

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yondelis 0.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Yondelis 1 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Yondelis 0.25 mg

Kull kunjett ta' trab fih 0.25 mg ta' trabectedin.

mL wiehed ta' soluzzjoni rikostitwita fih 0.05 mg ta' trabectedin.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull kunjett ta' trab fih 2 mg ta' potassium u 0.1 g ta' sucrose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

Yondelis 1 mg

Kull kunjett ta' trab fih 1 mg ta' trabectedin.

mL wiehed ta' soluzzjoni rikostitwita fih 0.05 mg ta' trabectedin.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull kunjett ta' trab fih 8 mg ta' potassium u 0.4 g ta' sucrose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab abjad sa abjad jagħti fil-griż.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Yondelis huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'sarkoma avvanzata tat-tessuti rotob, wara li ma tkunx irnaxxiet kura b'anthracyclini u ifosfamide, jew għal dawk li mhumiex adattati biex jingħataw dawn il-mediċini. Dejta dwar l-effikaċja hija ibbażata l-aktar fuq pazjenti b'liposarkoma u lejomijosarkoma.

Yondelis flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin (PLD) huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-ovarju li rkada sensitiv għall-platinum.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Yondelis għandu jinghata taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu tal-kimoterapija. L-użu tiegħu għandu jkun ristrett għal onkoloġisti kkwalifikati jew professjonisti oħra fil-kura tas-saħħa speċjalizzati fl-għoti ta' sustanzi ċitotossici.

Požoloġija

Għall-kura ta' sarkoma tat-tessut l-artab, id-doża rakkomandata hi ta' 1.5 mg/m² erja superficjali tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni ġol-vina fuq medda ta' 24 siegħa b'intervall ta' tliet ġimgħat bejn iċ-ċikli.

Għall-kura ta' kanċer tal-ovarju Yondelis jinghata kull tliet ġimgħat bħala infużjoni ta' 3 sigħat b'doża ta' 1.1 mg/m², immedjatement wara PLD 30 mg/m². Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni ta' PLD, id-doża tal-bidu tinghata b'rata ta' mhux akar minn 1 mg/minuta. Jekk ma tkun osservata l-ebda reazzjoni għall-infużjoni, infużjonijiet sussegwenti ta' PLD jistgħu jinghataw fuq perjodu ta' siegħa (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott [SmPC] ta' PLD għal pariri speċifiċi dwar l-għoti).

Il-pazjenti kollha għandhom jinghataw kortikosteroidi, eż. 20 mg ta' dexamethasone ġol-vina 30 minuta qabel PLD (waqt terapija kombinata) jew Yondelis (waqt monoterapija); mhux biss bħala profilassi antiemetika, iżda ukoll minħabba li tidher li tipprovdi effetti epatoprotettivi. Antiemetiċi addizzjonali jistgħu jinghataw skont il-htieġa.

Il-kriterji li ġejjin huma meħtieġa biex tkun tista' tinghata kura b'Yondelis:

- Għadd assolut ta' newtrofili (ANC) $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- Għadd tal-plejtlits $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- Bilirubin \leq limitu ta' fuq tan-normal (ULN)
- Alkaline phosphatase $\leq 2.5 \times$ ULN (ikkonsidra iżoenzimi tal-fwied 5-nucleotidase jew gamma glutamyl transpeptidase (GGT), jekk l-elevazzjoni tista' tkun ta' oriġini mill-għadam).
- Albumin ≥ 25 g/l.
- Alanine aminotransferase (ALT) u Aspartate aminotransferase (AST) $\leq 2.5 \times$ ULN
- Tneħħija tal-krejinina ≥ 30 ml/min (monoterapija), krejinina fis-serum ≤ 1.5 mg/dl (≤ 132.6 $\mu\text{mol/l}$) jew tneħħija tal-krejinina ≥ 60 ml/min (terapija kombinata)
- Creatine phosphokinase (CPK) $\leq 2.5 \times$ ULN
- Emoglobina ≥ 9 g/dl

L-istess kriterji bħal t'hawn fuq iridu jintlaħqu qabel kura mill-ġdid. Altrimenti l-kura trid tkun ittardjata sa 3 ġimgħat sakemm il-kriterji jintlaħqu.

Monitoraġġ addizzjonali ta' parametriċi ematoloġiċi ta' bilirubin, alkaline phosphatase, aminotransferases u CPK għandu jittiehed kull ġimgħa waqt l-ewwel żewġ ċikli ta' terapija, u tal-anqas darba bejn trattamenti f'ċikli sussegwenti.

L-istess doża għandha tinghata għaċ-ċikli kollha kemm-il darba ma tintwera l-ebda tossiċità ta' grad 3-4 u li l-pazjent jissodisfa mill-ġdid il-kriterji ta' kura.

Agġustamenti tad-doża waqt il-kura

Qabel kura mill-ġdid, il-pazjenti jeħtieġu li jissodisfaw kriterji ta' riferiment fil-linja bażi kif imfissra hawn fuq. Jekk xi wieħed mir-reazzjonijiet li ġejjin iseħħu waqt kwalunkwe żmien bejn iċ-ċikli, id-doża jeħtieġ li tkun imnaqqsa livell wieħed, skont tabella 1 hawn taħt, għal ċikli sussegwenti.

- Neutropenija < 500/mm³ li ddum għal aktar minn 5 ijiem jew li hi assoċjata ma' deni jew infezzjoni
- Tromboċitopenija < 25,000/mm³
- Żieda tal-bilirubin > ULN u/jew alkaline phosphatase > 2.5 x ULN
- Żieda fl-aminotransferases (AST jew ALT) > 2.5 x ULN (monoterapija) jew > 5 x ULN (terapija kombinata), li ma rkupratx sa jum 21
- Reazzjonijiet avversi oħra ta' grad 3 jew 4 (bħalma huma dardir, rimettar, gheja kbira)

Meta doża tkun giet imnaqqsa minħabba tossiċità, żieda tad-doża f'ċikli sussegwenti mhix rakkomandata. Jekk kwalunkwe minn dawn it-tossiċitajiet jerggħu jitfaċċaw f'ċikli sussegwenti f'pazjent li qed juri benefiċċju kliniku, id-doża tista' tiġi mnaqqsa aktar (ara isfel). Fatturi li jistimulaw il-kolonji jistgħu jingħataw għal tossiċità ematologika skont il-prattika standard lokali.

Tabella 1 Tabella tal-modifikazzjoni tad-doża għal Yondelis (bħala sustanza wahedha għas-sarkoma tat-tessut l-artab (STS) jew f'tahlita għall-kanċer tal-ovarju) u PLD

	Sarkoma tat-tessut l-artab		Kanċer tal-ovarji	
	Yondelis		Yondelis	PLD
Doża tal-bidu	1.5 mg/m ²		1.1 mg/m ²	30 mg/m ²
L-ewwel tnaqqis	1.2 mg/m ²		0.9 mg/m ²	25 mg/m ²
It-tieni tnaqqis	1 mg/m ²		0.75 mg/m ²	20 mg/m ²

Ara l-SmPC ta' PLD għal tagħrif aktar dettaljat dwar l-aġġustamenti tad-doża ta' PLD.

Fil-każ li aktar tnaqqis fid-doża jkun meħtieġ, għandu jiġi kkunsidrat li titwaqqaf il-kura.

Kemm iddum il-kura

Fi provi kliniċi, m'hemm l-ebda limiti definiti minn qabel għan-numru ta' ċikli mogħtija. Il-kura tkomplet dment li kien hemm benefiċċju kliniku. Yondelis ingħata għal 6 ċikli jew aktar f'29.5% u 52% tal-pazjenti kkurati bid-doża u skeda ta' monoterapija u ta' terapija kombinata rispettivament. Il-korsijiet ta' monoterapija u ta' terapija kombinata ntużaw għal sa 38 u 21 ċiklu rispettivament. L-ebda tossiċitajiet kumulattivi ma ġew osservati f'pazjenti kkurati b'ċikli multipli.

Popolazzjoni pedjatrika

Yondelis m'għandux jintuża fi tfal b'sarkoma li għandhom inqas minn 18-il sena minħabba thassib fl-effikaċja (ara 5.1 għal riżultati ta' studju ta' sarkoma fit-tfal).

Anzjani

Ma saru l-ebda studji speċifiċi f'persuni akbar fl-età. Total globali ta' 20% tal-1,164 pazjent fl-analizi ta' sigurtà integrata tal-provi kliniċi b' monoterapija kienu fuq il-65 sena. Minn 333 pazjent b'kanċer tal-ovarju li ngħataw trabectedin flimkien ma' PLD, 24% kellhom 65 sena jew aktar u 6% kellhom aktar minn 75 sena. L-ebda differenzi rilevanti fil-profilu ta' sigurtà ma ntwerew f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Jidher li r-rata ta' tneħħija mill-plażma u l-volum ta' distribuzzjoni ta' trabectedin mhumiex influwenzati mill-età. Għaldaqstant, aġġustamenti fid-doża bbażati biss fuq kriterji ta' età generalment mhumiex rakkomandati.

Indeboliment tal-fwied

Għandu jkun hemm attenzjoni speċjali u aġġustamenti fid-doża jistgħu jkunu meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied peress li espożizzjoni sistemika għal trabectedin tiżdied u r-riskju ta' epatotossiċità jista' jiżdied. Pazjenti b'livelli ta' bilirubin fis-serum għoljin fil-linja bażi m'għandhomx jiġu ttrattati b'Yondelis. Waqt it-trattament b'Yondelis, it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati peress li jistgħu jiġu indikati aġġustamenti fid-doża (ara Tabella 1 u sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji li inkludew pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi (rata ta' tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min għall-korsijiet ta' monoterapija, u < 60 ml/min għal terapija kombinata) ma sarux u għaldaqstant Yondelis m'għandux jintuża f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Meta tikkunsidra l-karatteristiċi tal-farmakokinetika ta' trabectedin (ara sezzjoni 5.2), l-ebda aġġustamenti fid-doża ma huma ġustifikati f' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif sa moderat.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għoti ġol-vini permezz ta' linja venuża ċentrali huwa rakkomandat bil-qawwa (ara sezzjonijiet 4.4 u 6.6).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal trabectedin jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Infezzjoni fl-istess hin serja jew mhux ikkontrollata
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)
- Tehid flimkien ma' vaċċin tad-deni l-isfar (ara sezzjoni 4.4)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment tal-fwied

Il-pazjenti għandhom jissodisfaw kriterji speċifiċi fuq parametri tal-funzjoni tal-fwied biex tinbeda kura b'Yondelis. Peress li l-espożizzjoni sistemika għal trabectedin bħala medja bejn wiehed u iehor tirdoppja (ara sezzjoni 5.2) jekk ikun hemm indeboliment tal-fwied u għaldaqstant ir-riskju ta' tossiċitajiet jista' jiżdied, pazjenti b'mard tal-fwied klinikament rilevanti, bħal epatite kronika attiva, għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib u d-doża aġġustata jekk meħtieġ. Pazjenti b'livelli ta' bilirubin fis-serum għoljin m'għandhomx jiġu ttrattati b'trabectedin (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ir-rata ta' tnehhija ta' krejinina għandha tiġi ssorveljata qabel u wara l-kura. Korsijiet ta' Yondelis bħala monoterapija u bħala terapija kombinata m'għandhomx jintużaw f' pazjenti b'rata ta' tnehhija tal-krejinina ta' < 30 ml/min u < 60 ml/min rispettivament (ara sezzjoni 4.2).

