

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Trabectedin Accord 0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Trabectedin Accord 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Trabectedin Accord 0,25 mg

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

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

Hjálparefni með þekkta verkun

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Trabectedin Accord 1 mg

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 1 mg af trabectedíni.

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

Hjálparefni með þekkta verkun

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (Þykknisstofn).

Hvítur til beinhvítur stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

Til meðferðar við sarkmeini í mjúkvæf er ráðlagður skammtur 1,5 mg/m² líkamsyfirborðs sem gefa skal sem innrennsli í bláæð á 24 klst. með þriggja vikna millibili milli meðferðarlota.

Til meðferðar við krabbameini í eggjastokkum er trabectedín gefið á þriggja vikna fresti sem innrennsli á 3 klst. í skammtinum 1,1 mg/m², strax eftir að gefin hafa verið 30 mg/m² af PLD. Til þess að halda í lágmarki hættu á innrennslisviðbrögðum af völdum PLD skal ekki gefa upphafsskammtinn hraðar en 1 mg/mínútu. Ef engin innrennslisviðbrögð koma fram má gefa síðari innrennsli af PLD á einni klukkustund (sjá einnig Samantekt á eiginleikum lyfs [SmPC] fyrir PLD til þess að fá sérstakar ráðleggingar um gjöf þess lyfs).

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

Eftirfarandi skilyrði eru sett fyrir meðferð með Trabectedin Accord:

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

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

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

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

Aðlögun skammta meðan á meðferð stendur

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

- Daufkyrningafæð < 500/mm³ sem varir lengur en í 5 daga eða hefur í för með sér sótthita eða sýkingu
- Blóðflagnafæð < 25.000/mm³
- Aukinn gallrauði > eðlileg efri mörk og/eða alkalískur fosfatasi > 2,5 x eðlileg efri mörk
- Auknir aminosítturferasir (ASAT eða ALAT) > 2,5 x eðlileg efri mörk (einlyfjameðferð) eða > 5 x eðlileg efri mörk (samsett meðferð) sem ekki hafa jafnað sig eftir 21 dag
- Allar aðrar 3. eða 4. stigs aukaverkanir (á borð við velgju, uppköst, þreytu)

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

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

	Sarkmein í mjúkvæf	Krabbamein í eggjastokkum	
	Trabectedin Accord	Trabectedin Accord	PLD
Upphafsskammtur	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Fyrri minnkun	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Seinni minnkun	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

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

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

Lengd meðferðar

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

Börn

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

Aldraðir

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

Skert lifrarstarfsemi

Ráðlagt er að gæta sérstakrar varúðar og nauðsynlegt kann að verða að aðlagða skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi því að altæk útsetning fyrir trabectedíni er aukin og jafnframt

gæti hættan á eiturveikunum á lifur aukist. Ekki má gefa sjúklingum með hækkaðan gallrauða í sermi fyrir meðferð Trabectedin Accord. Fylgjast skal með prófunum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Trabectedin Accord stendur því verið getur að breyta þurfi skömmtum (sjá töflu 1 og kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

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

Lyfjagjöf

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

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert lifrarstarfsemi

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Daufkyrningafæð og blóðflagnafæð

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

Trabectedin Accord skal ekki gefa sjúklingum með upphaflegan fjölda daufkyrninga undir 1.500 frumum/mm³ og blóðflagnafjölda undir 100.000 frumum/mm³. Ef fram kemur alvarleg daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga, ANC < 500 frumur/mm³), sem varir lengur en 5 daga eða hefur í för með sér sótthita eða sýkingu, er mælt með að minnka skammtinn (sjá kafla 4.2).

Velgja og uppköst

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

Rákvöðvaleysing og alvarlegar hækkunar á kreatínfósókínasa (CPK) ($> 5 \times$ eðlileg efri mörk)

Ekki má nota trabectedín fyrir sjúklinga með CPK $> 2,5 \times$ eðlileg efri mörk (sjá kafla 4.2). Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá rákvöðvaleysingu, venjulega í tengslum við eitruverkanir á beinmarg, alvarleg frávík á lifrarprófum og/eða nýrna- eða fjölliðfærabilun. Því ber ávallt að fylgjast náið með kreatínfósókínasa (CPK) þegar sjúklingur kann að vera að kljást við einhverja þessara eitruverkana eða vart verður við máttleysi eða verki í vöðvum. Ef fram kemur rákvöðvaleysing skal án tafar grípa til stuðningsaðgerða á borð við vökvagjöf í æð, lútun þvags (alkalinisation) og skilun, eftir þörfum. Hætta ber meðferð með Trabectedin Accord þar til sjúklingur jafnar sig að fullu.

