexia és diarrhoea voltak.

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

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Yondelis 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 Yondelis kezelési rend szerint kezelt, lágyrész sarcomában vagy petefészekrákban szenvedő betegeknél jelentettek. Mind a mellékhatásokat, mind pedig a laboratóriumi értékeket felhasználták az előfordulási gyakoriságok megállapításánál.

A mellékhatások felsorolása szervrendszerek szerinti csoportosítás 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 ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

Szervrendszerek szerinti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Neutropeniával járó fertőzés	Sepsis	Szeptikus sokk	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia Leukopenia	Lázás neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Kiszáradás Hypokalaemia		

Szervrendszerek szerinti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Pszichiátriai kórképek		Álmatlanság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés Ízérszavar Perifériás szenzoros neuropathia Ájulás*		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitációk* Bal kamra működési zavara*		
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia Kipirulás	Kapilláris szivárgás szindróma	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nehézlégzés Köhögés	Tüdőembólia*	Tüdődéma	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom Hányinger Hányás Székrekedés Hasmenés Stomatitis	Emésztési zavar		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Alanin aminotranszferáz enzimaktivitás emelkedés Aszpartát aminotranszferáz enzimaktivitás emelkedés Alkalikus foszfatáz enzimaktivitás emelkedés a vérben Hyperbilirubinaemia	Gamma-glutamiltranszferáz enzimaktivitás emelkedés		Májelégtelesség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma*	Kiütés Hajhullás Bőr hyperpigmentatio*		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás Kreatin foszfokináz aktivitás emelkedés a vérben	Arthralgia Izomfájdalom	Rabdomiolízis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság Láz Oedema Nyálkahártya-gyulladás*	Az injekció alkalmazása helyén fellépő reakció	Extravazáció Lágyrész necrosis	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Kreatininszint-emelkedés a vérben Albuminszint- csökkenés a vérben	Csökkent testsúly		

* Kizárólag petefészekrákos betegeknél jelentkező gyógyszer mellékhatás, beleértve az ET743-OVA-301, randomizált, III. fázisú vizsgálat adatait, amelyben 672 beteg vett részt, akik vagy trabectedint (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 trabectedint (1,1 mg/m²) kaptak 3 hetente, vagy csak PLD-t (50 mg/m²) 4 hetente.

Az ET743-OVA-301 Yondelis+PLD karon a nem fehér (főként ázsiai) betegeknek a fehér 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 haematológiai toxicitással összefüggő klinikai szövődmények, mint a súlyos fertőzések vagy vérzés, illetve a halálhoz vagy a kezelés abbahagyásához vezető klinikai szövődmények gyakorisága a két alpopulációban hasonló volt.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Leggyakoribb mellékhatások

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Neutropenia:

Neutropenia a leggyakoribb haematológiai toxicitás. 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 elmúlt. A monoterápiás kezelési renddel kezelt betegek ciklusonkénti elemzése 3 és 4. fokozatú neutropeniát mutatott a ciklusok sorrendben körülbelül 19%-ában, illetve 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. Ezeknek a betegeknek a ciklusonkénti elemzése 3 és 4. fokozatú thrombocytopeniát mutatott a ciklusok körülbelül 3 illetve > 1%-ában.

Anaemia:

Anaemia a monoterápiás illetve kombinációs terápiás kezelési rend szerint kezelt betegek 93%-ánál, illetve 94%-ánál fordult elő. A kezelés megkezdésekor a betegek 46% illetve 35%-a volt anaemias. 3 és 4. fokozatú anaemia a betegek 10, illetve 3%-ánál fordult elő. A monoterápiás kezelési renddel kezelt betegek ciklusonkénti elemzése 3 és 4. fokozatú anaemiát mutatott a ciklusok körülbelül 3% illetve 1%-ában.

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

GOT/GTP enzimaktivitás emelkedése:

A medián T_{max} 5 nap volt mind a GOT, mind a GTP esetében. A monoterápiás kezelési rend szerint kezelt betegek ciklusonkénti elemzése 3. fokozatú GOT és GTP-szint emelkedést mutatott a ciklusok 12% illetve 20%-a esetén. 4. fokozatú GOT- és GTP-szint emelkedés a ciklusok 1, illetve 2%-ában történt. A legtöbb esetben a transzaminázszint emelkedés 1. fokozatúra vagy a kiindulási szintekre tért vissza 15 napon belül, és a regenerálódás a ciklusok kevesebb, mint 2%-ában tartott 25 napon túl. A GTP és GOT szintek emelkedése nem volt kumulatív, de az idő előrehaladtával mérsékeltbb emelkedést mutatott.

Hyperbilirubinemia:

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

A (Hy-szabályt 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, előfordulási gyakorisága 1% alatt volt. Mindkét kezelési rendben májkárosodással összefüggő mortalitás a betegek kevesebb, mint 1%-ánál történt.