Newtropsenja u tromboċitopenija

Newtropsenja u tromboċitopenija fi gradi 3 u 4 assoċjati ma' terapija b'Yondelis ġew irrappurtati b'mod komuni ħafna. Għadd sħiħ ta' ċelluli tad-demem li jinkludu l-għadd divrenzjali u l-għadd tal-plejtlits għandu isiru fil-bidu, kull ġimgħa għall-ewwel żewġ ċikli u mbagħad darba bejn iċ-ċikli (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti li jiżviluppaw deni għandhom iffittxu attenzjoni medika minnufih. Jekk dan iseħh, terapija attiva t'apponi għandha tinbeda minnufih.

Yondelis m'għandux jingħata lil pazjenti b'għadd tan-newtrofili fil-linja bażi ta' inqas minn 1,500 ċellula/mm³ u għadd tal-plejtlits ta' inqas minn 100,000 ċellula/mm³. Jekk ikun hemm newtropsenja severa (ANC < 500 ċellula/mm³) li ddum aktar minn ħamest ijiem jew assoċjata ma' deni jew infezzjoni, huwa rakkomandat li titnaqqas id-doża (ara sezzjoni 4.2).

Tqalligh u rimettar

Profilassi antiemetika b'kortikosteroidi bħal dexamethasone għandha tingħata lill-pazienti kollha (ara sezzjoni 4.2).

Rabdomijolisi u żidiet severi ta' CPK (> 5 x ULN)

Trabectedin m'għandux jintuża f'pazienti b'CPK > 2.5 x ULN (ara sezzjoni 4.2). Rabdomijolisi għet irrappurtata mhux komuni, ġeneralment assoċjata ma' majelotossicità, anormalitajiet severi tal-funzjoni tal-fwied u/jew kollass tal-kliewi jew ta' diversi organi flimkien. Għaldaqstant, CPK għandha tkun issorveljata mill-qrib meta pazjent ikollu xi wħud minn dawn it-tossicitajiet jew indeboliment fil-muskoli jew uġiġħ fil-muskoli. Jekk ikun hemm rabdomijolisi, miżuri ta' appoġġ bħalma huma idratazzjoni parenterali, alkalinizazzjoni tal-awrina u dijaliżi għandhom jinbdew fil-pront, kif indikati. Kura b'Yondelis għandha tieqaf sakemm il-pazjent jirkupra kompletament.

Wieħed għandu joqgħod attent jekk prodotti mediċinali assoċjati ma' rabdomijolisi (eż. statins), jingħataw flimkien ma' trabectedin, peress li r-riskju ta' rabdomijolisi jista' jiżdid.

Anormalitajiet fit-Testijiet tal-Funzjoni tal-Fwied (LFT)

Żidiet akuti reversibbli f'aspartate aminotransferase (AST) u alanine aminotrasferase (ALT) ġew irrappurtati fil-maġġoranza tal-pazienti. Yondelis m'għandux jintuża f'pazienti b'bilirubin għoli. Pazienti b'żidiet f'AST, ALT u alkaline phosphatase bejn iċ-ċikli jista' jkollhom bżonn ta' aġġustamenti fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

L-użu ta' aċċess ċentrali venuż huwa rakkomandat bil-qawwa (ara sezzjoni 4.2). Pazienti jistgħu jiżviluppaw reazzjoni potenzjalment severa fis-sit tal-injezzjoni meta trabectedin jingħata minn ġo linja venuża periferali

Tnixxija ta' trabectedin mill-vini tista' tikkawża nekrosi tat-tessuti li teħtieġ tindif minn kirurgu, skont kif isir is-soltu. M'hemmx antidotu speċifiku meta jkun hemm tnixxija ta' trabectedin.

Reazzjonijiet Allergiċi

Matul esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, b'okkorrenza rari ħafna ta' riżultat fatali, f'assoċjazzjoni mal-għoti ta' trabectedine jew waħdu jew flimkien ma' PLD (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Disfunzjoni tal-Qalb

Il-pazienti għandhom jiġu mmonitorjati għal avvenimenti avversi relatati mal-qalb jew għal disfunzjoni mijokardijaka.

Għandha ssir valutazzjoni profonda tal-qalb inkluż determinazzjoni tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF) permezz ta' ekokardjogramma jew sken ta' akkwizizzjoni multigated (MUGA, multigated acquisition scan) qabel il-bidu ta' trabectedin u f'intervalli ta' xahrejn sa 3 xhur wara dan sakemm jitwaqqaf trabectedin.

Pazienti bi LVEF ta' inqas mil-limitu t'isfel tan-normal (LVEF < LLN), qabel doża kumulattiva ta' anthracycline ta' >300mg/m², li jkollhom > 65 sena, jew bi storja ta' marda kardjovaskulari (speċjalment f'dawk b'medikazzjoni kardijaka) jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' disfunzjoni tal-qalb meta jieħdu kura bi trabectedin bħala monoterapija jew flimkien ma' doxorubicin.

Għal pazjenti b'avvenimenti avversi tal-qalb ta' Grad 3 jew 4 li jindikaw kardjomijopatija jew għal pazjenti b'LVEF li jonqos taht l-LLN (ivvalutat jew bħala tnaqqis assolut ta' LVEF ta' $\geq 15\%$ jew $< LLN$ bi tnaqqis assolut ta' $\geq 5\%$), trabectedin għandu jitwaqqaf.

Sindrome ta' Tnixxija Kapillari (CLS, Capillary Leak Syndrome)

Gew irrappurtati każijiet tas-Sindrome ta' Tnixxija Kapillari (CLS) bi trabectedin (inkluż każijiet b'riżultati fatali). Jekk jiżviluppaw sintomi possibbli ta' CLS, bħal edima mingħajr spjegazzjoni bi jew mingħajr pressjoni baxxa, it-tabib kuranti għandu jerga' jivvaluta l-livell ta' albumina fis-serum. Tnaqqis mgħaġġel fil-livell ta' albumina fis-serum jista' jkun indikattiv ta' CLS. Jekk tiġi kkonfermata dijanjosi ta' CLS wara li jiġu esklużi kawżi oħrajn, it-tabib kuranti għandu jwaqqaf trabectedin u jibda kura għal CLS skont il-linji gwidi istituzzjonali (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Oħrajn

L-għoti ta' Yondelis flimkien ma' impedituri potenti tal-enzima CYP3A4 għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk dan mhux possibbli, sorveljanza mill-qrib ta' tossicitajiet hija meħtieġa u tnaqqis fid-doża ta' Yondelis għandha tiġi kkunsidrata.

Wiehed għandu attent jekk jingħataw prodotti mediċinali assoċjati ma' epatotossicità flimkien ma' trabectedin, peress li r-riskju ta' epatotossicità jista' jiżdied.

L-użu ta' trabectedin flimkien ma' phenytoin jista' jnaqqas l-assorbiment ta' phenytoin u jwassal għal taħrix tal-konvulzjonijiet. L-għoti ta' trabectedin flimkien ma' phenytoin jew vaċċini ħajjin attenwati mhuwiex rakkomandat u hu speċifikament kontra-indikat mal-vaċċin tad-deni tas-suffejra (ara sezzjoni 4.3).

L-użu ta' trabectedin flimkien mal-alkoħol għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-perijodu ta' kura u sa 3 xhur wara t-trattament, u għandhom jinfurmaw lit-tabib kuranti immedjatament jekk ikun hemm tqala (ara s-sezzjoni 5.3).

Irgiel fl-età fertili għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul il-kura u 5 xhur wara l-kura (ara sezzjoni 4.6).

Din il-mediċina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mill-potassium'.

Ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' PLD għal aktar tagħrif dettaljat dwar twissijiet u prekawzjonijiet.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' sustanzi oħra fuq trabectedin

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Peress li trabectedin huwa mmetabolizzat prinċipalment minn CYP3A4, il-konċentrazzjonijiet ta' trabectedin fil-plasma huma probabbli li jiżdiedu f'pazjenti li jingħataw fl-istess hin mediċini li jinibixxu b'mod qawwi l-attività ta' dan l-isoenzim. Bl-istess mod, il-ko-amministrazzjoni ta' trabectedin ma' induttori qawwjin ta' CYP3A4 tista' żżid l-eliminazzjoni metabolika ta' trabectedin. Żewġ studji ta' fażi I ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra in vivo kkonfermaw tendenzi għal espożizzjonijiet miżjudin jew imnaqqs ta' trabectedin meta mogħtija ma' ketoconazole u rifampicin, rispettivament.

Meta ketoconazole ingħata fl-istess hin ma' trabectedin, l-esponiment fil-plasma ta' trabectedin żdied b'madwar 21% għal C_{max} u 66% għall-AUC, iżda ma ġie identifikat ebda tħassib gdid dwar is-sigurtà.

Hemm bżonn ta' monitoraġġ mill-qrib tat-tossiċitajiet f'pazjenti li jingħataw trabectedin f'kombinazzjoni ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycin jew aprepitant orali) u kombinazzjonijiet bħal dawn għandhom jiġu evitati jekk ikun possibbli. Jekk ikunu meħtieġa kombinazzjonijiet bħal dawn, għandhom jiġu applikati aġġustamenti xierqa għad-doża fil-każ ta' tossiċitajiet (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Meta rifampicin ingħata flimkien ma' trabectedin, dan wassal għal espożizzjoni mnaqqsa ta' trabectedin fil-plasma b'madwar 22% għal C_{max} u 31% għall-AUC. Għaldaqstant, l-użu flimkien ta' trabectedin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin, phenobarbital, Saint John's Wort) għandu jiġi evitat kemm jista' jkun (ara sezzjoni 4.4).

Konsum ta' alkoħol għandu jiġi evitat waqt kura bi trabectedin minhabba l-epatotossiċità ta' dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.4).

Dejta ta' qabel l-użu kliniku wera li trabectedin huwa sottostrat għal P-gp. L-għoti flimkien ta' impedituri ta' P-gp, eż. cyclosporine u verapamil, jistgħu jbiddu l-firxa u/jew l-eliminazzjoni ta' trabectedin. Ir-rilevanza ta' din l-interazzjoni eż. tossiċità tas-sistema nervuża ċentrali (SNĊ) ma gietx stabbilita. Kawtela hija meħtieġa f' sitwazzjonijiet bħal dawn.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx dejta suffiċjenti dwar l-użu f'nisa tqal. Madankollu, skont il-mekkanizmu tal-azzjoni magħrufa tiegħu, trabectedin jista' jikkaguna difetti serji fil-wild meta jingħata waqt it-tqala. Trabectedin qasam il-plaċenta meta ngħata lil firien tqal. Trabectedin m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk toħroġ tqila waqt il-kura, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għal-fetu (ara sezzjoni 5.3) u tiġi ssorveljata bir-reqqa. Jekk trabectedin jintuża fl-aħħar tat-tqala, reazzjonijiet avversi potenzjali għandhom jiġu ssorveljati bir-reqqa fit-trabi tat-twelid.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 3 xhur wara t-trattament, u għandhom jinfurmaw lit-tabib kuranti immedjatament jekk ikun hemm tqala (ara sezzjoni 5.3).

Jekk isseħħ tqala matul il-kura, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità ta' parir ġenetiku.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk trabectedin jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tneħħija ta' trabectedin fil-ħalib ma gietx studjata fl-animali. It-treddiġh huwa kontra-indikat waqt il-kura u għal 3 xhur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Irgiel f'età fertili għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u 5 xhur wara l-kura (ara sezzjoni 4.4).