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

Frávík á lifrarprófum

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

Viðbrögð á stungustað

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

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

Ofnæmisviðbrögð

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

Vanstarfsemi hjarta

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til aukaverkana frá hjarta eða truflunar á hjartastarfsemi.

Framkvæma skal ítarlegar hjartarannsóknir, þar með talið mat á útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) sem ákvarðað er með hjartaómun eða MUGA-skönnun, og þær ætti að framkvæma áður en meðferð með trabectedíni er hafin og á 2–3 mánaða fresti eftir það, þar til hætt er að nota trabectedín.

Sjúklingar sem eru með LVEF undir neðri eðlilegum mörkum ($LVEF < LLN$), hafa áður fengið uppsafnaðan $>300 \text{ mg/m}^2$ skammt af antracyclíni, eru > 65 ára eða með sögu um hjarta- og æðasjúkdóma (einkum þeir sem nota hjartalýf) geta verið í aukinni hættu á að fá hjartatruflanir í meðferð með trabectedíni í einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með doxórubicíni.

Hætta skal notkun trabectedíns hjá sjúklingum með aukaverkanir frá hjarta af 3. eða 4. stigi sem benda til hjartavöðvakvilla og einnig hjá sjúklingum með útfallsbrot vinstri slegils sem lækkar niður fyrir neðri eðlileg mörk (annaðhvort metið sem algjör lækkun LVEF um $\geq 15\%$ eða $< LLN$ ásamt algjörri lækkun um $\geq 5\%$).

Háræðalekaheilkenni (Capillary Leak Syndrome, CLS)

Tilkynnt hefur verið um tilvik háræðalekaheilkennis með trabectedíni (þar með talin banvæn tilvik). Ef fram koma möguleg einkenni háræðalekaheilkennis, eins og óútskýrður bjúgur með eða án lágþrýstings, ætti meðferðarlæknirinn að endurmeta gildi sermisalbúmíns. Hröð lækun á gildi sermisalbúmíns getur verið vísbending um háræðalekaheilkenni. Ef greining háræðalekaheilkennis er staðfest þegar aðrar ástæður hafa verið útlokaðar, skal meðferðarlæknirinn hætta notkun trabectedíns og hefja meðferð við háræðalekaheilkenni í samræmi við leiðbeiningar á sjúkrastofnuninni (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Annað

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

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

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

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

Konur á sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur. Í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur þurfa konur jafnframt að halda áfram að nota örugga getnaðarvörn og láta meðferðarlækni þegar í stað vita ef þungun á sér stað (sjá kafla 5.3). Karlar sem geta getið barn verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 5 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

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

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra efna á trabectedín

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

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

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

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

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Konur sem geta orðið þungaðar

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

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

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

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

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

Banvænar aukaverkanir hafa komið fram hjá 1,9% sjúklinga sem hlutu einlyfjameðferð og 0,6% sjúklinga sem hlutu samsetta meðferð. Þær stöfuðu oft af ýmsum verkunum samtímis, þ.m.t. blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með sótthita, stundum með sýklasótt, lifrartruflunum, nýrna- eða fjölliðfærabilun og rákvöðvaleysingu.

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

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

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking af völdum daufkyrningafæðar	Sýklasótt	Sýklasóttarlost	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð Blóðleysi Hvítfrumnafæð	Daufkyrningafæð með sóttthita		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð Blóðkalíumlækku n		
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl Bragðtruflun Úttaugakvilli í skyntaugum Yfirlið*		
Hjarta		Hjartsláttarónot* Truflun á starfsemi vinstri slegils*		
Æðar		Lágþrýstingur Hitaroði	Háræðalekaheilken ni	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði Hósti	Lungnablóðrek*	Lungnabjúgur	
Meltingarfæri	Kviðverkur Velgja Uppköst Hægðatregða Niðurgangur Munnbólga	Meltingartruflani r		
Lifur og gall	Hækkaður alanínamínótransferas i Hækkaður aspartatamínótransfer asi Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði Hækkað bílírúbín í blóði	Hækkaður gamma-glútamýltransfera si		Lifrabílu n
Húð og undirhúð	Handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)*	Útbrot Hárlos Ofplitun húðar*		
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði	Liðverkir Vöðvaverkir	Rákvöðvaleysing	