További mellékhatások

Májelégtelenség: Mind klinikai vizsgálatok során, mind a készítmény forgalmazásának megkezdése után ritka esetekben májelégtelenség kialakulását (köztük halálos kimenetelűeket is) jelentették olyan betegeknél, akiket trabektedinnel kezeltek és súlyos alapteregségben szenvedtek. A trabektedin ezekben az esetekben megfigyelt, fokozott toxicitásához feltehetően hozzájáruló kockázati tényezőkként azonosították a javasolt irányelvektől eltérő adagolást és a potenciális CYP3A4 interakciót, mely vagy több versengő CYP3A4 szubsztrát vagy inhibitor jelenléte, vagy a dexametazon profilaxis hiánya miatt jelentkezett.

Kapilláris szivárgás szindróma (CLS): A trabektedinnel kapcsolatban kapilláris szivárgás szindróma (CLS) esetekről (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 toxicitások várhatóak. A trabektedinnek jelenleg nincsen specifikus ellenszere. Túladagolás esetén a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani és szükség esetén tüneti, támogató 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 fehérjéket, és a DNS javító mechanizmusokat, ami a sejtciklus zavarát eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A trabektedinről kimutatták, hogy *in vitro* és *in vivo* antiproliferatív hatása van egy sor emberi tumorsejt csoportban és kísérleti tumorokban, mint a sarcoma, mell, nem-kissejtes tüdő, ovárium és melanoma.

Elektrokardiogram (EKG) vizsgálatok

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A trabektedin hatásosságát és biztonságosságát lágyrész sarcomában randomizált klinikai vizsgálatokban határozták meg, melyet olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus lipo- vagy leiomyosarcomában szenvedő betegek bevonásával végeztek, akiknek a betegsége rosszabbodott vagy visszaesett a legalább antraciklinekkel 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, három héten keresztül négy hetes ciklusként (3-h qwk). A protokollban meghatározott végső időpontban a progresszió analízise (TTP) 26,6%-os csökkenést mutatott ki a progresszió relatív rizikójában a 24-h q3wk csoportban kezelt betegek esetében [relatív házárd (HR) = 0,734, a konfidencia intervallum (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 m) 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 volt életben (CI: 52,0-68,5%).

További hatásosságra vonatkozó adatok elérhetők 3 egykarú, II. fázisú vizsgálatból, melyekben hasonló populációkat hasonló adagolási rendben kezelték. Ezek a vizsgálatok összesen 100, lipo- és leiomyosarcomában szenvedő beteget és 83, más sarcoma típusokban szenvedő betegek adatait értékelte.

Az STS-ben szenvedő betegek részére kiterjesztett vizsgálat (ET743-SAR-3002 vizsgálat) eredményei azt mutatják, hogy a teljes túlélés (OS) szempontjából vizsgált 903 beteg medián túlélési ideje 11,9 hónap volt (95%-os CI: 11,2; 13,8). A tumor hisztológiai típusai 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 az ET743-SAR-3007 nevű, trabektedint és dakarbazint összehasonlító randomizált, aktív kontrollos III. fázisú vizsgálatból, melyet olyan nem műthető vagy metasztatikus lipo- vagy leiomyosarcomában szenvedő betegek bevonásával végeztek, akik megelőzőleg legalább egy antraciklin és ifoszfamid kezelésben és egy további citotoxikus kemoterápiás kezelésben részesültek. A trabektedin-karba bevont 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 volt (17-81 év), 30%-uk férfi, 77%-uk kaukázusi, 12%-uk afroamerikai, és 4%-uk ázsiai rasszú volt. A kezelési ciklusok számának mediánja a trabektedin karban 4, míg a dakarbazinos karban 2 volt. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a teljes túlélés volt, mely 381 halálesetet (az összes randomizált beteg 66%-a) foglalt magában: a trabektedin csoportban 258-at (67,2%), és 123 esetet (63,7%) a dakarbazin csoportban (HR= 0,972 [CI: 0,748-1,150; p=0,4920]). A záróértékelés az átlagosan 21,2 hónapos utánkövetés alatt nem mutatott ki szignifikáns különbséget a medián túlélésben, amely a trabektedin karban 13,7 hó (95%-os CI: 12,2-16,0), a dakarbazin karban 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 hazárd/Esélyhánydos	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 japán, transzlokációval járó sarcomában szenvedő betegek körében végzett randomizált, nyílt, multicentrikus, II. fázisú vizsgálatból [JapicCTI-121850] származnak. A betegek körében a leggyakoribb volt a myxoid kereksejtes liposarcoma (n = 24), a szinoviális sarcoma (n = 18), a mesenchymalis chondrosarcoma (n = 6), valamint az extraszkeletális Ewing-sarcoma/PNET, az alveolaris lágyrész sarcoma, az alevolaris rhabdomyosarcoma és a világossejtes sarcoma (n = 5, mindegyik esetben). A vizsgálat során a második vonalbeli vagy későbbi kezelésként alkalmazott trabektedin és a legjobb szupportív kezelés hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze előrehaladott, transzlokációval járó sarcomában szenvedő olyan betegeknek, akik nem reagáltak a standard kemoterápiás sémára vagy azt nem tolerálták. A betegek a japán betegeknek javasolt trabektedin adagot, 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 adatai alapján végezték a végső elemzést. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (PFS) volt, amely alapján a trabektedin statisztikailag szignifikánsan jobbnak bizonyult a legjobb szupportív kezelésnél [HR = 0,07; 95%-os CI: 0,03–0,16; p<0,0001]. A trabektedin csoportban a progressziómentes túlélés median 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 a RECIST és a Choi kritériumok alapján elemzett objektív válaszok voltak. A RECIST kritériumok alapján a teljes válaszarány a trabektedinnel kezelt betegeknek 3 (8,1%; 95%-os CI: 1,7–21,9%), a szupportív kezelésben részesülő betegeknek pedig 0 (0%, 95%-os CI: 0,0–9,7%) volt, míg a klinikai haszon aránya (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 a teljes válaszarány 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 klinikai haszon aránya (CBR) 7 (18,9%, 95%-os CI: 8,0–35,2%) illetve 0 (0%, 95%-os CI: 0,0–9,7%), volt.