Trabectedin jista' jkollu effetti ġenotossiċi. Għandu jiġi mfittex parir fuq il-konservazzjoni tal-ovuli jew tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibilità ta' infertilità irreversibbli minhabba terapija b'Yondelis. Konsultazzjoni ġenetika għandha tkun rakkomandata għal pazjenti li jixtiequ li jkollhom it-tfal wara t-terapija.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, għeja kbira u/jew astenija ġew irrappurtati f'pazjenti li qed jingħataw trabectedin. Pazjenti li jkollhom kwalunkwe minn dawn ir-reazzjonijiet avversi waqt it-terapija m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kkurati b'Yondelis jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi ta' kwalunkwe grad (91% waqt monoterapija u 99.4% waqt terapija kombinata) u inqas minn terz reazzjonijiet avversi serji ta' grad 3 jew 4 fis-severità tagħhom (10% waqt monoterapija u 25% waqt terapija kombinata). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kwalunkwe severità kienu newtrogenija, tqalligħ, rimettar, zieda fl-AST/ALT, anemija, għeja, tromboċitopenija, anoressija u dijarea.

Reazzjonijiet avversi fatali sehhew f'1.9% u 0.6% tal-pazjenti kkurati b'korsijiet ta' monoterapija u ta' terapija kombinata rispettivament. Huma ta' spiss kienu riżultat ta' taħlita ta' reazzjonijiet inkluż panċitopenija, newtrogenija bid-deni, xi wħud b'sepsi, involviment tal-fwied, insuffiċjenza tal-kliewi jew ta' diversi organi, u rabdomijolisi.

Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà li ġej ta' Yondelis huwa bbażat fuq reazzjonijiet avversi rrappurtati fil-provi kliniċi, studji dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u rappurtar spontanju.

It-tabella t'hawn taħt turi r-reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'sarkoma tat-tessut l-artab u b'kanċer tal-ovarju li ġew ikkurati bil-kors rakkomandat ta' Yondelis f'kull indikazzjoni. Sew ir-reazzjonijiet avversi kif ukoll il-valuri tal-laboratorju ntużaw biex jinkisbu l-frekwenzi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma kklassifikati bhala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) u rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni newtrogenika	Sepsis	Xokk settiku	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija Tromboċitopenija Anemija Lewkopenija	Newtrogenija bid-deni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Deidratazzjoni Ipokalamija		
Disturbi psikjatriċi		Insonnja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigħ ta' ras	Sturdament Disġewwsja Newropatija sensorjali periferali Sinkope*		

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet* Disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug*		
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa Fwawar fil-wieċ	Sindrome ta' Tnixxija Kapillari	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispneja Soghla	Embolizmu pulmonari*	Edima pulmonari	
Disturbi gastro-intestinali	Ugħigh addominali Tqalligh Rimettar Stitikezza Dijarea Stomatite	Dispepsja		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fl-alkaline phosphatas e fid-demm Żieda fil-bilirubina fid-demm	Żieda fil-gamma-glutamyltransferase		Insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Sindrome ta' eritrodysastezija palmari-plantari	Raxx Alopeċja Iperpigmentazzjoni tal-ġilda*		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar Żieda fil-fosfokinazi tal-kreatina fid-demm	Artralġja Mijalġija	Rabdomijolizi	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja Deni Edima Infjammazzjoni tal-mukuża*	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni	Ekstravasazzjoni Nekrozi tat-tessut	
Investigazzjonijiet	Żieda fil-kreatinina fid-demm Żieda fl-albumina fid-demm	Tnaqqis fil-piż		

* Reazzjoni avversa għal medicina għall-pazjenti b'kanċer tal-Ovarju biss, inkluża data minn ET743-OVA-301, studju li fih il-pazjenti ntgħazlu b'mod każwali ta' fazi 3 fuq 672 pazjent li rċewew trabectedin (1.1 mg/m²) u PLD (30 mg/m²) kull 3 ġimgħat jew PLD (50 mg/m²) kull 4 ġimgħat; u mill-istudju ET743-OVC-3006 li fih hađu sehem 576 pazjent li rċewew PLD (30 mg/m²) segwit minn trabectedin (1.1 mg/m²) kull 3 ġimgħat jew PLD waħdu (50 mg/m²) kull 4 ġimgħat.

Fil-grupp ta' ET743-OVA-301 Yondelis+PLD, pazjenti mhux bojod (il-biċċa l-kbira Asjatiċi) kellhom incidenza ogħla minn pazjenti bojod ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 (96% kontra 87%), u reazzjonijiet avversi serji (44% kontra 23% f'kull grad). Id-differenzi kienu osservati l-aktar meta kien

hemm newtropsenja (93% kontra 66%), anemija (37% kontra 14%) u tromboċitopenija (41% kontra 19%). Madankollu, l-inċidenzi ta' komplikazzjonijiet kliniċi relatati ma' tossiċità ematoloġika bħal infezzjonijiet jew fsada severa, jew dawk li wasslu għall-mewt jew waqfien tal-kura, kienu simili fiż-żewġ sottopopolazzjonijiet.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Newtropsenja:

Newtropsenja hija t-tossiċità ematoloġika l-aktar komuni. In-newtropsenja segwiet sekwenza prevedibbli ta' bidu rapidu u riversibbiltà, u rari kienet assoċjata ma' deni jew infezzjoni. L-aktar għadd baxx ta' newtrofili seħħ f' medjan ta' 15-il gurnata u rkupra fi żmien ġimgħa. L-analiżi ta' kull ċiklu li saret f' pazjenti kkurati b' korsijiet ta' monoterapija wriet newtropsenja ta' grad 3 jew 4 f' madwar 19% u 8% taċ-ċikli rispettivament. F' din il-popolazzjoni newtropsenja bid-deni seħħet fi 2% tal-pazjenti u f' < 1% taċ-ċikli.

Tromboċitopenija:

Avvenimenti ta' fsada assoċjati ma' tromboċitopenija seħħew f' < 1% tal-pazjenti kkurati bil-kors ta' monoterapija. L-analiżi ta' kull ċiklu li saret f' dawn il-pazjenti wriet tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 f' madwar 3% u < 1% taċ-ċikli rispettivament.

Anemija:

Anemija seħħet f' 93% u f' 94% tal-pazjenti kkurati b' korsijiet ta' monoterapija u ta' terapija kombinata rispettivament. Il-persentaġġ ta' pazjenti anemiċi fil-linja bażi kien 46% u 35% rispettivament. L-analiżi ta' kull ċiklu li saret f' pazjenti kkurati b' korsijiet ta' monoterapija wriet anemija ta' grad 3 jew 4 f' madwar 3% u 1% taċ-ċikli rispettivament.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Żidiet fl-AST/ALT:

Iż-żmien medjan biex jintlaħqu valuri massimi kien ta' hamest ijiem kemm għal AST kif ukoll għal ALT. Il-maġġoranza tal-valuri kienu naqsu għal grad 1 jew fiequ sal-14 jew 15-il jum (ara sezzjoni 4.4). L-analiżi ta' kull ċiklu li saret f' pazjenti kkurati b' korsijiet ta' monoterapija wriet żidiet ta' grad 3 ta' AST u ALT fi 12% u 20% taċ-ċikli rispettivament. Żidiet ta' AST u ALT grad 4 seħħew f' 1% u 2% taċ-ċikli rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet fit-transaminases tjebu għal-livelli ta' grad 1 jew ta' qabel il-kura mill-ġdid fi żmien 15-il jum, u anqas minn 2% taċ-ċikli kellhom żminijiet ta' rkupru itwal minn 25 jum. Żidiet fl-ALT u AST ma seggewx skema kumulattiva imma wrew tendenza lejn żidiet anqas severi matul iż-żmien.

Iperbilirubinimja:

Bilirubin jilhaq il-massimu madwar ġimgħa wara l-bidu u jerga' lura għan-normal madwar ġimagħtejn wara l-bidu.

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied li jwassru tossiċità severa (li tilhaq il-liġi ta' Hy) u manifestazzjonijiet kliniċi ta' ħsara epatika severa ma kinux komuni b' inċidenza aktar baxxa minn 1% ta' sinjali u sintomi individwali li jinkludu suffejra, epatomegalija jew uġiġh fil-fwied. Fil-preżenza ta' ħsara epatika il-mortalità seħħet f' anqas minn 1% tal-pazjenti fiż-żewġ korsijiet.

Reazzjonijiet avversi oħra

Indeboliment tal-fwied: Ġew irrapportati każijiet rari ta' indeboliment tal-fwied (inklużi każi b' riżultati fatali) f' pazjenti f' kundizzjonijiet mediċi bażi serji kkurati bi trabectedin, kemm fi provi kliniċi kif ukoll f' ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suk. Xi fatturi ta' riskju potenzjali li setghu kkontribwixxew għal żieda fit-tossiċità bi trabectedin osservati f' dawn il-każijiet kienu l-ġhoti ta' dożi

mhux skont il-linji gwida, interazzjoni tas-CYP3A4 potenzjalment minhabba substrati multipli tas-CYP3A4 li jkunu qed jikkompetu, jew inibituri tas-CYP3A4, jew nuqqas ta' profilassi b'dexamethasone.

Sindrome ta' Tnixxija Kapillari (CLS, Capillary Leak Syndrome): Ġew irrappurtati każijiet tas-Sindrome ta' Tnixxija Kapillari (CLS) bi trabectedin (inkluż każijiet b'riżultati fatali) (ara s-sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm dejta ristretta dwar l-effetti ta' doża eċċessiva ta' trabectedin. It-tossiċitajiet maġġuri antiċipati kienu gastrointestinali, soppressjoni tal-mudullun u tossiċità epatika. Attwalment, ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal trabectedin. Fil-każ ta' doża eċċessiva, pazjenti għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib u kura ta' appoġġ sintomatiku tinbeda skont il-ħtieġa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċina antineoplastika, Kodiċi ATC: L01CX01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Trabectedin jorbot max-xaqq minuri tal-aċidu deoxyribonukleiku (DNA), u jgħawweġ l-elika lejn ix-xaqq maġġur. Dan l-irbit mad-DNA iqanqal kaskata ta' reazzjonijiet li jaffettwaw diversi fatturi ta' transkrizzjoni, proteini tal-irbit tad-DNA, u mogħdijiet ta' tiswija tad-DNA, li jirriżultaw f'perturbazzjoni taċ-ċiklu taċ-ċellola.

Effetti farmakodinamiċi

Trabectedin ġie muri li jeżerċità attività antiproliferattiva *in vitro* u *in vivo* kontra varjetà ta' razez ta' tumur tal-bniedem, li jinkludu tumuri malinni sperimentali bħalma huma sarkoma, tas-sider, ta' ċelluli mhux żgħar tal-pulmun, tal-ovarju u melanoma.