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta Sótthiti Bjúgur Slímhúðarbólga*	Viðbrögð á stungustað	Utanæðablæðing Drep í mjúkvefjum	
Rannsóknarniðurstöður	Hækkað kreatínín í blóði Lækkað albúmín í blóði	Minnkuð líkamspýngd		

*Aukaverkun aðeins þegar um sjúklinga með krabbamein í eggjastokkum er að ræða, þar á meðal gögn úr ET743-OVA-301, slembiraðaðri 3. stigs rannsókn hjá 672 sjúklingum sem fengu annað hvort trabectedín (1,1 mg/m²) og PLD (30 mg/m²) á 3 vikna fresti eða PLD (50 mg/m²) á 4 vikna fresti; og úr rannsókn ET743-OVC-3006 þar sem skráðir voru 576 sjúklingar sem fengu annað hvort PLD (30 mg/m²) og síðan trabectedín (1,1 mg/m²) á 3 vikna fresti eða PLD eitt og sér (50 mg/m²) á 4 vikna fresti.

Í ET743-OVA-301 arminum sem fékk trabectedín + PLD var nýgengi 3. eða 4. stigs aukaverkana hærra hjá sjúklingum sem voru af öðrum kynstofni en þeim hvíta (aðallega af Asísku bergi brotnir) en hvítum sjúklingum (96% á móti 87%) og nýgengi alvarlegra aukaverkana var einnig hærra (44% á móti 23% á öllum stigum). Mismunarins varð aðallega vart í tengslum við daufkyrningafæð (93% á móti 66%), blóðleysi (37% á móti 14%) og blóðflagnafæð (41% á móti 19%). Hins vegar var tíðni klínískra fylgikvilla sem tengdust eiturvefnum á blóð, á borð við alvarlegar sýkingar eða blæðingar, eða leiddu til dauða eða stöðvunar á meðferð svipuð hjá báðum undirhópunum.

Lýsing á ákveðnum aukaverkunum

Algengustu aukaverkanir

Blóð og eitlar

Daufkyrningafæð:

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

Blóðflagnafæð:

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

Blóðleysi:

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

Lifur og gall

Hækkarir á ASAT/ALAT:

Miðgildi tíma fram að því að hámarksgildum var náð var 5 dagar bæði hvað ASAT og ALAT varðar. Flest gildanna höfðu lækkað niður í 1. stig eða gengið til baka að fullu eftir 14-15 daga (sjá kafla 4.4).

Greining eftir meðferðarlotum hjá sjúklingum sem hlutu einlyfjameðferð leiddi í ljós 3. stigs hækkunar á ASAT í 12% af lotunum og á ALAT í 20% þeirra. Fjórða stigs hækkunar á ASAT komu fram í 1% af meðferðarlotunum og á ALAT í 2% þeirra. Flestar hækkunar á transamínösum bötnuðu niður í 1. stig eða í það mæligildi sem viðkomandi sjúklingur hafði fyrir meðferð innan 15 daga. Í innan við 2% af lotunum tók lengri tíma en 25 daga að jafna sig. Hækkunar á ALAT og ASAT fylgdu ekki uppsöfnunarmynstri heldur reyndust þær þvert á móti hafa tilhneigingu til að minnka með tímanum.

Gallrauðadreyri:

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

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

Aðrar aukaverkanir

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

Lyfhrif

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

Hjartalínuritsrannsóknaniðurstöður (ECG)

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

Verkun og öryggi

Upplýsingar um verkun og öryggi trabectedíns í meðferð við sarkmeini í mjúkvef byggjast á slembiraðaðri rannsókn með þátttöku sjúklinga með fitu- eða sléttvöðvasarkmein, sem annaðhvort var langt gengið á afmörkuðum stað eða hafði myndað meinvörp, þar sem sjúkdómurinn hafði ágerst eða tekið sig upp að nýju eftir meðferð með að minnsta kosti antracyklínnum og ífosfamíði. Í þessari rannsókn var trabectedín gefið annaðhvort sem 1,5 mg/m² innrennsli í bláæð í 24 klst. í senn á 3 vikna fresti eða sem 0,58 mg/m² innrennsli í bláæð í 3 klst. í senn vikulega í 3 vikur í fjögurra vikna meðferðarlotu. Greining á endanlegum tíma fram að versnun (TTP, time to progression) eins og hann var skilgreindur í rannsóknaráætluninni leiddi í ljós 26,6% minnkun á hlutfallslegri hættu á versnun hjá sjúklingum sem fengu innrennsli í 24 klst. á 3 vikna fresti [áhættuhlutfall (HR)= 0,734, öryggisbil (CI): 0,554-0,974]. Miðgildi TTP var 3,7 mánuðir (CI: 2,1-5,4 mán.) hjá hópnum sem fékk innrennsli í 24 klst. á 3 vikna fresti og 2,3 mánuðir (CI: 2,0-3,5 mán.) hjá hópnum sem fékk innrennsli í 3 klst. vikulega (p=0,0302). Enginn marktækur mismunur greindist á heildarlífum (OS). Miðgildi heildarlífunar hjá hópnum sem fékk innrennsli í 24 klst. á 3 vikna fresti var 13,9 mánuðir (CI: 12,5-18,6) og 60,2% sjúklinganna voru á lífi eftir 1 ár (CI: 52,0-68,5%).