A Yondelis/PLD kombináció hatékonysága recidív petefészekrákban az ET743-OVA-301 nevű, randomizált, III. fázisú 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 progressziómentes túlélés („progression free survival”, PFS) elsődleges elemzését 645, mérhető betegséggel prezentáló betegben végezték, és független radiológiai vizsgálattal értékelték. A kombinációval végzett kezelés a betegség progressziójának 21%-os kockázatsökkenését eredményezte a PLD monoterápiához képest (HR = 0,79, CI: 0,65-0,96, p = 0,0190). A progressziómentes túlélés másodlagos elemzéseit valamint a

válaszadási arány szintén a kombinációs karnak kedveztek. A fő hatásossági elemzések eredményei az alábbi táblázatban vannak összefoglalva:

Hatásossági elemzések at ET743-OVA-301 vizsgálatból

	Yondelis+PLD	PLD	Relatív hazard/Esélyhánydos	p-érték
Progressziómentes túlélés				
Független radiológiai vizsgálat, mérhető betegség *	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 vizsgálat, valamennyi randomizált	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	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 platina-érzékeny 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 vizsgálat, valamennyi randomizált	n = 337	n = 335		
Teljes válaszarány (overall response rate, 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 Lograng teszt

^b Fisher-féle teszt

A független onkológiai vizsgálat alapján azok a betegek, akiknek platinamentes túlélése (PFI) 6 hónapnál rövidebb volt (35% a Yondelis+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). Azok a betegek, akiknek platinamentes túlélése legalább 6 hónap (PFI ≥ 6 hónap) volt (65% a Yondelis+PLD karon és 63% a PLD karon), a medián PFS 9,7 hónap volt a Yondelis+PLD karon és 7,2 hónap a PLD monoterápiás karon (HR = 0,66, CI: 0,52-0,85).

A végső elemzés szerint a Yondelis+PLD kombinációnak a PLD monoterápiával szemben a teljes túlélésre gyakorolt hatása hangsúlyosabb volt a legalább 6 hónapos platinamentes túléléssel (PFI ≥ 6 hónap) rendelkező betegeknél (platina-érzékeny populáció: 27,0 vs. 24,1 hónap, HR = 0,83, CI: 0,67-1,04), a 6 hónapnál kisebb platinamentes túléléssel (PFI < 6 hónap) rendelkező betegekhöz viszonyítva (platina-rezisztens populáció: 14,2 vs. 12,4 hónap, HR = 0,92, CI: 0,70-1,21).

A Yondelis+PLD kombináció teljes túlélésben mutatott előnye nem a későbbi terápiáknak köszönhető, amelyek a két kezelési kar között megfelelő egyensúlyban voltak.

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

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

A recidív petefészekrákban alkalmazott Yondelis+PLD kombinációt az ET743-OVC-3006 nevű, III. fázisú vizsgálatban is értékelték, amelyben sikertelen második platina-alapú kezelési rezsimen átesett, petefészekrákos nőket randomizáltak 3 hetente alkalmazott Yondelis (1,1 mg/m²) és PLD (30 mg/m²) vagy 4 hetente alkalmazott PLD (50 mg/m²) kezelésre. A vizsgálati résztvevőkre vonatkozó feltétel volt, hogy az első platina-alapú kezelési rezsim után platina-érzékenyek legyenek (PFI ≥6 hónap), a második vonalbeli platina-alapú kemoterápiára pedig teljes vagy részleges választ adjanak (PFI megkötések nélkül), ami azt jelenti, hogy ezek a betegek vagy platina-érzékenyek (PFI ≥ 6 hónap) vagy platina-rezisztensek (PFI <6 hónap) lehetnek a második platina-alapú kezelési rezsim után. Egy utólagos elemzés szerint a bevont betegek 42%-a volt platina-rezisztens (PFI <6 hónap) az utolsó platina-alapú kezelési rezsim után.