Investigazzjonijiet bl-elettrokardjogramma (ECG)

Fi studju QT/QTc ikkontrollat bi placebo, trabectedin ma tawwalx l-intervall tal-QTc f'pazjenti b'tumuri malinni solidi avvanzati.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' trabectedin f'sarkoma tat-tessut l-artab huma bbażati fuq prova li fiha l-f'pazjenti ntaġġlu b'mod każwali f'pazjenti b'lipo- jew lejomijosarkoma lokalizzata jew metastatika avvanzata, li l-marda taġġhom kienet avvanzat jew irkadiet wara l-kura b'ta' lanqas anthracyclines u ifosfamide. F'din il-prova trabectedin ingħata jew f'1.5 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini ta' 24 siegħa kull 3 ġimgħat jew f'0.58 mg/m² kull ġimgħa bħala infużjoni ġol-vini għal 3 ġimgħat fuq ċiklu ta' 4 ġimgħat. L-analiżi taż-żmien finali għal progressjoni (TTP) speċifikat fil-protokol wera tnaqqis ta' 2.6% fir-riskju relattiv ta' progressjoni għal pazjenti kkurati fil-grupp ta' 24 siegħa kull 3 ġimgħat [Proporzjon ta' Riskju (HR)= 0.734, Intervall ta' fiduċja (CI): 0.554 - 0.974]. Valuri TTP medjani

kienu 3.7 xhur (CI: 2.1 - 5.4 m) fil-grupp ta' 24 siegħa kull 3 ġimghat u 2.3 xhur (CI: 2.0 - 3.5 m) fil-grupp ta' 3 sigħat kull ġimgha ($p=0.0302$). L-ebda differenzi sinifikattivi ma deheru fis-sopravivenza totali (OS). OS medjana bil-kors ta' 24 siegħa kull 3 ġimghat kienet 13.9 xhur (CI: 12.5 - 18.6) u 60.2% tal-pazjenti kienu haġġin f' siena 1 (CI: 52.0 - 68.5%).

Hemm dejta tal-effikaċja addizzjonali minn 3 provi Fażi ta' II b'parti waħda ta' studju b'popolazzjonijiet simili bl-istess kors. Dawn il-provi evalwaw total ta' 100 pazjent b'lipo- u lejomijosarkoma u 83 pazjent b'tipi oħra ta' sarkoma.

Riżultati minn programm ta' access wiesgħa għal pazjenti b'STS (studju ET743-SAR-3002) juru li fost 903 sugġetti studjati għal OS, iż-żmien medjan ta' sopravivenza kien ta' 11.9 xhur (95% CI: 11.2, 13.8). Is-sopravivenza medjana skont it-tip tal-istologija tat-tumur kienet 16.2 xhur [95% CI: 14.1, 19.5] għal sugġetti b'lejomajosarkomi u b'liposarkomi u 8.4 xhur [95% CI: 7.1, 10.7] għal sugġetti b'tipi ta' sarkomi oħrajn. Is-sopravivenza medjana għal sugġetti b'liposarkoma kienet 18.1 xhur [95% CI: 15.0, 26.4] u għal sugġetti b'lejomajosarkoma kienet 16.2 xhur [95% CI: 11.7, 24.3].

Dejta addizzjonali dwar l-effikaċja hija disponibbli minn studju ta' fażi III li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv, ta' trabectedin vs. dacarbazine (Studju ET743-SAR-3007), f'pazjenti kkurati għal lipo u lejomijosarkoma li ma tistax titneħħa jew li hija metastatika, li kienu kkurati qabel b'kors li kien fih mill-inqas anthracycline u ifosfamide, jew kors li kien fih anthracycline u kors addizzjonali wiehed ta' kimoterapija ċitotossika. Il-pazjenti fil-fergħa ta' trabectedin kienu meħtieġa li jirċievu injezzjoni minn ġol-vina ta' 20 mg ta' dexamethasone qabel kull infużjoni ta' trabectedin. B'mod ġenerali, 384 pazjent intgħażlu b'mod każwali għall-grupp ta' trabectedin [1.5 mg/m² darba kull tliet ġimghat (q3wk 24-h)] u 193 pazjent għall-grupp ta' dacarbazine (1 g/m² darba kull tliet ġimghat). L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 56 sena (medda ta' 17 sa 81), 30% kienu rġiel, 77% Kawkasi, 12% Afrikani Amerikani u 4% Asjatiċi. Il-pazjenti fil-fergħat ta' trabectedin u dacarbazine irċevew medja ta' 4 u 2 ċikli rispettivament. Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja tal-istudju kien OS, li inkluda 381 avveniment ta' mewt (66% tal-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali): 258 (67.2%) mewt fil-grupp ta' trabectedin u 123 (63.7%) mewt fil-grupp ta' dacarbazine (HR 0.927 [95% CI: 0.748, 1.150; $p=0.4920$]). L-analiżi finali ma wriet l-ebda differenza sinifikanti b'segwitu ta' sopravivenza medjana ta' 21.2 xahar, li rriżultat f' medjan ta' 13.7 xahar (95% CI: 12.2, 16.0) għal fergħa ta' trabectedin, u 13.1 xahar [95% CI: 9.1, 16.2] għall-fergħa ta' dacarbazine. Il-punti aħħarin sekondarji ewlenin huma miġbura fil-qosor fit-tabella hawn taħt:

Riżultati tal-effikaċja minn Studju ET743-SAR-3007

Punti aħharin/Popolazzjoni tal-istudju	Trabectedin	Dacarbazine	Proporzjoni ta' Periklu (Hazard Ratio) /Proporzjon ta' Probabilità (Odds Ratio)	valur <i>p</i>
Punt aħhari primarju	n=384	n=193		
Sopravivenza globali, n (%)	258 (67.2%)	123 (63.7%)	0.927 (0.748-1.150)	0.4920
Punti aħharin sekondarji	n=345	n=173		
PFS (xhur; 95% CI)	4.2	1.5	0.55 (0.44, 0.70)	<0.0001
ORR, n (%); Proporzjon ta' probabbiltà (Odds ratio) (95% CI)	34 (9.9%)	12 (6.9%)	1.47 (0.72, 3.2)	0.33
DOR (xhur; 95% CI)	6.5	4.2	0.47 (0.17, 1.32)	0.14
CBR, n (%); Proporzjon ta' probabbiltà (Odds ratio) (95% CI)	34.2%	18.5%	2.3 (1.45, 3.7)	<0.0002

Dejta addizzjonali dwar l-effikaċja hija disponibbli minn studju tal-fażi II open-label, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali u li sar f'aktar minn ċentru wiehed, [JapicCTI-121850] li twettaq f'pazjenti Ġappuniżi b'sarkoma relatata mat-traslokazzjoni (*translocation-related sarcoma - TRS*), bl-aktar komuni tkun liposarkoma myxoid taċ-ċelluli tondi (*myxoid round-cell liposarcoma*) (n=24), sarkoma sinovjali (n=18), kondrosarkoma mesenkimali (*mesenchymal chondrosarcoma*) (n=6), u sarkoma ekstraskelletali Ewing/PNET, sarkoma tal-parti ratba alveolari (*alveolar soft part sarcoma*), rabdomijosarkoma alveolari u sarkoma taċ-ċelluli ċari (*clear cell sarcoma*) (n=5 kull waħda). L-istudju evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' trabectedin kontra l-aħjar kura ta' appoġġ (BSC) bħalaterapija tat-tieni linja jew terapija li tingħata aktar tard għal pazjenti b'TRS avvanzata li ma jirrispondux jew li huma intolleranti għal kors standard ta' kimoterapija. Il-pazjenti rċievew id-doża ta' trabectedin ta' 1.2 mg/m² rakkomandata għal pazjenti Ġappuniżi [1.2 mg/m² darba kull 3 ġimgħat (q3wk 24-h)]. Total ta' 76 pazjent Ġappuniż kien u rreġistrati fl-istudju, fosthom 73 pazjent li ġew inklużi fis-sett tal-analiżi finali. Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien il-PFS, li wera titjib statistikament sinifikanti favur trabectedin fuq il-BSC [HR=0.07; 95% CI: 0.03-0.16; p<0.0001], b'PFS medjan fil-grupp ta' trabectedin ta' 5.6 xhur [95% CI: 4.1-7.5] u fil-grupp tal-BSC ta' 0.9 xhur [95% CI: 0.7-1.0]. Il-punti aħħarin sekondarji inkludew rispons oġġettiv analizzat bl-użu ta' kriterji RECIST u Choi. Bl-użu ta' kriterji RECIST, l-ORR fost il-pazjenti kkurati bi trabectedin kienet ta' 3 (8.1%; 95% CI: 1.7-21.9%) u 0 (0%, 95% CI: 0.0-9.7%) fost pazjenti kkurati bl-aħjar kura ta' appoġġ, filwaqt li s-CBR kienet ta' 24 (64.9%, 95% CI: 47.5-79.9%) kontra 0 (0%, 95% CI: 0.0-9.7%), rispettivament. Bl-użu tal-kriterji Choi, l-ORR fost il-pazjenti kkurati bi trabectedin kienet ta' 4 (10.8%; 95% CI: 3.0-25.4%) u 0 (0%, 95% CI: 0.0-9.7%) fost pazjenti kkurati bl-aħjar kura ta' appoġġ, filwaqt li s-CBR kienet ta' 7 (18.9%, 95% CI: 8.0-35.2%) kontra 0 (0%, 95% CI: 0.0-9.7%), rispettivament.

L-effikaċja tat-taħlita ta' Yondelis/PLD f'kanċer tal-ovarju li rkada hija bbażata fuq ET743-OVA-301, studju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali ta' fażi 3 fuq 672 pazjent li rċievew trabectedin (1.1 mg/m²) u PLD (30 mg/m²) kull 3 ġimgħat jew PLD (50 mg/m²) kull 4 ġimgħat. L-analiżi primarja tas-sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda (PFS) saret f'645 pazjent b'marda li l-progressjoni tagħha tista' titkejjel u kienet stmata permezz ta' analiżi radjoloġika indipendenti. Kura b'terapija kombinata wasslet għal tnaqqis fir-riskju ta' progressjoni tal-marda ta' 21% meta mqabbla ma' PLD waħdu (HR=0.79, CI: 0.65 - 0.96, p=0.0190). Analizi sekondarja ta' PFS u tar-rata ta' rispons ukoll iffavorixxiet il-grupp ta' terapija kombinata. Ir-riżultati tal-analiżi maġġuri tal-effikaċja huma miġbura fit-tabella hawn taħt:

Analizi tal-effikaċja minn ET743-OVA-301

	Yondelis+PLD	PLD	Proporzjon ta' Risju/Odds	Valur p
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni				
Analizi radjoloġika indipendenti, marda li tista' titkejjel *	n=328	n=317		
PFS medjana (95% CI) (xhur)	7.3 (5.9-7.9)	5.8 (5.5-7.1)	0.79 (0.65-0.96)	0.0190 ^a
Rata ta' PFS wara 12-il xahar (95% CI) (%)	25.8 (19.7-32.3)	18.5 (12.9-24.9)		
Analizi onkoloġika indipendenti, magħżula b'mod każwali kollha	n=336	n=335		
PFS medjana (95% CI) (xhur)	7.4 (6.4-9.2)	5.6 (4.2-6.8)	0.72 (0.60-0.88)	0.0008 ^a
Sopravivenza Globali (Analiżi finali - n=522 avveniment)				
Magħżula b'mod każwali kollha	n=337	n=335		
OS medjan (95% CI) (xhur)	22.2 (19.3-25.0)	18.9 (17.1-21.5)	0.86 (0.72-1.02)	0.0835 ^a
Sopravivenza globali f'popolazzjoni sensitiva għall-platinum (Analiżi finali n=316-il avveniment)				
	n=218	n=212		
OS medjan (95% CI) (xhur)	27.0 (24.1-31.4)	24.1 (20.9-25.9)	0.83 (0.67-1.04)	0.1056 ^a

Rata ta' Rispons Globali (ORR)				
Evalwazzjoni indipendenti tar-radjologija, kollox b'mod każwali	n=337	n=335		
ORR (95% CI) (xhur)	27.6 (22.9-32.7)	18.8 (14.8-23.4)	1.65 (1.14-2.37)	0.0080 ^b

* Analizi primarja tal-effikaċja

^a Test log rank

^b Test ta' Fisher

Ibbażat fuq evalwazzjoni onkoloġika indipendenti, pazjenti b'intervall ta' mingħajr platinum (PFI) ta' < 6 xhur (35% b'Yondelis+PLD u 37% fil-grupp ta' PLD) kellhom PFS simili fiż-żewġ gruppi bit-tnejn juru PFS medjan ta' 3.7 xhur (HR=0.89, CI: 0.67 - 1.20). F'pazjenti b'PFI ta' ≥ 6 xhur (65% b'Yondelis+PLD u 63% fil-grupp ta' PLD), PFS medjana kienet 9.7 xhur fil-grupp ta' Yondelis+PLD meta mqabbel ma' 7.2 xhur fil-grupp ta' monoterapija b'PLD (HR=0.66, CI: 0.52 - 0.85).