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

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

Frekari upplýsingar um verkun eru tiltækar úr III. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði þar sem trabectedíni var borið saman við dacarbazín (rannsókn ET743-SAR-3007), hjá sjúklingum sem fengu meðferð við, óskurðtæku eða með meinvörpum, fitu- eða sléttvöðvasarkmeini, sem höfðu áður fengið meðferð sem innihélt að minnsta kosti antracyklín og ífosfamíð, eða meðferð sem innihélt antracyklín og eina aðra frumudrepandi lyfjameðferð. Sjúklingar í trabectedín arminum þurftu að fá 20 mg dexametasón inndælingu í bláæð fyrir hvert trabectedín innrennsli. Alls var 384 sjúklingum slembiraðað í trabectedín hópinn [1,5 mg/m² einu sinni á 3 vikna fresti (q3wk 24-klst.)] og 193 sjúklingum í dacarbazín hópinn (1 g/m² einu sinni á 3 vikna fresti). Miðgildi aldurs sjúklinga var 56 ár (á bilinu 17-81), 30% voru karlkyns, 77% voru af hvítum kynstofni, 12% voru af svörtum kynstofni og 4% voru asískir. Sjúklingar í trabectedín arminum fengu að miðgildi 4 meðferðarlotur og sjúklingar í dacarbazín arminum fengu að miðgildi 2 meðferðarlotur. Heildarlífur var aðalendapunktur verkunar í rannsókninni, og inn í hann féllu 381 dauðsföll (66% allra slembivaldra sjúklinga): 258 (67,2%) dauðsföll í trabectedín hópnum og 123 (63,7%) dauðsföll í dacarbazín hópnum (HR 0,927 [95% CI: 0,748, 1,150; p=0,4920]). Lokagreiningin sýndi engan marktækan mun með 21,2 mánaða meðaltíma lífunar í eftirfylgni sem leiddi til 13,7 mánaða miðgildis

(95% CI: 12,2, 16,0) fyrir trabectedín arminn og 13,1 mánaða [95% CI: 9,1, 16,2] fyrir dacarbazín arminn. Helstu aukaendapunktur eru teknir saman í eftirfarandi töflu:

Niðurstöður verkunar úr rannsókn ET743-SAR-3007

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

Frekari upplýsingar um verkun liggja fyrir úr slembiraðaðri, opinni, fjölsetra II. fasa rannsókn [JapicCTI-121850] sem gerð var á japönskum sjúklingum með sarkmein tengt yfirfærslu (translocation-related sarcoma, TRS), en algengust meðal þeirra eru slímkennnd fitusarkmein í hringlaga frumum (myxoid round-cell liposarcoma) (n=24), liðhimnusarkmein (synovial sarcoma) (n=18), bandvefs brjósksarkmein (mesenchymal chondrosarcoma) (n=6) og utanbeinagrindar Ewing sarkmein (extraskeletal Ewing sarcoma)/PNET, mjúkevfs blöðrusarkmein (alveolar soft part sarcoma), blöðru rákavöðvasarkmein (alveolar rhabdomyosarcoma) og tærfrumugerðar sarkmein (clear cell sarcoma) (n=5 each). Í rannsókninni er metin verkun og öryggi trabectedín *samanborið við* bestu stuðningsmeðferð (BSC) sem annað úrræði eða síðari meðferð fyrir sjúklinga með langt gengið sarkmein tengt yfirfærslu sem svara ekki eða þola ekki hefðbundna lyfjameðferðaráætlun. Sjúklingarnir fengu ráðlagðan 1,2 mg/m² trabectedín skammt fyrir japanska sjúklinga [1,2 mg/m² einu sinni á 3 vikna fresti (q3wk 24-h)]. Samtals tóku 76 japanskir sjúklingar þátt í rannsókninni, þar af voru 73 sjúklingar í lokagreiningunni. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var líftími án versnunar (PFS), sem tók tölfraðilega marktækum framförum með trabectedín umfram BSC [HR=0,07; 95% CI: 0,03-0,16; p<0,0001], þar sem meðalgildi PFS hjá trabectedín hópnum var 5,6 mánuðir [95% CI: 4,1-7,5] og hjá BSC hópnum 0,9 mánuðir [95% CI: 0,7-1,0]. Aukaendapunktur voru meðal annars hlutlæg svörum sem mæld var með RECIST og Choi viðmiðum. Með RECIST viðmiðinu var heildarsvörunartíðni (ORR) meðal sjúklinga sem fengu meðferð með trabectedín 3 (8,1%; 95% CI: 1,7;21,9%) og 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) hjá sjúklingum sem fengu bestu stuðningsmeðferð, meðan klínískt batahlutfall (CBR) var 24 (64,9%, 95% CI: 47,5-79,9%) á móti 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%), í þeirri röð. Með Choi viðmiðinu var heildarsvörunartíðni meðal sjúklinga sem fengu meðferð með trabectedín 4 (10,8%; 95% CI: 3,0-25,4%) og 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) hjá sjúklingum sem fengu bestu stuðningsmeðferð, meðan CBR var 7 (18,9%, 95% CI: 8,0-35,2%) á móti 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%), í þeirri röð.