Az ET743-OVC-3006 vizsgálat elsődleges végpontja az OS volt, a másodlagos végpontok pedig a PFS és az ORR. A vizsgálat méretét úgy állapították meg, hogy körülbelül 670 beteg kerüljön bevonásra, hogy 514 halálesetet figyeljenek meg 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 események 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 Yondelis+PLD kombináció tekintetében kedvezőtlen kiegyensúlyozatlanságot mutatott. A vizsgálat idő előtti befejezésekor a betegek 9%-a (52/572 kezelt betegből) hagyta abba a kezelést, 45% (260/576 randomizált betegből) hagyta abba az utánkövetést, és 54%-ot (310/576 randomizált betegből) cenzoráltak az OS értékelésénél, ami kizárja a PFS és az OS végpontok megbízható becslését.

A Yondelis+PLD és a platina-alapú kezelés összehasonlítására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat platina-érzékeny betegek esetén.

Gyermekek és serdülők

A SAR-2005 I. és II. fázisú klinikai vizsgálatba 50, rhabdomyosarcomában, Ewing sarcomában vagy a lágyrészeket érintő, nem rhabdomyosarcomában (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 kiértékelhető. Egy esetben volt megfigyelhető központilag megerősített részleges remisszió: teljes RR: 2,5% 95%-os CI (0,1%-13,2%). A részleges remissziót 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).

Nem várt 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 a 1,8 mg/m² dóziséig. A trabektedin farmakokinetikai profilja többrekeszes modellrendszerrel leírható.

Intravénás adagolást követően a trabektedin nagy látszólagos megoszlási térfogatot mutat, ami megfelel az erős szöveti és plazma fehérje kötődési tulajdonságának (a trabektedin 94-98%-a a

plazmában fehérjéhez kötődött). A trabektedin egyensúlyi megoszlási térfogata emberben 5000 l fölött van.

Biotranszformáció

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

Elimináció

A nem metabolizált trabektedin renális eliminációja kismértékű (kevesebb mint 1%). A terminális felezési idő hosszú (a terminális eliminációs fázis populációban mért értéke: 180 óra). Tumoros megbetegedésben szenvedő betegeknek adott egyszeri adag, radioaktívan jelzett trabektedint követően a mért, átlagos (SD) székletben detektált radioaktivitás az összes 58%-a (17%), az átlagos (SD) vizeletben detektált radioaktivitás az összes 5,8%-a (1,73%) volt. A trabektedin teljes vér clearance-e körülbelül 35 l/h, ami a trabektedin populációban mért értékekének (30,9 l/h) valamint a vér/plazma arányának (0,89) alapján becsülhető. Ez az érték körülbelül fele az emberi májon átáramló vérmennyiségnek. Ezért a trabektedin extrakciós aránya közepesnek tekinthető. A trabektedin plazma clearance értékek betegek közötti becslött variabilitása 49%, az egyes betegeknél pedig 28% volt a populáción belül.

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

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a trabektedin plazma clearance-e nem függ az életkortól (19 — 83 év), nemtől, teljes testtömegetől (tartomány: 36-148 kg) vagy testfelülettől (tartomány: 0,9-2,8 m²). Egy populációs 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 adagnál mérhető szinttel azonos.

Vesekárosodás

A klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél a kreatinin-clearance útján mért vesefunkció ($\geq 30,3$ ml/min) nincs releváns befolyással a trabektedin farmakokinetikára. Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb, mint 30,3 ml/min. ¹⁴C-gyel jelzett trabektedin egyszeri dózist követően a vizeletben mért alacsony radioaktivitási érték az összradioaktivitáshoz viszonyítva (< 9% az összes vizsgált beteg esetében) azt mutatja, hogy a vesekárosodás nem befolyásolja a trabektedin illetve metabolitjainak az eliminációját.

Májkárosodás

A májkárosodásnak a trabektedin farmakokinetikájára gyakorolt hatását 15, olyan daganatos betegnél értékelték, akik a trabektedint 0,58-1,3 mg/m² közötti dózisban, 3 órás infúzió formájában kapták. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő 6 betegnél a mértani középértéken normalizált dózisu trabektedin-expozíció (AUC) 97%-kal (90%-os CI: 20%, 222%) emelkedett (a szérumbilirubinszint a normálérték felső határának 1,5-szereséről a normálérték felső határának 3-szorosára emelkedett, és az aminotranszferáz-szint (GOT vagy GTP) emelkedés a normálérték felső határának több mint 8-szorosára) 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 és érrendszerre, a légzőrendszerre és a központi idegrendszerre a terápiás klinikai tartomány alatti expozíciók esetén, a görbe alatti terület (AUC) alapján.

A trabektedinnek a cardiovascularis és a légzőrendszerre gyakorolt hatását *in vivo* vizsgálták (anesztetizált *Cynomolgus* majmokon). 1 órás infúziós adagolást választottak a megfigyelt klinikai tartományokhoz hasonló maximális plazma szintek (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, $1500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ dózist infúzióban kaptak (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 toxicitáseit mutató hatások a myelosuppressio és hepatotoxicitás voltak. Megfigyeltek haematopoietikus toxicitást (súlyos leukopenia, anaemia, valamint nyirok és csontvelő depléción), valamint májfunkciós paraméterek emelkedését, májsejt degenerációt, az intestinalis epithelium nekrozisát, valamint az injekció helyén fellépő súlyos reakciókat is. Majmokon végzett többciklusos toxicitási vizsgálatokban renalis 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 renalis 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 az ivarmirigyekben az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban. A vegyület természetét figyelembe véve (citotoxikus és mutagén) valószínű, hogy hatással van a reprodukciós kapacitásra.