Fl-analizi finali, l-effett tat-taħlita ta' Yondelis+PLD vs PLD waħdu, is-sopravivenza globali kienet aktar qawwija f'pazjenti b'PFI ta' ≥ 6 xhur (popolazzjoni sensitiva għall-platinum 27.0 vs. 24.1 xhar, HR=0.83, CI: 0.67 - 1.04) minn f'dawk b'PFI ta' < 6 xhur (popolazzjoni rezistenti għall-platinum 14.2 vs. 12.4 xhur, HR=0.92, CI: 0.70 - 1.21).

Il-benefiċċju fl-OS b'Yondelis flimkien ma' PLD ma kienx dovut għall-effett ta' terapija sussegwenti, li kienu bbilancjati sew bejn iż-żewġ fergħat tal-kura.

Fl-analizi ta' diversi fatturi inkluż PFI, l-effett tal-kura fuq is-sopravivenza globali kien jiffavorixxi b'mod statistikament sinifikanti t-taħlita ta' Yondelis+PLD fuq PLD waħdu (kollha b'mod każwali; p=0.0285; popolazzjoni sensitiva għall-platinum p=0.0319).

Ma nstabet l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn il-gruppi ta' kura fil-kejl globali tal-Kwalità tal-Ħajja.

Il-kombinazzjoni Yondelis+PLD f'kanċer tal-ovarji rikadut giet evalwata fl-istudju ET743-OVC-3006, studju ta' fażi 3 li fih nisa b'kanċer tal-ovarji wara li t-tieni kors li fih il-platinu ma rnexxiex, ġew randomizzati għal Yondelis (1.1 mg/m²) u PLD (30 mg/m²) kull 3 ġimgħat jew PLD (50 mg/m²) kull 4 ġimgħat. Il-partecipanti tal-istudju kienu meħtieġa jkunu sensitivi għall-platinu (PFI ≥ 6 xhur) wara l-ewwel kors tagħhom li fih il-platinu u kienu meħtieġa jkollhom rispons shiħ jew parzjali għal kimoterapija tat-tieni linja bbażata fuq il-platinu (mingħajr restrizzjonijiet ta' PFI) li jfisser li dawn il-pazjenti setgħu jkunu jew sensitivi għall-platinu (PFI ≥ 6 xhur) jew rezistenti għall-platinu (PFI < 6 xhur) wara t-tieni kors tagħhom li fih il-platinu. Analizi post-hoc iddeterminat li 42 % tal-individwi rreġistrati kienu rezistenti għall-platinu (PFI < 6 xhur) wara l-aħħar kors tagħhom li fih il-platinu.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju ET743-OVC-3006 kien l-OS u l-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu l-PFS u l-ORR. L-istudju ġie mdaqqas biex jirreġistra madwar 670 pazjenta sabiex jiġu osservati 514-il mewta għall-identifikazzjoni ta' HR ta' 0.78 għal OS b'setgħa ta' 80 % minhabba l-livell ta' sinifikat miż-żewġ naħat ta' 0.05 mifruż fiż-żewġ analizijiet ipplanati dwar l-OS, f'analizi interim (60% jew 308/514-il mewta) u analizi finali (514-il mewta). Żewġ analizijiet ta' futilità mhux skedati bikrija saru fuq talba tal-Kumitat ta' Monitoraġġ tad-Data Indipendenti (IDMC, Independent Data Monitoring Committee). Wara li saret it-tieni analizi ta' futilità f'45 % tal-avvenimenti pplanati (232/514-il mewta), l-IDMC irrakkomanda li jitwaqqaf l-istudju minhabba (1) il-futilità tal-analizi primarja dwar l-OS u (2) riskju eċċessiv ibbażat fuq l-iżbilanċ tal-avvenimenti avversi mhux favur Yondelis+PLD. F'terminazzjoni bikrija tal-istudju, 9% (52/572 ittrattati) tal-individwi waqqfu t-trattament, 45% (260/576 randomizzati) waqqfu s-segwitu, u 54% (310/576 randomizzati) ġew iċċensurati għal valutazzjoni ta' OS, li tipprekludi stimi affidabbli tal-punti tat-tmiem tal-PFS u l-OS.

Ma hemm l-ebda tagħrif disponibbli li jqabbel Yondelis+PLD ma' kors ibbażat fuq platinum f'pazjenti li għandhom rispons favorevoli għal platinum.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju ta' fażi I-II ta' SAR-2005, ġew irregistrati total ta' 50 pazjent pedjatriku b'rabdomajosarkoma, sarkoma ta' Ewing jew sarkoma tat-tessut artab mhux rabdomajosarkoma. Tmien pazjenti ġew ikkurati b'doża ta' 1.3 mg/m² u 42 b'1.5 mg/m². Trabectedin inġhata b'hala infużjoni ġol-vina ta' 24 siegħa kull 21 jum. Erbgħin pazjent kienu evalwabbli għal kolloxx għal rispons. Ġie osservat rispons parzjali wieħed (PR) ikkonfermat ċentralment: RR ġenerali: 2.5% CI95% (0.1%-13.2%). Il-PR ikkorrisponda għal pazjent b'rabdomajosarkoma alveolari. It-tul tar-rispons kien ta' 6.5 xhur. Ebda rispons ma ġie osservat għal sarkoma ta' Ewing u NRSTS, [RR: 0% CI95% (0%-30.9%)]. Tliet pazjenti kisbu stabbiltà fil-marda (wieħed b'rabdomajosarkoma wara 15-il ċiklu, wieħed b'sarkoma tat-tip 'spindle cell' wara 2 ċikli, u wieħed b'sarkoma ta' Ewing wara 4 ċikli).

Reazzjonijiet avversi inkludew żieda riversibbli ta' enzimi tal-fwied u avvenimenti ematoloġiċi; barra minn hekk, ġew irrapportati wkoll deni, infezzjoni, deidratazzjoni u trombożi/emboliżmu.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Distribuzzjoni

L-espożizzjoni sistemika wara għoti fil-vini b'hala infużjoni b'rata kostanti huwa proporzjonali mad-doża f'doži sa u li jinkludu 1.8 mg/m². Il-profil farmakokinetiku ta' trabectedin huwa konsistenti ma' mudell ta' dispożizzjoni b'kategoriji differenti.

Wara l-għoti ġol-vini, trabectedin juri volum ta' distribuzzjoni apparenti għoli, konsistenti ma' irbit estensiv ta' proteini fit-tessuti u fil-plażma (94 sa 98% ta' trabectedin fil-plażma huwa marbut mal-proteini). Il-volum ta' distribuzzjoni ta' trabectedin fi stat fiss f'suġġetti umani jaqbeż 5,000 litru.

Bijotrasformazzjoni

Ċitokroma P450 3A4 hija ċ-ċitokroma P450 izoenzima maġġura responsabbli għal metabolizmu ossidattiv ta' trabectedin f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Enzimi oħra P450 jistgħu jikkontribwixxu għal metabolizmu. Trabectedin ma jinduċix jew jinibixxi enzimi ċitokromi P450 maġġuri.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni renali ta' trabectedin mhux mibdul fil-bnedmin hija baxxa (anqas minn 1%). Il-half-life terminali hija twila (valur tal-popolazzjoni tal-fażi ta' eliminazzjoni terminali: 180 siegħa). Wara doża ta' trabectedin radjutikkettat mogħti lil pazjenti bil-kanċer, l-irkupru medju (SD) fl-ippurgar tar-radjuattività totali kien ta' 58% (17%), u l-irkupru medju (SD) fl-awrina kien ta' 5.8% (1.73%). Ibbażat fuq l-istima tal-popolazzjoni għar-rata ta' eliminazzjoni mill-plażma ta' trabectedin (30.9 l/siegħa) u proporzjon ta' demm/plażma (0.89), ir-rata ta' eliminazzjoni ta' trabectedin fid-demmi shiħ hija madwar 35 l/siegħa. Dan il-valur huwa madwar nofs ir-rata ta' ċirkolazzjoni tad-demmi fil-fwied tal-bniedem. Għalhekk il-proporzjon ta' estrazzjoni ta' trabectedin hija kkunsidrata moderata. Il-varjabilità bejn il-pazjenti tal-istima tal-popolazzjoni għar-rata ta' tneħħija ta' trabectedin kienet ta' 51% u l-varjabilità bejn il-pazjenti kienet 28%.

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li meta mogħti flimkien ma' PLD, it-tneħħija mill-plażma ta' trabectedin naqset b'31%; il-farmakokinetika fil-plażma ta' PLD ma kinitx influwenzata mill-għoti fl-istess waqt ta' trabectedin.

Popolazzjonijiet speċjali

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li r-rata ta' tneħħija ta' trabectedin mhix influwenzata mill-età (firxa 19 - 83 sena), sess, piż totali tal-ġisem (firxa: 36 sa 148 kg) jew erja tas-superfiċje tal-ġisem (firxa: 0.9 sa 2.8 m²).

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-koncentrazzjonijiet ta' trabectedin fil-plażma osservati fil-popolazzjoni Ġappuniża fil-livell tad-doża ta' 1.2 mg/m² kienu ekwivalenti għal daww miksuba fil-popolazzjoni tal-Punent mhux Ġappuniża f' doża ta' 1.5 mg/m².

Indeboliment tal-kliewi

Ma hemm l-ebda influwenza rilevanti fuq funzjoni renali mkejla bir-rata ta' tneħħija ta' krejatinina fuq il-farmakokinetika ta' trabectedin fi ħdan il-medda ta' valuri (≥ 30.3 ml/min) preżenti f' pazjenti li kienu inkluzi fl-istudji kliniċi. Ma hemm l-ebda dejta f' pazjenti b' rata ta' tneħħija ta' krejatinina ta' anqas minn 30.3 ml/min. L-irkupru baxx (<9% ta' pazjenti studjati) tar-radjuattività totali fl-awrina wara doża waħda ta' trabectedin ittikketat b'¹⁴C indikat li indeboliment renali għandu f'it influwenza fuq l-eliminazzjoni ta' trabectedin jew il-metaboliti tiegħu.

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' trabectedin għe vvalutat fi 15-il pazjent bil-kanċer f' doži li jvarjaw minn 0.58 sa 1.3 mg/m² mogħtija bħala infużjoni ta' 3 sigħat. L-espożizzjoni għal trabectedin normalizzata f' doża medja ġeometrika (AUC) żdiedet b'97% (90% CI: 20%, 222%) f' 6 pazjenti b' indeboliment moderat tal-fwied (livelli ta' bilirubina fis-serum miżjudin minn 1.5 sa 3 x ULN u żieda tal-aminotransferases (AST jew ALT) ta' < 8 x ULN) wara l-għoti ta' doża waħda ta' trabectedin ta' 0.58 mg/m² (n=3) jew ta' 0.9 mg/m² (n=3) meta mqabbel ma' 9 pazjenti b' funzjoni normali tal-fwied wara l-għoti ta' doża waħda ta' trabectedin ta' 1.3 mg/m² (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Dejta ta' qabel l-użu kliniku tindika li trabectedin għandu effett ristrett fuq sistemi kardjovaskulari, respiratorji u nervużi ċentrali f' espożizzjonijiet taħt il-medda klinika terapewtika, f' termini ta' AUC.