Verkun samsettrar meðferðar með trabectedíni/PLD sem meðferð við endurteknu krabbameini í eggjastokkum byggist á ET743-OVA-301, slembiraðaðri III. stigs rannsókn á 672 sjúklingum sem fengu annaðhvort trabectedín (1,1 mg/m²) og PLD (30 mg/m²) á þriggja vikna fresti eða PLD (50 mg/m²) á fjögurra vikna fresti. Aðalgreiningin á líftíma án versnunar (PFS, progression free survival) var gerð á 645 sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm og metin með sjálfstæðri endurskoðun á röntgenmyndum. Meðferð hjá arminum sem fékk samsetta meðferð leiddi til 21% lækkunar á hættu á því að sjúkdómurinn ágerðist samanborið við PLD eitt sér (HR=0,79; CI: 0,65-0,96, p=0,0190). Síðari greiningar á líftíma án versnunar (PFS) og svörunarhlutfalli voru einnig í hag

arminum sem fékk samsettu meðferðina. Niðurstöður úr helstu greiningum á verkun eru teknar saman í töflunni hér á eftir:

Greiningar á verkun úr ET743-OVA-301-rannsókninni

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

*Aðalgreining á verkun

^a Log rank próf

^b Fishers próf

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

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

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

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

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

Samsett meðferð með trabectedín + PLD við endurteknu krabbameini í eggjastokkum var líka metin í rannsókn ET743-OVC-3006, sem var III. stigs rannsókn þar sem konum með endurkomið eggjastokkakrabbamein eftir gjöf annarrar lyfjameðferðar með platínusamböndum var slembiraðað til að fá trabectedín ($1,1 \text{ mg/m}^2$) og PLD (30 mg/m^2) á 3 vikna fresti, eða PLD (50 mg/m^2) á 4 vikna fresti. Þátttakendur í rannsókninni þurftu að vera næmir fyrir platínu (platínulaust hlé (PFI) ≥ 6 mánuðir) í kjölfar fyrstu lyfjameðferðar með platínusamböndum og hafa sýnt fulla svörum eða hlutasvörum við næstu krabbameinslyfjameðferð sem byggð var á platínusamböndum (án takmarkana hvað varðar platínulaust hlé) sem þýddi að þessir sjúklingar gátu verið annaðhvort platínunæmir (platínulaust hlé ≥ 6 mánuðir) eða ónæmir fyrir platínusamböndum (platínulaust hlé < 6 mánuðir) í kjölfar annarrar lyfjameðferðar með platínusamböndum. Eftiragreining leiddi í ljós að 42% þátttakenda voru ónæm fyrir platínusamböndum (platínulaust hlé < 6 mánuðir) í kjölfar síðustu lyfjameðferðar með platínusamböndum.