A trabektedin placentán való átjutását és magzati expozíciót figyeltek meg egy vizsgálatban, amelyben vemhes patkányok kaptak egyszeri $0,061$ mg/kg iv. ^{14}C -trabektedin 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

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

60 hónap.

Feloldást követően

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

Mikrobiológiai szempontokat figyelembe véve, az elkészített oldatot azonnal hígítani és használni kell. Ha nem hígítják és használják azonnal, akkor az elkészített készítmény 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.

Hígítást követően

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

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

Yondelis 0,25 mg

A Yondelis alumínium garanciazárral és butil gumidugóval lezárt, színtelen I. típusú injekciós üvegben kerül forgalomba. Injekciós üvegenként 0,25 mg trabektedint tartalmaz.

Dobozonként egy injekciós üveget tartalmaz.

Yondelis 1 mg

A Yondelis alumínium garanciazárral és butil gumidugóval lezárt, színtelen I. típusú injekciós üvegben kerül forgalomba. Injekciós üvegenként 1 mg trabektedint tartalmaz.

Dobozonként egy injekciós üveget tartalmaz.

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

Előkészítés intravénás infúzióhoz

A Yondelist az intravénás infúziós 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 Yondelis beadása előtt az intravénás szerelékét alaposan át kell mosni 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzióval. Ha az 50 mg/ml (5%) infúzióhoz való glükóz oldaton 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

Yondelis 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 vizet kell az injekciós üvegbe injektálni. Az injekciós üveget addig kell rázni, ameddig a tartalma teljesen feloldódik. Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás folyadék, amelyben gyakorlatilag nincsenek látható részecskék.

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

Yondelis 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 vizet kell az injekciós üvegbe injektálni. Az injekciós üveget addig kell rázni, ameddig a tartalma teljesen feloldódik. Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás folyadék, amelyben gyakorlatilag nincsenek 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 oldatot vagy oldatos infúzióhoz való 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükóz oldatot kell használni. A szükséges térfogatot az alábbiak alapján kell számolni:

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

BSA = testfelület (Body Surface Area)

Amennyiben az alkalmazás centrális vénás kanülön keresztül történik, a megfelelő mennyiségű elkészített oldatot ki kell szívni az injekciós üvegből, és hozzá kell adni a ≥ 50 ml hígítóanyagot (oldatos infúzióhoz való 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldat vagy oldatos infúzióhoz való 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükóz oldat) tartalmazó infúziós zsákhhoz, 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 hígítóanyagot (oldatos infúzióhoz való 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldat vagy oldatos infúzióhoz való 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükóz oldat) tartalmazó infúziós zsákhhoz kell hozzáadni.

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

A készítmény kezelésére és a megsemmisítésre vonatkozó utasítások

A Yondelis egy citotoxikus, rákellenes gyógyszerkészítmény, és hasonlóan más, potenciálisan mérgező anyagokhoz, óvatosan kell kezelni. A citotoxikus gyógyszerkészítmények szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat kell követni. A személyzetet meg kell tanítani a gyógyszerkészítmény feloldásához és hígításához megfelelő eljárásokra, és a feloldás és hígítás alatt védőeszközöket (álarcot, védőszemüveget és kesztyűt) kell viselniük. Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerrel.

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

Nem ismeretesek inkompatibilitások a Yondelis és I-es típusú üveg palackok, polivinilklorid (PVC) vagy polietilén (PE) zsákok és csövek, poliizoprén tartályok, valamint titánból készült beültethető vaszkuláris port rendszerek között.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. szeptember 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. augusztus 03.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **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. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) 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;
- új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz – 0,25 mg injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yondelis 0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trabektedin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,25 mg trabektedin injekciós üvegenként.
1 ml elkészített oldat 0,05 mg trabektedint tartalmaz.

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
0,25 mg trabektedin injekciós üvegben

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

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

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY 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

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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 gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/417/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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)

Yondelis 0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trabektedin
Iv. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,25 mg trabektedin

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz – 1 mg injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yondelis 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trabektedin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg trabektedin injekciós üvegenként.
1 ml elkészített oldat 0,05 mg trabektedint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 mg trabektedin injekciós üvegben

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

Feloldást és további hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY 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

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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 gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/417/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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)

Yondelis 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trabektedin
Iv. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 mg trabektedin

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Yondelis 0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Yondelis 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz trabektedin

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 Yondelis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Yondelis alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Yondelist?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Yondelist tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Yondelis hatóanyaga a trabektedin. A Yondelis tumoros megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszer, mely a daganatsejtek szaporodásának gátlása útján fejt ki hatását.