L-effetti ta' trabectedin fuq il-funzjoni kardjovaskulari u respiratorji ġew mistħarrġa *in vivo* (xadini *Cynomolgus* illoppjati). Skeda ta' infużjoni ta' siegħa kienet magħżula biex tilhaq livelli massimi fil-plażma (valuri C_{max}) fil-medda ta' daww osservati fil-klinika. Il-livelli ta' trabectedin fil-plażma li intlaħqu kienu 10.6 ± 5.4 (C_{max}), oghla minn daww milħuqa f' pazjenti wara infużjoni ta' 1500 µg/m² għal 24 (C_{max} ta' 1.8 ± 1.1 ng/ml) u simili għal daww milħuqa wara għoti tal-istess doża minn infużjoni ta' 3 sigħat (C_{max} ta' 10.8 ± 3.7 ng/ml).

Majelosoppressjoni u epatossicità kienu identifikati bħala tossicità primarja għal trabectedin. Riżultati osservati kienu jinkludu tossicità ematopoetika (lewkopenija severa, anemija, u tnaqqis limfojde u tal-mudullun) kif ukoll żidiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, deġenerazzjoni epatoċellulari, nekrozi epiteljali intestinali u reazzjonijiet severi fis-sit tal-injezzjoni. Riżultati tossikoloġiċi tal-kliewi kienu osservati fi studji ta' tossicità ta' diversi ċikli magħmula fix-xadini. Dawn ir-riżultati kienu sekondarji għal reazzjoni lokali severa fis-sit tal-għoti, u għaldaqstant mhux ċertament attribwiti għal trabectedin; madankollu, għandha tkun garantita l-kawtela fl-interpretazzjoni ta' dawn ir-riżultati renali, u tossicità relatata mal-kura ma tistax tiġi eskluża.

Trabectedin huwa ġenotossiku kemm *in vitro* u *in vivo*. Ma sarux studji ta' karcinogeneċità fuq tul ta' żmien.

Ma sarux studji fuq fertilità bi trabectedin iżda bidliet istopatoloġiċi ristretti kienu osservati fil-gonadi fl-istudji ta' tossicità tad-doži ripetuti. B' konsiderazzjoni tan-natura tat-taħlita (ċitotossika u mutagenika), x'aktarx li taffettwa l-kapaċità riproduttiva.

It-trasferiment ta' trabectedin mill-plaċenta u l-esponiment fetali għal trabectedin ġew osservati fi studju f' firien tqal li rċievw doża waħda i.v. ta' ¹⁴C-trabectedin ta' 0.061 mg/kg. Il-koncentrazzjoni massima ta' radjuattività fit-tessut fetali kienet simili għal dik fil-plażma jew fid-demmi tal-omm.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose

Potassium dihydrogen phosphate

Phosphoric acid (għal aġġustament tal-pH)

Potassium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat jew jiġi dilwit ma' prodotti mediċinali oħra hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa

60 xahar

Wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika ntweriet għal 30 siegħa f'temperatura sa 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun dilwita u użata minnufih. Jekk ma tkunx dilwita u użata minnufih, il-ħinijiet ta' ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu tal-prodott rikostitwit huma r-responsibbiltà tal-utent u normalment ikunu mhux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2 °C sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u gġustifikati.

Wara dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika baqgħet sa 30 siegħa f'temperatura sa 25 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Yondelis 0.25 mg

Kunjett tal-ħġieġ bla kulur Tip I b'tapp tal-lastku butyl mgħotti b'sigill tal-aluminju flip-off li fih 0.25 mg ta' trabectedin.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

Yondelis 1 mg

Kunjett tal-ħġieġ bla kulur Tip I b'tapp tal-lastku butyl mgħotti b'sigill tal-aluminju flip-off li fih 1 mg ta' trabectedin.

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Preparazzjoni għall-infużjoni fil-vini

Yondelis ma għandux jiġi rrikostitwit u dilwit aktar qabel infużjoni ġol-vini. Għandhom jintużaw tekniki asettici xierqa sabiex tithejja l-infużjoni (ara l-Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u għad-dilwizzjoni).

Meta jintuża bħala tahlita ma' PLD, il-pajp ta' ġol-vina għandu jitlahlah sew b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 50 mg/ml (5%) glucose wara l-għoti ta' PLD u qabel l-għoti ta' Yondelis. L-użu ta' kwalunkwe dilwent ieħor minbarra soluzzjoni għall-infużjoni ta' 50 mg/ml (5%) glucose għal din il-linja ta' flaxxjar jista' jikkawża preċipitazzjoni ta' PLD (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' PLD għall-istruzzjonijiet speċifiċi dwar l-immaniġġjar).

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Yondelis 0.25 mg

Kull kunjett li fih 0.25 mg ta' trabectedin huwa rrikostitwit b'5 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. Is-soluzzjoni miksuba għandha konċentrazzjoni ta' 0.05 mg/ml u hija għal użu ta' darba biss.

Siringa hija użata biex tinjetta 5 ml ta' ilma għall-injezzjoni sterili għal ġol-kunjett. Il-kunjett għandu jiġi mċaqlaq sakemm ikun inhall kollox. Is-soluzzjoni rikostitwita tirriżulta f'soluzzjoni ċara, bla kulur jew xi ffit safranija, essenzjalment hielsa minn frak vizibbli.

Din is-soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg/ml ta' trabectedin. Jehtieg li tkun dilwita u għandha tintuża darba biss.

Yondelis 1 mg

Kull kunjett li fih 1 mg ta' trabectedin huwa rrikostitwit b'20 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. Is-soluzzjoni miksuba għandha konċentrazzjoni ta' 0.05 mg/ml u hija għal użu ta' darba biss.

Siringa hija użata biex tinjetta 20 ml ta' ilma għall-injezzjoni sterili għal ġol-kunjett. Il-kunjett għandu jiġi mċaqlaq sakemm ikun inhall kollox. Is-soluzzjoni rikostitwita tirriżulta f'soluzzjoni ċara, bla kulur jew xi ffit safranija, essenzjalment hielsa minn frak vizibbli.

Din is-soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg/ml ta' trabectedin. Jehtieg li tkun dilwita u għandha tintuża darba biss.

Istruzzjonijiet biex tkun dilwita

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita b'soluzzjoni għal infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni ta' glucose għal infużjoni 50 mg/ml (5%). Il-volum mehtieg huwa kkalkulat kif ġej:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{dożaġġ individwali (mg/m}^2\text{)}}{0.05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Erja Superfiċjali tal-Ġisem

Jekk se jingħata permezz ta' linja ċentrali fil-vina, l-ammont adegwat ta' soluzzjoni rikostitwita għandu jittiehed mill-kunjett u jiżdied fil-borża tal-infużjoni li jkun fiha ≥ 50 ml tad-dilwent (soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni għall-infużjoni ta'

glucose 50 mg/ml (5%)), biex b'hekk il-konċentrazzjoni ta' trabectedin fis-soluzzjoni għall-infużjoni tkun ≤ 0.030 mg/ml.

Jekk aċċess venuż ċentrali ma jkunx possibbli u tkun trid tintuża linja ġo' vina periferali, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi miżjuda ġo borża tal-infużjoni li fiha $\geq 1,000$ ml ta' dilwent (soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose 50 mg/ml (5%).

Soluzzjonijiet parenterali għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal fraq qabel l-ġhoti. Malli l-infużjoni tkun ippreparata, hija għandha tingħata minnufih.

Istruzzjonijiet għal manipulazzjoni u rimi

Yondelis huwa prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bħal taħlitiet potenzjalment tossiċi oħra, għandha tintuża l-kawtela waqt il-manipulazzjoni. Proċeduri għal manipulazzjoni u rimi xieraq ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi għandhom jiġu segwiti. L-istaff għandhom jiġu mharrġa fit-teknikalitajiet korretti biex jirrikostitwixxu u jiddilwu l-prodott mediċinali u għandhom jilbsu ħwejjeġ protettivi inklużi maskra, nuċċali u ingwanti waqt ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni. Impjegati tqal għandhom jiġu esklużi milli jaħdmu b'dan il-prodott mediċinali.

Kuntatt aċċidentali mal-ġilda, l-għajnejn jew ir-riti mukużi għandu jiġi ttrattat minnufih b'ammonti abbondanti ta' ilma.

L-ebda inkompatibbiltà ma ġiet osservata bejn Yondelis u fliexken ta' ħġieġ tip I, boroż u pajpijiet tal-polyvinylchloride (PVC) u polyethylene (PE), kontenituri għall-ħażna magħmula minn polyisoprene u sistemi ta' aċċess vaskulari impjantabbli tat-titanium.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Yondelis 0.25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Settembru 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 03 ta' Awwissu 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra – Kunjett ta' 0.25 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yondelis 0.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trabectedin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 0.25 mg ta' trabectedin.
1 ml ta' soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg ta' trabectedin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sucrose, potassium dihydrogen phosphate, phosphoric acid u potassium hydroxide.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1 fih 0.25 mg trabectedin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u aktar dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: Immaniġġjah b'attenzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg. Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott medicinali, ara l-fuljett tat-tagħrif.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/07/417/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Tikketta tal-kunjett – Kunjett ta' 0.25 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Yondelis 0.25 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trabectedin
Użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.25 mg trabectedin

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra – Kunjett ta' 1 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yondelis 1 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trabectedin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 1 mg ta' trabectedin.
1 ml ta' soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg ta' trabectedin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sucrose, potassium dihydrogen phosphate, phosphoric acid u potassium hydroxide.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1 fih 1 mg trabectedin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u aktar dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: Immaniġġjah b'attenzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ. Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara l-fuljett tat-tagħrif.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/07/417/002

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Tikketta tal-kunjett – Kunjett ta' 1 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Yondelis 1 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trabectedin
Użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mg trabectedin

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-pazjent

Yondelis 0.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Yondelis 1 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni trabectedin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Yondelis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Yondelis
3. Kif għandek tiehu Yondelis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Yondelis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Yondelis u għalxiex jintuża

Yondelis fih is-sustanza attiva trabectedin. Yondelis huwa mediċina kontra l-kanċer li taħdem billi jimpedixxi ċ-ċelluli tat-tumuri milli jimmultiplikaw.

Yondelis jintuża għat-kura ta' pazjenti b'sarkoma tat-tessuti rotob avvanzata, wara li mediċini oħra ma jkunux ħadmu b'suċċess jew il-pazjenti mhumiex adattati biex jirċevuhom. Sarkoma tat-tessuti rotob hija marda mallinna li tibda x'imkien fit-tessuti rotob, bħal fil-muskoli, ix-xaħam jew tessuti oħra (pereżempju qarquċ jew kanali tad-demem).

Yondelis kombinat ma' pegylated liposomal doxorubicin (PLD: mediċina oħra kontra l-kanċer) jintuża għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-ovarju li jitfaċċa mill-ġdid wara tal-inqas terapija waħda minn qabel u li mhumiex rezistenti għall-mediċini kontra l-kanċer li fihom komposti tal-platinum.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Yondelis

Tihux Yondelis:

- jekk inti allergika għal trabectedin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6),
- jekk għandek xi infezzjonijiet serji,
- jekk qed tredda',
- jekk ser tirċievi l-vaċċin tad-deni tas-suffejra.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Yondelis

Yondelis jew it-taħlita tiegħu ma' PLD m'għandux jintuża jekk għandek problemi severi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb tiegħek.