Aðalendapunktur rannsóknar ET743-OVC-3006 var heildarlífur og aukaendapunktur voru m.a. lífur án versnunar og hlutlægt svörunarhlutfall. Stærð rannsóknarinnar var ákveðin þannig að hún átti að ná til um það bil 670 sjúklinga þannig að 514 dauðsföll yrðu til að sýna fram á áhættuhlutfallið 0,78 fyrir heildarlífur með 80% styrk (power) þegar horft er á tvíhliða marktæknistigið 0,05 dreift á tvær fyrirfram áætlaðar greiningar á heildarlífur, þ.e.a.s. við milligreiningu (60% eða 308 af 514 dauðsföllum) og við lokagreiningu (514 dauðsföll). Tvær greiningar á gagnsleysi (e. Futility analyses) sem ekki voru fyrirfram ákveðnar voru gerðar snemma í ferlinu að beiðni óháðu gagnaeftirlitsnefndarinnar (IDMC). Eftir seinni greininguna á gagnsleysi sem gerð var þegar 45% af fyrirhuguðum atvikum hafði verið náð (232 af 514 dauðsföllum) mælti IDMC með að hætta rannsókninni vegna (1) gagnsleysis aðalgreiningarinnar á heildarlífur og (2) óhóflegrar áhættu með hliðsjón af ójafnvægi aukaverkana sem ekki voru í hag trabectedíns + PLD. Þegar rannsókninni var hætt fyrr en áætlað var hættu 9% (52 af 572 sem fengu meðferð) þátttakenda meðferð, 45% (260 af 576 sem var slembiraðað) hættu í eftirfylgni og 54% (310 af 576 sem var slembiraðað) voru ekki teknir með í mati á heildarlífur, sem kom í veg fyrir áreiðanlegt mat á endapunktum lífunar án versnunar og heildarlífunar.

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

Börn

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Altæk útsetning eftir að lyfið er gefið sem innrennsli í bláæð á stöðugum hraða er skammtaháð þegar notaðir eru skammtar allt upp í 1,8 mg/m² að þeirri tölu meðtalinni. Lyfjahvarfamynstur trabectedíns samræmist fjölhólfa niðurskipunarlíkani (disposition model).

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

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

Sérstakir hópar

Greining á lyfjahvörfum sjúklingahópsins benti til þess að aldur (á bilinu 19-83 ár), kyn, heildarlíkamsþyngd (á bilinu 36 til 148 kg) eða líkamsyfirborð (á bilinu 0,9 til 2,8 m²) hafi engin áhrif á plasmaúthreinsun trabectedíns.

Lyfhrifafræðileg rannsókn á tilteknu þýði leiddi í ljós að plasmabétni trabectedíns sem fram kom hjá japönnum við 1,2 mg/m² skammtastærð var jafngild þeirri sem fékkst hjá vestrænu þýði sem ekki var japanskt við 1,5 mg/m².

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf trabectedíns voru metin hjá 15 krabbameinssjúklingum við skammta sem voru á bilinu 0,58 til 1,3 mg/m² og gefnir voru með 3 klst. inndælingu. Útsetning (AUC) fyrir trabectedíni (geometric mean dose normalised exposure) jókst um 97% (90% CI: 20%, 222%) hjá

6 sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (aukning gallrauða í sermi frá 1,5 til 3 x efri eðlileg mörk (ULN) og aukning aminótransferasa (AST eða ALT) < 8 x ULN) eftir að gefinn var stakur skammtur af trabectedíni 0,58 mg/m² (n=3) eða 0,9 mg/m² (n=3) samanborið við 9 sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi eftir stakan 1,3 mg/m² skammt af trabectedíni (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Áhrif trabectedíns á starfsemi hjarta- og æðakerfisins og öndunarfæranna hafa verið rannsökuð *in vivo* (hjá deyfðum *Cynomolgus* öpum). Meðferðarfyrirkomulagið sem fyrir valinu varð var 1 klst. innrennsli með það fyrir augum að ná hámarksplasmagildum (C_{max} gildum) á því bili sem vart verður við klínískar aðstæður. Plasmagildi trabectedíns reyndist vera 10,6 ± 5,4 (C_{max}), hærra en plasmagildi hjá sjúklingum eftir innrennsli 1500 µg/m² í 24 klst. (C_{max}: 1,8 ± 1,1 ng/ml) og svipað plasmagildi eftir gjöf sama skammts með 3 klst. innrennsli (C_{max}: 10,8 ± 3,7 ng/ml).

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

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

Frjósemisrannsóknir á meðferð með trabectedíni hafa ekki verið gerðar en takmarkaðra vefjameinafræðilegra breytinga varð vart í kynkirtlum við rannsóknir á eiturvekunum eftir endurtekna skammta. Þegar tekið er mið af eðli efnasambandsins (frumudrepandi og stökkbreytandi) er líklegt að það hafi áhrif á æxlunargetu.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Kalíumtvívetnisfosfat
Fosfórsýra (til pH-stillingar)
Kalíumhýdroxíð (til pH-stillingar)

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

Óopnuð hettuglös

Trabectedin Accord 0,25 mg
18 mánuðir

Trabectedin Accord 1 mg
24 mánuðir

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 30 klst. við 20 °C til 25 °C og 2 °C til 8 °C.