A Yondelist a lágyrész sarcomában szenvedő betegek kezelésére alkalmazzák azokban az esetekben, amikor az előzetesen használt gyógyszerek hatástalannak bizonyultak vagy a beteg számára nem voltak megfelelőek. A lágyrész sarcoma olyan rosszindulatú, daganatos betegség, amely valahol a lágyszövetekben kezdődik, például az izmokban, a zsírszövetben vagy egyéb szövetekben, (mint a porc szövet vagy az érrendszer).

A Yondelis pegilált liposzómás doxorubicinnel (PLD: egy másik rákellenes gyógyszer) kombinálva olyan petefészekrákban szenvedő betegek kezelésére alkalmazható, akiknek a betegsége legalább egy korábbi kezelést követően kiújult, és akik nem rezisztensek a platinavegyületet tartalmazó rák elleni gyógyszerekkel szemben.

2. Tudnivalók a Yondelis alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Yondelist

- ha allergiás a trabektedinre 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 Yondelis alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Yondelis vagy a Yondelis és PLD kombinációja nem alkalmazható, ha Ön súlyos máj-, vese- vagy szívkárosodásban szenved. A Yondelis kezelés megkezdése előtt kérjük, tájékoztassa orvosát, ha tudja vagy úgy gondolja, hogy az alábbiak bármelyike fennáll Önnél:

- Máj- vagy veseproblémák.
- Szívproblémák vagy a kórtörténetében szereplő szívproblémák.
- A normálérték alsó határa (LLN) alatti balkamrai ejekciós frakció.
- Korábban nagy adagban kapott antraciklin kezelést.

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

- Ha belázasodik, ugyanis a Yondelis a vért vagy a májat érintő mellékhatásokat okozhat.
- Ha továbbra is émelyeg, 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 gyengeséget tapasztal, ez az Ön izmainak károsodásával járó betegség jele lehet (orvosilag ezt rhabdmiolízis néven említik: lásd 4. pont).
- Ha azt észleli, hogy a beadás közben a Yondelis infúzió kiszivárog a vénájából. A kiszivárgás a beadás helyét körülvevő szövetek sejtjeinek károsodásához és pusztulásához vezethet (szövetelhalás, lásd még 4. pont), amely sebészeti beavatkozást tehet szükségessé.
- Ha allergiás (túlérzékenységi) reakciói jelentkeznek. Ebben az esetben az alábbi tünetek közül egy vagy több kialakulását tapasztalhatja: láz, nehézlégzés, a bőr kivörösödése vagy kiütések megjelenése, hányinger vagy hányás; lásd a 4. pontot.
- Ha szédélgéssel, szédüléssel vagy szomjúsággal társuló, tisztázatlan eredetű részleges vagy a szervezet egészére terjedő vizenyőt (oedema) tapasztal. Ez egy olyan állapot jele lehet (kapilláris szivárgás szindróma), amit a szövetekben történő túlzott folyadékfelhalmozódás okozhat. Ilyen esetben sürgős orvosi kivizsgálásra van szükség.

Gyermekek és serdülők

A Yondelis nem alkalmazható sarcomában szenvedő 18 évesnél fiatalabb serdülők és gyermekek kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Yondelis

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

Nem alkalmazhatja a Yondelist, ha sárgaláz elleni oltást fog kapni, továbbá akkor sem ajánlott a Yondelis alkalmazása, ha élő vírust tartalmazó védőoltás adását tervezik. A fenitoin hatóanyagú (epilepszia kezelésére használt) gyógyszerek hatása csökkenhet, ha a Yondelisszel együtt adják és ezért ez a kombináció nem ajánlott.

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

- csökkenhet: például rifampicin-tartalmú gyógyszerek alkalmazásakor (bakteriális fertőzések esetén); fenobarbitál kezelés során (mely az epilepszia kezelésére szolgál) vagy a Közöséges

orbáncfű alkalmazásakor (*Hypericum perforatum*, ami a depresszió kezelésére használt gyógynövény); vagy

- növekedhet: például ketokonazol- vagy flukonazol-tartalmú gyógyszerek alkalmazásakor (gombás fertőzések kezelésére), ritonavir kezelés során (humán immundeficiencia vírus [HIV] fertőzésre), klaritromicin kezelés során (baktériális fertőzésekre), aprepitant (a hányinger és hányás megelőzésére) ciklosporin alkalmazásakor (a szervezet védekező rendszerének gátlására) vagy verapamil terápiában (magas vérnyomás és különböző szívbetegségek gyógyszere).

Ezért ezen gyógyszerek Yondelis -szel történő együttes alkalmazása lehetőség szerint kerülendő.

Szigorú orvosi felügyeletre lehet szüksége, ha a Yondelisszel vagy a Yondelis és PLD kombinációjával egyidejűleg olyan gyógyszert írtak fel Önnek, amely károsíthatja a májat vagy az izmokat (az említett rhabdmiolízis kapcsán), ugyanis ilyenkor emelkedhet a máj- és izomkárosodás kockázata. Ilyenek például a „sztatin”-tartalmú gyógyszerek, melyek izomkárosodást okozhatnak. (A sztatinokat a koleszterinszint csökkentésére és a szív- és érrendszeri betegség megelőzésére használják).