Għid lit-tabib tiegħek jekk taf jew tissuspetta li għandek xi waħda milli msemmija hawn isfel qabel tibda kura b'Yondelis:

- Problemi fil-fwied jew fil-kliewi.
- Problemi fil-qalb jew storja ta' problemi fil-qalb.
- Frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF) taħt il-limitu t'isfel tan-normal.
- Irċivejt kura b'doża għolja ta' anthracycline fil-passat.

Għandek tfittex l-attenzjoni medika minnufih jekk xi waħda minn dawn il-kundizzjonijiet imsemmija hawn isfel titfaċċa:

- Jekk tizviluppa deni peress li Yondelis jista' jikkawża effetti sekondarji li jaffettwaw id-demm u l-fwied tiegħek.
- Jekk thossok ma tiflaħx, trid tirremetti jew ma tistax tixrob fluwidi u għalhekk tagħmel inqas awrina minkejja li tingħata mediċini kontra d-dardir.
- Jekk thoss ugħigh sever jew nuqqas ta' saħħa fil-muskoli peress li dan jista' jkun sinjal ta' ħsara lill-muskoli tiegħek (rabdomijolisi; ara sezzjoni 4).
- Jekk tinnota li l-infużjoni ta' Yondelis tohroġ mill-vina tiegħek waqt li qed tingħatalek. Dan jista' jwassal għall-ħsara u mewt taċ-ċelluli tat-tessut madwar is-sit tal-injezzjoni (nekrosi tat-tessut, ara wkoll sezzjoni 4) li tista' teħtieġ l-intervent tal-kirurgu.
- Jekk għandek reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva). F'dan il-każ tista' tesperjenza wiehed mis-sinjali li ġejjin jew aktar: deni, diffikultà fit-teħid tan-nifs, ħmura jew fwawar fil-ġilda jew raxx, thossok ma tiflaħx (dardir) jew thossok marid/a (rimettar; ara sezzjoni 4).
- Jekk tinnota nefha parzjali jew ġenerali (edima) mingħajr spjegazzjoni, bil-possibbiltà ta' mejt, sturdament jew għatx (pressjoni baxxa tad-demm). Dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni (sindrome ta' tnixxija kapillari) li tista' tikkawża akkumulazzjoni eċċessiva ta' fluwidu fit-tessuti tiegħek, u li tkun teħtieġ valutazzjoni medika urġenti mit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Yondelis m'għandux jintuza fi tfal taħt it-18-il sena b'sarkomi pedjatriċi.

Mediċini oħra u Yondelis

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

M'għandekx tieħu Yondelis jekk ser tieħu l-vaċċin tad-deni tas-suffejra u mhux rakkomandat li tieħu Yondelis jekk ser tirċievi vaċċin li jkun fih partiċelli ħajjin ta' vajrus. L-effett ta' mediċini li jkun fihom phenytoin (għal epilessija) jista' jitnaqqas jekk jingħata ma' Yondelis u għalhekk dan mhux rakkomandat li jsir.

Jekk qed tuza kwalunkwe mediċina minn dawn matul il-kura tiegħek b'Yondelis, għandek bżonn tiġi mmonitorat mill-qrib, peress li l-effetti ta' Yondelis jistgħu:

- jitnaqqsu (pereżempju: mediċini li fihom rifampicin (għal infezzjonijiet bil-batterji), phenobarbital (għal epilessija) jew St. John's Wort (Hypericum perforatum, mediċina għad-dipressjoni magħmula mill-ħxejjex)) jew

- jizdiedu (eżempji huma mediċini li fihom ketoconazole jew fluconazole (għal infezzjonijiet fungali), ritonavir (għal infezzjoni bil-vajrus tal-immunodeficijenza umana [HIV], clarithromycin (għal infezzjonijiet batteriċi), aprepitant (għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar), ċiklosporin (jimpendixxi s-sistema ta' difiża tal-ġisem) jew verapamil (għal pressjoni għolja tad-demm u kundizzjonijiet tal-qalb)).

Għalhekk, l-użu ta' kwalunkwe mediċina minn dawn flimkien ma' Yondelis għandu jiġi evitat, jekk dan ikun possibbli.

Jekk tingħata Yondelis jew it-taħlita Yondelis+PLD flimkien ma' mediċina li tista' tikkawża ħsara lill-fwied jew lill-muskoli (rabdomijolisi), għandek mnejn ikollok bżonn li tiġi mmonitorajt mill-qrib peress li jista' jkun hemm riskju akbar ta' ħsara fil-fwied jew fil-muskoli. Mediċini li fihom statins (li jnaqqsu l-livelli ta' kolesterol u li jipprevjenu mard kardjovaskulari) huma eżempji ta' mediċini li jistgħu jagħmlu ħsara lil muskolu.

Yondelis mal-alkoħol

Il-konsum tal-alkoħol għandu jiġi evitat waqt il-kura b'Yondelis peress li dan jista' jagħmel ħsara lill-fwied.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Yondelis ma għandux jintuża matul tqala. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Għandhom jintużaw prekawzjonijiet adegwati ta' kontraċezzjoni minn nisa li jistgħu jgħorġu tqal meta jingħataw Yondelis u għal 3 xhur wara li tintemm il-kura.

Jekk toħroġ tqila, għandek tgħid lit-tabib tiegħek minnufih u huwa rrakkomandat li tieħu parir ta' speċjalista fil-ġenetika minhabba li Yondelis jista' jikkawża ħsara ġenetika.

Treddiġ

Yondelis m'għandux jingħata lil pazjenti li qed ireddgħu. Għalhekk għandek tieqaf tredda' qabel ma tibda l-kura u m'għandekx tibda tredda' sakemm it-tabib tiegħek ikun ikkonferma li jkun sigur li tagħmel hekk.

Fertilità

Prekawzjonijiet dwar kontraċezzjoni adegwata għandhom jintużaw f'irġiel f'età fertili meta jirċievu Yondelis u 5 xhur wara li tintemm il-kura.

Pazjenti għandhom ifittxu parir dwar il-konservazzjoni tal-ovuli u tal-isperma qabel il-kura minhabba r-riskju ta' infertilità irriversibbli minhabba t-terapija b'Yondelis.

Konsulenza ta' speċjalista fil-ġenetika hija rrakkomandata wkoll għal pazjenti li jixtiequ li jkollhom itfal wara t-terapija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Matul il-kura b'Yondelis għandek mnejn thossok għajjen u jkollok nuqqas ta' saħħa. M'għandekx issuq jew tuża għodda jew magni jekk thoss dawn l-effetti sekondarji.

Yondelis fih il-potassium

Din il-medicina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kunjett, jigiifieri essenzjalment 'hieles mill-potassium'.

3. Kif ghandek tiehu Yondelis

Yondelis jinghata lilek taht is-supervizjoni ta' tabib li ghandu esperjenza fl-użu ta' kimoterapija. L-użu tiegħu hu ristrett biss għal onkologi kkwalfikati jew professjonisti tas-saħħa oħrajn speċjalizzati fl-ghoti ta' medicini ċitotossici.

Għall-kura ta' sarkoma tat-tessut l-artab, id-doża li ġeneralment tinghata hi ta' 1.5 mg/m² ta' erja superfiċjali tal-ġisem. Matul il-perjodu ta' kura it-tabib tiegħek ser jissorveljak mill-qrib u jiddeċiedi fuq l-aktar doża ta' Yondelis adattata għalik. Id-doża rakkomandata f'pazjenti Ġappuniżi hija aktar baxxa mid-doża tas-soltu għar-razez l-oħrajn kollha, u hija ta' 1.2 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (*body surface area*).

Għall-kura ta' kanċer tal-ovarju, id-doża tas-soltu hija 1.1 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem wara l-ghoti ta' 30 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' PLD.

Qabel jinghatalek Yondelis, jiġi rikostitwit u dilwit għall-użu għal ġol-vini. Kull darba li tinghata Yondelis għall-kura ta' sarkoma tat-tessut l-artab, ikun hemm bżonn madwar 24 siegħa sabiex is-soluzzjoni kollha tidhol fid-demm tiegħek. Għall-kura ta' kanċer tal-ovarju tiehu 3 siegħat.

Sabiex jiġi evitat li jkun hemm irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni huwa rakkomandat li Yondelis jinghata minn linja venuża ċentrali.

Inti ser tinghata medicina qabel u kif mehtieg waqt il-kura b'Yondelis sabiex jiġi mħares il-fwied tiegħek u sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji bħal meta jhossok mhux f'sikktek (dardir) u rimettar.

L-infużjoni ser tinghatalek kull 3 ġimgħat, għalkemm xi kultant it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda ittardjar fid-doża biex jiżgura li inti tirċievi l-aktar doża xierqa ta' Yondelis.

Il-perjodu ta' kura kollu tiegħek ser jiddependi mill-progress u minn kif thossok. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek kemm ser iddum sejra l-kura tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott medicinali, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk inti m'intiex żgur x'inhuma l-effetti sekondarji t'hawn isfel, għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek jispjegahomlok f'aktar dettall.

Effetti sekondarji serji kkawżati minn kura b'Yondelis:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- Jista' jkollok livelli oġhla tal-pigment safrani bilirubina fid-demm tiegħek li jista' jikkawża s-suffejra (sfurija tal-ġilda, riti mukuži u l-abjad tal-ġhajnejn).
- It-tabib tiegħek ser jordnalek testijiet regolari tad-demm biex jiċċekkja jekk hemmx anormalitajiet fid-demm.

Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10

- Jista' jkollok ukoll infezzjonijiet fid-demm (sepsis) jekk is-sistema immuni tiegħek tiġi kompromessa ħafna. *Jekk għandek id-deni għandek tfittex għajnnuna medika minnufih.*
- Tista' wkoll thoss l-uġiġh fil-muskoli tiegħek (mijalgija). Dan jista' jkun ukoll ħsara lin-nervituri li jistgħu jirriżultaw f' uġiġh muskolari, indeboliment u tirziġh. Tista' jkollok infih ġenerali jew jintefħu r-riġlejn/driegħ u sensazzjoni ta' tkexkix fuq il-ġilda.
- Jista' jkollok reazzjoni fis-sit ta' l-injezzjoni. L-infużjoni ta' Yondelis tista' toħroġ mill-vina tiegħek waqt li qed tingħatalek u twassal għall-ħsara u mewt taċ-ċelluli tat-tessut madwar is-sit ta' l-injezzjoni (nekrosi tat-tessut, ara wkoll sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet") li tista' teħtieġ l-intervent tal-kirurgu.
- Jista' jkollok reazzjoni allergika. F'dan il-każ, tista' tesperjenza deni, diffikultà biex tieħu n-nifs, ħmura jew fwawar tal-ġilda jew raxx, thossok ma tiflaħx (dardir) jew thossok marida (rimettar).
- Meta Yondelis jintuża flimkien ma' PLD, jista' jkollok sinkope li jissejjah ukoll ħass ħazin. Barra minn hekk, tista' thoss li qalbek qed tħabbat ħafna jew mgħaġġla wisq f' sidrek (palpitazzjonijiet), ikollok dgħufija tal-ventrikuli, il-kompartimenti maġġuri tal-qalb li jippumpjaw id-demm (disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug), jew imblukkar f' daqqa f' arterja tal-pulmun (emboliżmu pulmonari).