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

Eftir þynningu

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

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota blandaða lyfið strax, nema aðferðin við opnun/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Trabectedin Accord 0,25 mg

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

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Trabectedin Accord 1 mg

Hettuglas úr gleri af gerð I með brómóbútýl gúmmítappa sem hulinn er álinnsigli sem fletta þarf af sem dökkbláum plasthring sem inniheldur 1 mg af trabectedíni.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur fyrir innrennsli í bláæð

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

Þegar lyfið er notað samhliða PLD skal skola innrennsslönguna vel með 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis eftir að búið er að gefa PLD og áður en Trabectedin Accord er gefið. Notkun annars þynningarvökva en 50 mg/ml (5%) glúkósalausnar til innrennslis við skolun

slöngunnar getur valdið útfellingu PLD (sjá einnig Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir PLD til þess að fá ítarlegar ráðleggingar um meðhöndlun þess lyfs).

Leiðbeiningar um blöndun

Trabectedin Accord 0,25 mg

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

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

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

Trabectedin Accord 1 mg

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

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

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

Leiðbeiningar um þynningu

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

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

BSA = Líkamsyfirborð

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

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

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

Leiðbeiningar um meðhöndlun og förgun

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

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

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Trabectedin Accord 0,25 mg
EU/1/24/1902/001

Trabectedin Accord 1 mg
EU/1/24/1902/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

.

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice
Pólland

Eða

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000,
Malta

Eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

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

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

- Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 0,25 mg hettuglas

1. HEITI LYFS

Trabectedin Accord 0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
trabectedín

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepanði; Meðhöndlið af varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1902/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áletrun á hettuglas – 0,25 mg hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Trabectedin Accord 0,25 mg þykkisstofn

trabectedín

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,25 mg

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 1 mg hettuglas

1. HEITI LYFS

Trabectedin Accord 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
trabectedín

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepanði: Meðhöndlið af varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1902/002

13. LOTUNÚMER

Lot

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

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áletrun á hettuglas – 1 mg hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Trabectedin Accord 1 mg Þykknisstofn

trabectedín

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 mg

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Trabectedin Accord 0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn Trabectedin Accord 1 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn trabectedín

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

1. Upplýsingar um Trabectedin Accord og við hverju það er notað

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

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Trabectedin Accord

Ekki má nota Trabectedin Accord

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Trabectedin Accord er notað.

Ekki má nota Trabectedin Accord eitt sér eða í samsettri meðferð með PLD ef fyrir hendi eru alvarlegar lifrar-, nýrna- eða hjartaskemmdir.

Áður en meðferð er hafin með Trabectedin Accord skaltu láta lækinn vita ef þú veist eða þig grunar að þú sért með eitthvað af eftirfarandi:

- Lifrar- eða nýrnavandamál.
- Hjartavandamál eða sögu um hjartavandamál.
- Útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) undir neðri eðlilegum mörkum.
- Hefur áður fengið meðferð með stórum skammti af antracýklíni.

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

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

Börn og unglingar

Trabectedin Accord er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára með barnasarkmein.

Notkun annarra lyfja samhliða Trabectedin Accord

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

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

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

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

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

Ef þér er gefið Trabectedin Accord, eitt sér eða í samsettri meðferð með Trabectedin Accord + PLD, samtímis lyfi sem gæti valdið skemmdum á lifur eða vöðvum (rákvöðvaleysingu), gæti þurft að fylgjast náið með þér því að hættan á skemmdum gæti aukist. Lyf sem innihalda statín (til þess að lækka kólesteról-gildi og fyrirbyggja hjartasjúkdóma) eru dæmi um lyf sem gætu valdið lifrar- eða vöðvaskemmdum.

Notkun Trabectedin Accord með áfengi

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

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

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

Konur á sem geta orðið þungaðar verða að nota fullnægjandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Trabectedin Accord stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur.

Í tilvikum um þungun verður að láta læknum þegar í stað vita og mælt er með erfðaráðgjöf þar sem Trabectedin Accord getur valdið skemmdum á erfðaeefni.