A Yondelis egyidejű alkalmazása alkohollal

Óvakodni kell az alkoholfogyasztástól a Yondelisszel történő kezelés időtartama alatt, mivel ez károsíthatja a májat.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

A Yondelis terhesség idején nem alkalmazható. Ha Ön terhes, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése 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 Yondelis genetikai károsodást okozhat.

Szoptatás

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

Termékenység

Nemzőképes férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a 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 trabektedin terápia 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 Yondelis kezelés időtartama alatt fáradtnak és erőtlennek érezheti magát. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, ha az említett mellékhatások bármelyikét észleli.

A Yondelis káliumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Yondelist?

A Yondelist a kemoterápia alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett adhatják Önnek. Csak képezett onkológusok és a citotoxikus gyógyszerek alkalmazására szakosodott egészségügyi szakemberek alkalmazhatják.

Lágyrész sarcoma kezelésére a szokásos dózis 1,5 mg testfelület négyzetméterenként. A kezelés időtartama alatt orvosa gondosan ellenőrizni fogja Önt és meg fogja határozni az Ön számára leginkább megfelelő dózist. A japán betegek számára ajánlott adag alacsonyabb a többi rassz esetén szokásosan alkalmazott adagnál, 1,2 mg/testfelület m².

Petefészekrák kezelésére a szokásos dózis 1,1 mg testfelület négyzetméterenként, amelyet a PLD (30 mg testfelület négyzetméterenként) beadása után adnak be.

Mielőtt beadnák Önnek a Yondelist, feloldják és felhígítják, hogy vénás infúzióként beadható legyen. Minden egyes alkalommal, amikor Yondelist kap lágyrész sarcoma kezelésére, körülbelül 24 órába fog telni, amíg az összes oldat a véráramba jut. Petefészekrák kezelésénél ez 3 óra lesz.

A beadás helyén jelentkező irritáció megelőzésére ajánlott a Yondelist központi vénás katéteren keresztül alkalmazni.

A Yondelisszel történő kezelés előtt és szükség esetén a kezelés közben is gyógyszereket fog kapni májának 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 Yondelis dózist kaphassa.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

A Yondelis kezelés által okozott súlyos mellékhatások:

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

- Bilirubin vérszintjének emelkedése. A bilirubin az a sárga festékanyag, ami sárgaságot okozhat (besárgulhat a bőre, a nyálkahártyák és a szemei).

Orvosa rendszeres laboratóriumi vizsgálatokat fog elrendelni, hogy vérképének bármilyen eltérését azonnal észrevegye.

Gyakori (10 -ből kevesebb mint 1 beteget érinthet):

- Fertőzések alakulhatnak 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 eredményezve. Testszerte általános vizenyő alakulhat ki vagy korlátozódhat ez csupán a végtagjaira. Fonákérzést („hangyamászás” szerű érzés a bőrén vagy a bőre alatt) tapasztalhat.
- Az injekció helyén reakció jelentkezhet. Az adagolás közben a Yondelis infúzió kiszivároghat a vénájából, 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 Yondelis-t PLD-vel kombinációban alkalmazzák, ájulás jelentkezhet. Ezenkívül, úgy érezheti, hogy a szíve túlságosan erősen vagy túl gyorsan ver a mellkasában (palpitációk), a szívében lévő kamrák, amelyek a vér pumpálását végző legnagyobb üregek, gyengévé válhatnak (bal kamra működési zavara), valamint kialakulhat a tüdőverőér hirtelen elzáródása (tüdőembólia).

Nem gyakori: 100 -ból kevesebb mint 1 beteget érinthet

- Súlyos izomfájdalom (mialgia), izommerevség és izomgyengeség. A vizelet színe sötétebbé válhat. Ezen tünetek bármelyike jelezheti az izomkárosodás (rabdomiolízis) kialakulását.
- Kezelőorvosa vérvizsgálatokat rendelhet el bizonyos esetekben, az izomkárosodás (rabdomiolízis) megelőzésére. Nagyon súlyos esetekben a rabdomiolízis 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 eredmények (a vérlemezkeszám csökkenése), szélsőségesen alacsony vérnyomás. Amennyiben a fentiek közül bármelyik mellékhatást észleli, **azonnal forduljon orvoshoz.**
- Kóros mennyiségű folyadék halmozódhat fel a tüdőben, ami vizenyőt okoz (tüdőödéma).
- Szédélgéssel, szédüléssel vagy szomjúságérzettel társuló, tisztázatlan eredetű részleges vagy általános duzzanatokat (ödéma), ami a kapilláris szivárgás szindrómajele lehet, amit a szövetekben történő túlzott folyadékfelhalmozódás okozhat. Amennyiben a fentiek közül bármelyik mellékhatást észleli, **azonnal forduljon orvoshoz.**
- A Yondelis 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.**

Az injekció helye körül a szövetek károsodását és elhalását eredményezheti (szöveti nekrozis), ami sebészeti beavatkozást tehet szükségessé.