Mhux komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100

- Tista' thoss uġiġh sever fil-muskoli u uġiġh, ebusija u dgħjufija tal-muskoli. Jista' wkoll ikollok awrina skura. Dawn kollha li ġew deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fil-muskoli tiegħek (rabdomijolizi).
- It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jeħtieġ li jsiru testijiet tad-demmm f' ċertu sitwazzjonijiet sabiex jiġi evitat li tiżviluppa ħsara fil-muskoli (rabdomijolisi). F'każijiet severi ħafna, dan jista' jwassal għal kollass tal-kliwi. *Jekk jkollok uġiġh sever jew debbulizza fil-muskoli, għandek tfittex attenzjoni medika minnufih.*
- Tista' tesperjenza diffikultà biex tieħu n-nifs, taħbit tal-qalb irregolari, tagħmel inqas awrina, tibdil f' daqqa fl-istejtus mentali, żoni ta' ġilda bi tbajja', pressjoni tad-demmm estremament baxxa assoċjata ma' riżultati ta' testijiet tal-laboratorju mhux normali (tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits). Jekk tara xi wieħed mis-sintomi jew sinjali minn dawn li ġejjin, **fittex kura medika minnufih.**
- Tista' tesperjenza akkumulazzjoni anormali ta' fluwidu fil-pulmun, li twassal għal nefħa (edima pulmonari).
- Tista' tinnota nefħa parzjali jew ġenerali (edima) mingħajr spjegazzjoni, bil-possibbiltà ta' mejt, sturdament jew għatx (pressjoni baxxa tad-demmm). Dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni (sindrome ta' tnixxija kapillari) li tista' tikkawża akkumulazzjoni eċċessiva ta' fluwidu fit-tessuti tiegħek. Jekk ikollok is-sintomi jew is-sinjali ta' hawn fuq, **fittex kura medika minnufih.**
- Tista' tinduna li infużjoni ta' Yondelis toħroġ mill-vina tiegħek (ekstravasazzjoni) filwaqt li din tkun qed tingħatalek. Imbagħad tara xi ħmura, nefħa, ħakk u skumdità fis-sit tal-injezzjoni. Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi jew sinjali, **għid lill-infermier jew lit-tabib tiegħek minnufih.**

Jista' jwassal għal ħsara jew mewt taċ-ċelloli tat-tessut tiegħek madwar is-sit tal-injezzjoni (nekrozi tat-tessut), liema haġa jista' jkollha bżonn ta' kirurġija.

Uħud mis-sintomi jew sinjali ta' ekstrasazzjoni jistgħu ma jkunux jidhru sa bosta sigħat wara li tkun seħħet. Jista' jkun hemm infafet, il-ġilda fuq is-sit titqaxxar u tiskura. Huwa possibbli li jgħaddu xi ftit granet qabel tfeġġ il-firxa shiħa tal-ħsara fit-tessut. Jekk tosserva kwalunkwe sintomu jew sinjal deskritt qabel, **fittex kura medika minnufih**.

Rari: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000

- Tista' tesperjenza sfurija tal-ġilda tiegħek u tal-abjad tal-ġhajnejn (suffejra), uġiġħ fiż-żona tal-lemin ta' fuq ta' żaqqek, dardir, rimettar, sensazzjoni ġenerali li mhux qed thossok tajjeb, diffikultà biex tikkonċentra, disorjentament jew konfużjoni u ħedla. Dawn is-sinjali jistgħu jkunu indikattivi tal-inabilità tal-fwied milli jwettaq il-funzjoni normali tiegħu. Jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi jew sinjali deskritti hawn fuq, **fittex kura medika minnufih**.

Effetti sekondarji oħra inqas serji

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- Tista':
 - thossok għajjiena
 - ikollok diffikultà biex tieħu n-nifs u tisgħol
 - ikollok uġiġħ f' dahrek
 - ikollok eċċess ta' fluwidu f' ġismek (edima)
 - titbengel aktar faċilment
 - tinfarag
 - tkun suxxettibbli aktar għal infezzjonijiet. Infezzjoni tista' tgħollilek it-temperatura (deni).

Jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi, għandek tfittex il-parir tat-tabib immedjatament.

- Tista' turi xi sintomi diġestivi bħal telf tal-aptit, tkun ma tiflaħx (imdardar) jew tirremetti, uġiġħ ta' żaqq, dijarea jew stitikezza. *Jekk thossok ma tiflaħx, tirremetti jew ma tistax tixrob fluwidi u għalhekk tagħmel anqas awrina, minkejja li tingħata medicina kontra d-dardir, għandek tfittex l-għajnuna medika.*
- Jista' jkollok uġiġħ ta' ras.
- Jista' jkollok infjammazzjoni tal-mukuża bħala nefħa u ħmura tal-parti ta' ġol-ħalq li twassal għall-ulċeri li juġġħu u feriti fil-ħalq, jew bħala infjammazzjoni fil-ħalq (stomatite), jew bħala infjammazzjoni fl-imsaren meta Yondelis jintuża flimkien ma' PLD.
- Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu Yondelis flimkien ma' PLD għall-kanċer tal-ovarju jista' jkollhom ukoll is-sindrome tal-idejn u s-saqajn. Din tista' tidher bħala ħmura tal-ġilda fil-pala tal-idejn, swaba', u qieġħ tas-saqajn, li aktar tard tista' ssir minfuħa u ssir vjola. Il-feriti jistgħu jinxfu u jitqaxxru, jew ikollhom infafet b'ulċerazzjoni.

Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10

- Jista' jkollok telf ta' ilma mill-ġisem, telf ta' piż, skumdità diġestiva u bidla fis-sens ta' toġħma tiegħek.
- Tista' tiflew ix-xagħar (alopecja).

- Jista' jkollok sturdamenti, pressjoni baxxa tad-demm u fwawar jew raxx tal-ġilda.
- Tista' ssehh aktar pigmentazzjoni tal-ġilda f'pazjenti li jkunu qed jirċievu Yondelis ma' PLD għall-kanċer tal-ovarju.
- Jista' jkollok uġiġh fil-ġogi tiegħek.
- Jista' jkollok problemi bl-irquad.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Yondelis

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2 °C - 8 °C).

Informazzjoni dwar l-istabbiltà waqt l-użu tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti huma inklużi fis-sezzjoni medika għal professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak wara r-rikostituzzjoni jew dilwizzjoni tal-medicina.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali għal medicini ċitotossici.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Yondelis

- Is-sustanza attiva hi trabectedin.
Yondelis 0.25 mg: Kull kunjett ta' trab fih 0.25 mg ta' trabectedin
Yondelis 1 mg: Kull kunjett ta' trab fih 1 mg ta' trabectedin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sucrose, potassium dihydrogen phosphate, phosphoric acid (sabiex ikun jista' jiġi aġġustat il-pH) u potassium hydroxide (sabiex ikun jista' jiġi aġġustat il-pH).

Kif jidher Yondelis u l-kontenut tal-pakkett

Yondelis huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. It-trab għandu kulur abjad sa abjad jagħti fil-griz u jiġi f'kunjett tal-ħġieġ.

Kull kartuna fiha kunjett 1 jew ta' 0.25 mg jew 1 mg ta' trabectedin.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Istruzzjonijiet dwar l-użu – preparazzjoni, manipulazzjoni u rimi

Proċeduri xierqa għal manipulazzjoni u r-rimi ta' medicini ċitotossiċi għandhom jiġu segwiti. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Inti suppost irċevejt taħriġ dwar it-teknika korretta kif tirrikostitwixxi u tiddilwa Yondelis jew it-taħlita tiegħu ma' PLD u għandek tilbes ilbies protettiv li jinkludu maskra, nuċċali protettiv u ingwanti waqt ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni. Kull kuntatt aċċidentali mal-ġilda, l-għajnejn jew ir-riti mukużi għandu jitlaħlaħ minnufih b'ammonti kbar ta' ilma. M'għandekx taħdem b'din il-medicina jekk inti tqila.

Preparazzjoni għal infużjoni fil-vini

Yondelis għandu jiġi rikostitwit u dilwit aktar qabel l-infużjoni (ara wkoll sezzjoni 3). *Għandhom jintużaw tekniċi asettiċi xierqa.*

Yondelis m'għandux jingħata bħala taħlita ma' medicini oħra fl-istess infużjoni ħlief mad-dilwent. Ma għiet osservata l-ebda inkompatibilità bejn Yondelis u polyvinylchloride (PVC) u l-boroż tal-polyethylene (PE) u l-pajpijiet, u sistemi t'access vaskulari impjantabbli tat-titanju.

Meta Yondelis jintuża flimkien ma' PLD, l-pajp ta' ġol-vina għandu jitlaħlaħ sew b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 50 mg/ml (5%) glucose wara l-għoti ta' PLD u qabel l-għoti ta' Yondelis. L-użu ta' kwalunkwe dilwent ieħor minbarra soluzzjoni għall-infużjoni ta' 50 mg/ml (5%) glucose jista' jikkawża precipitazzjoni ta' PLD. (Ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' PLD għall-istruzzjonijiet speċifiċi dwar l-immaniġġjar)

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Yondelis 0.25 mg: Injetta 5 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet ġol-kunjett.

Yondelis 1 mg: Injetta 20 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet ġol-kunjett.

Siringa hija użata biex jiġi injettat l-ammont korrett ta' ilma sterili għal injezzjonijiet ġol-kunjett. Ċaqlaq il-kunjett sakemm ikun hemm jinħall kollox. Is-soluzzjoni rikostitwita tirriżulta f' soluzzjoni ċara, bla kulur jew xi ffit safranija, essenzjalment hielsa minn frak vizibbli.

Din is-soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg/ml ta' trabectedin. Hija teħtieġ aktar dilwizzjoni u għandha tintuża darba biss.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita b' soluzzjoni għal infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni ta' glucose għal infużjoni 50 mg/ml (5%). Il-volum meħtieġ huwa kkalkulat kif ġej:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{dożaġġ individwali (mg/m}^2\text{)}}{0.05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Erja Superfċjali tal-Ġisem

L-ammont adattat tas-soluzzjoni rikostitwita għandu jiġi miġbud mill-kunjett. Jekk l-għoti ġol-vini għandu jsir permezz ta' linja ċentrali fil-vina, zid is-soluzzjoni rikostitwita fil-borża tal-infużjoni li jkun fiha ≥ 50 ml tad-dilwent (soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose 50 mg/ml (5%)), biex b'hekk il-konċentrazzjoni ta' trabectedin fis-soluzzjoni għall-infużjoni tkun ≤ 0.030 mg/ml.

Jekk aċċess għal vina ċentrali ma jkunx possibbli u tkun trid tintuża vina periferali, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi miżjuda go borża tal-infużjoni li fiha $\geq 1,000$ ml ta' dilwent (soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose 50 mg/ml (5%).

Soluzzjonijiet parenterali għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal frak qabel l-għoti ġol-vini. La darba l-infużjoni hija ippreparata, hija għandha tingħata minnufih.

Stabbiltà waqt l-użu tas-soluzzjonijiet

Soluzzjoni rikostitwita

Wara r-rikostituzzjoni, stabbiltà kimika u fiżika ntweriet għal 30 siegħa f' temperatura sa 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun dilwita u użata minnufih. Jekk ma tkunx dilwita u użata minnufih, il-hinijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu tal-prodott rikostitwit huma r-responsibbiltà tal-utent u normalment ikunu mhux itwal minn 24 siegħa f' temperatura ta' bejn 2 °C sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni ma tkunx saret f' kundizzjonijiet asettiċi ikkontrollati u ivalidati.

Soluzzjoni dilwita

Wara li jkun dilwit, l-istabbiltà kimika u fiżika tal-prodott intweriet sa 30 siegħa f' temperatura sa 25 °C.