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

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

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

Akstur og notkun véla

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

Trabectedin Accord inniheldur kalíum

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

3. Hvernig nota á Trabectedin Accord

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

Til meðferðar við sarkmeini í mjúkvef er venjulegur skammtur 1,5 mg/m² líkamsyfirborðs. Meðan á meðferðartímabilinu stendur mun lækinn fylgjast náið með þér og ákveða þann skammt af Trabectedin Accord sem hentar best fyrir þig. Ráðlagður skammtur fyrir japanska sjúklinga er minni en fyrir fólk af öðrum uppruna og er 1,2 mg/m² af líkamsyfirborði.

Til meðferðar við krabbameini í eggjastokkum er venjulegur skammtur 1,1 mg/m² líkamsyfirborðs eftir að gefin hafa verið 30 mg/m² líkamsyfirborðs af PLD.

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

Til þess að forðast ertingu á íkomustað er mælt með að Trabectedin Accord sé gefið gegnum innrennsslöngu í miðlæga bláæð.

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

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

Alvarlegar aukaverkanir sem stafa af meðferð með Trabectedin Accord:

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

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

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

- Ef virkni ónæmiskerfisins er verulega skert geta blóðsýkingar komið fyrir. *Ef vart verður við sóthita ber að leita læknishjálpar þegar í stað.*
- Einnig gæti orðið vart við verki í vöðvum. Skemmdir gætu einnig orðið á taugum sem leitt gætu til verkja í vöðvum, máttleysis og dofa. Vart gæti orðið við almennan þrota eða þrota í útlimum og tilfinningu um að eitthvað sé að skríða á húðinni.
- Vart gæti orðið við viðbrögð á íkomustað. Trabectedin Accord innrennslislyfið gæti lekið úr æðinni meðan verið er að gefa það og valdið skemmdum eða dauða á frumum í vefjunum umhverfis stungustaðinn (vefjadrepi, sjá einnig kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“) þannig að þörf verði á skurðaðgerð.
- Ofnæmisviðbrögð gætu komið fyrir. Þau geta lýst sér með hita, andþyngslum, roða í húð eða andlitsroða, eða útbrotum, ógleði eða uppköstum.
- Þegar Trabectedin Accord er notað samhliða PLD verður stundum vart við yfirlíð eða tilfinningu um þungan eða hraðan hjartslátt (hjartsláttarónot). Einnig gæti orðið vart við máttleysi í sleglum, helstu dæluhólfum hjartans (starfstruflun í vinstri slegli) eða skyndilega stíflun á lungnaslagæð (lungnablóðrek).

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

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

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

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

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

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

Aðrar aukaverkanir sem eru ekki eins alvarlegar:

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

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

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

- Einnig gæti orðið vart við einkenni frá meltingarvegi, svo sem minnkaða matarlyst, velgju (flökurleika) eða uppköst, kviðverki, niðurgang eða hægðatregðu. *Ef þér er enn flökurt, þú kastar upp eða getur ekki drukkið vökva og hefur þess vegna minni þvaglát, þrátt fyrir að þér séu gefin lyf við uppköstum, ber þér að leita læknishjálpar þegar í stað.*

- Þú getur fundið fyrir höfuðverk.
- Þú getur fundið fyrir bólgu í slímhúð sem lýsa sér sem bólga og roði í munni sem getur valdið sársaukafullum sárum í munni (munnbólga) eða sem bólga í meltingarvegi þegar Trabectedin Accord er notað samhliða PLD.
- Sjúklingar sem fá Trabectedin Accord samhliða PLD við krabbameini í eggjastokkum geta einnig fundið fyrir handa-fótaheilkenni. Það getur lýst sér þannig að húðin á lófum, fingrum og iljum roðnar og í kjölfarið getur hún orðið þrútin og fjóluþlá. Síðan geta meinsemdirnar annað hvort þornað og flagnað eða myndað blöðrur og sár.

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

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Trabectedin Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

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

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Trabectedin Accord inniheldur

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

Lýsing á útliti Trabectedin Accord og pakkingastærðir

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

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

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice,
Pólland

Eða

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

Eða

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun – undirbúning, meðhöndlun og förgun

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

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

Undirbúningur fyrir innrennsli í bláæð:

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

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

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

Leiðbeiningar um blöndun:

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

Trabectedin Accord 1 mg: Dælið 20 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hettuglasið.

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

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

Leiðbeiningar um þynningu:

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

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

BSA = Líkamsyfirborð

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

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

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

Stöðugleiki lausnanna eftir að lyfið er tekið í notkun

Blönduð lausn:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 30 klst. við 20 °C til 25 °C og 2 °C til 8 °C.

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

Þynnt lausn

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

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota blandaða lyfið strax, nema aðferðin við opnun/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notandans.