Lehet, hogy az extravazáció néhány tünete nem látható a kialakulását követő néhány órán belül. Az érintett helyen a bőr felhólyagosodhat, hámlás jelentkezhet, vagy a bőr elsötétedhet. 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 -ből kevesebb mint 1 beteget érinthet

- A bőr és a szemgolyó besárgulása (sárgaság), a has jobb felső részében jelentkező fájdalom, hányinger, hányás, általános rosszullét, koncentrációs nehézség, tájékozódási zavar, zavartság, álmoság. Ezek a jelek a máj nem normális 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 (ödémát)
 - véraláfutások
 - orrvérzés
 - fokozott érzékenység a fertőzésekkel szemben. A fertőzés magasabb testhőmérséklettel (lázal) járhat.

Ha bármelyik mellékhatást észleli, azonnal értesítse orvosát.

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

Gyakori (10 -ből kevesebb mint 1 beteget érinthet):

- Folyadékvesztés, fogyás, emésztési zavarok vagy ízérzékelés változása.
- Hajhullás (alopécia).
- Szédülés, alacsony vérnyomás és bőrpír vagy bőrkiütés.
- A petefészekrák kezelésére Yondelis-t plusz PLD-t kapó betegeknél a bőr sötétebbé válhat.
- Ízületi fájdalom.

- Alvási problémák.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban 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 Yondelist 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 felhasználási stabilitására vonatkozó információ az orvosoknak és egészségügyi dolgozóknak szóló részben található.

Ne használja 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 Yondelis?

- A készítmény hatóanyaga a trabektedin.
Yondelis 0,25 mg: Injekciós üvegenként 0,25 mg trabektedin port tartalmaz.
Yondelis 1 mg: Injekciós üvegenként 1 mg trabektedin port tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, kálium-dihidrogén-foszfát, foszforsav (a pH beállítására), és kálium-hidroxid (a pH beállítására).

Milyen a Yondelis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Yondelis oldatos infúzióhoz szükséges koncentrátumhoz való por. A por színe fehér vagy törtfehér és injekciós üvegben szerelik ki.

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

Fax: +34 91 846 60 01

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://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.

Önnek ismernie kell a Yondelis vagy a Yondelis és PLD kombinációjának feloldásához és hígításához szükséges előírt útmutatásokat, és a feloldás és hígítás közben védőeszközöket (álarcot, védőszemüveget és kesztyűt) kell viselnie. Bőrrel, szemekkel vagy nyálkahártyákkal történő véletlen érintkezés esetén azonnal bő vízzel kell leöblíteni. Ha Ön terhes, nem dolgozhat ezzel a gyógyszerrel.

Az intravénás infúzió előkészítése

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

A hígítószerrel eltekintve a Yondelist tilos más gyógyszerrel keverve ugyanabban az infúzióban alkalmazni. Nem ismeretesek inkompatibilitások a Yondelis és az I-es típusú üveg palackok, polivinilklorid (PVC) vagy polietilén (PE) zsákok és csövek, poliizopren tartályok, valamint titánból készült, beültethető vaszkuláris port rendszerek között.

A Yondelis és PLD kombinációjának alkalmazásakor a PLD beadását követően és a Yondelis beadása előtt az intravénás szerelékét alaposan át kell mosni 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzióval. Ha az 50 mg/ml (5%) infúzióhoz való glükóz oldaton 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

Yondelis 0,25 mg: Feckendezzen 5 ml, injekcióhoz való steril vizet az injekciós üvegbe.

Yondelis 1 mg: Feckendezzen 20 ml, injekcióhoz való steril vizet az injekciós üvegbe.

Feckendővel injektálja be 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 gyakorlatilag nincsenek 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 oldatos infúzióhoz való, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot vagy oldatos infúzióhoz való, 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükóz oldatot kell használni. A szükséges térfogatot az alábbiak alapján kell számolni:

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

BSA = testfelület (Body Surface Area)

A megfelelő mennyiségű elkészített oldatot ki kell szívni az injekciós üvegből és ha központi vénás katéteren keresztül történik az intravénás adagolás, hozzá kell adni a ≥ 50 ml hígítóanyagot (oldatos infúzióhoz való, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldat vagy oldatos infúzióhoz való, 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükóz oldat) tartalmazó infúziós zsákhoz, így a trabektedin koncentrációja az infúziós oldatban $\leq 0,030$ mg/ml.

Ha a központi vénás hozzáférés nem kivitelezhető, és perifériás vénás katétert kell használni, akkor az elkészített oldatot egy ≥ 1000 ml hígítóanyagot (oldatos infúzióhoz való, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldat vagy oldatos infúzióhoz való, 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükóz oldat) tartalmazó infúziós zsákhoz kell hozzáadni.

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

Az oldatok tárolási stabilitása

Elkészített oldat

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

Mikrobiológiai szempontokat figyelembe véve az elkészített oldatot azonnal hígítani és használni kell. Ha nem hígítják és használják azonnal, akkor az elkészített készítmény 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.