

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

YONDELIS 1 mg IV konsantre infüzyonluk çözelti için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 1 mg trabektedin içerir.

1 ml sulandırılarak hazırlanan çözelti 0.05 mg trabektedin içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir flakon 8 mg potasyum içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyonluk çözelti için toz

Beyaz-kirli beyaz renkte toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Lokal ileri ve metastatik leiomyosarkom ve liposarkomlu hastalarda daha öncesinde yeterli doz ve süreyle doksorubisin ve ifosfamid içeren kemoterapi rejimleri uygulanan hastalarda hastalığın progresyonunda kurtarma tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

YONDELIS, kemoterapi uygulamasında tecrübeli doktorların gözetiminde verilmelidir. Kullanımı, uzman onkologlar veya sitotoksik ajanların uygulanmasında uzmanlaşmış diğer sağlık personeliyle sınırlanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen başlangıç dozu, sikluslar arası üçer haftalık aralarla 24 saat süresince intravenöz infüzyon olarak verilen 1.5 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. İlacın santral venöz yoldan verilmesi kuvvetle önerilir (bölüm 6.6'ya bakınız).

Uygulama şekli

Tüm hastalar YONDELIS'ten 30 dakika önce hem anti-emetik profilaksi, hem de hepatoprotektif etkileri ortaya çıkarmak amacıyla intravenöz yoldan 20 mg deksametazon almalıdır. İhtiyaç halinde ilave antiemetik uygulanabilir.

YONDELIS ile tedavide aşağıdaki kriterler sağlanmalıdır:

- Mutlak nötrofil sayısı (ANC) $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- Trombosit sayısı $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- Bilirubin $\leq$ normalin üst sınırı (NÜS)
- Alkalen fosfataz $\leq 2.5 \times \text{NÜS}$ (eğer yükselme kemik kökenli ise, hepatik 5-nükleotidaz veya gama glutamil transpeptidaz (GGT) izoenzimleri dikkate alınmalıdır)
- Albumin $\geq 25 \text{ g/l}$
- Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) $\leq 2.5 \times (\text{NÜS})$
- Kreatinin klirensi $\geq 30 \text{ ml/dak}$

- Kreatin fosfokinaz (CPK) $\leq 2.5 \times$ (NÜS)
- Hemoglobin ≥ 9 g/dl

Tekrarlayan tedavilerden önce yukarıda belirtilen aynı kriterlere uyulmalıdır. Aksi takdirde kriterler karşılanana kadar tedavi 3 haftaya kadar ertelenmelidir. Ek olarak ilk iki tedavi siklusu esnasında haftalık olarak ve takip eden siklusların arasındaki dönemlerde en az bir kere bilirubin, alkalen fosfataz, aminotransferazlar ve CPK şeklindeki hematolojik parametrelerin takipleri de yapılmalıdır.

Derece 3-4 toksisite görülmediği ve hasta tedavi kriterlerinin tümünü yeniden karşıladığı sürece tüm sikluslar boyunca aynı doz verilmelidir.

Tedavi sırasında doz ayarlamaları:

Tedavinin tekrar edilmesinden önce hastalar yukarıda tanımlanan başlangıç kriterlerini karşılamalıdır. Eğer sikluslar arasında aşağıdaki olaylardan herhangi birisi olursa takip eden sikluslarda doz 1.2 mg/m^2 'ye azaltılmalıdır:

- Beş günden daha fazla süren veya ateş veya enfeksiyonla birlikte olan $< 500/\text{mm}^3$ olan nötropeni
- Trombositopeni $< 25,000/\text{mm}^3$
- Bilirubin $> \text{NÜS'e}$ ve/veya alkalen fosfatazın $> 2.5 \times \text{NÜS'e}$ yükselmesi
- Aminotransferazların (AST veya ALT) 21. günde hala devam eden $> 2.5 \times \text{NÜS'e}$ yükselmesi
- Herhangi bir derece 3 veya 4 advers reaksiyonlar (bulantı, kusma, halsizlik gibi)

Toksisite nedeniyle doz bir kere azaltıldıktan sonra sonraki sikluslarda doz artışı tavsiye edilmemektedir. Klinik fayda görülen bir hastada takip eden sikluslarda bu toksisitelerden herhangi birisi tekrar ortaya çıkarsa doz daha da azaltılarak 1 mg/m^2 yapılmalıdır. Daha fazla doz azaltılmasının gerektiği durumlarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Tedavi süresi:

Klinik çalışmalarda siklus uygulama sayısında daha önce tanımlanmış bir kısıtlama yoktu. Klinik yarar tespit ettiği sürece tedavi devam etti. Önerilen doz ve şema ile tedavi edilen 569 hastanın 168'inde (%29.5) trabektedin 6 veya daha fazla siklus uygulandı. Bu rejim 38 siklusa kadar uygulandı. Çoklu siklusla tedavi edilen hastalarda kümülatif toksisite gözlenmedi.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda önerilen rejimle yapılmış çalışma yoktur. Bu nedenle karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda daha düşük bir dozla başlamayı önermek için veri yoktur. Ancak sistemik maruziyet muhtemelen arttığı için ve hepatotoksisite riski artabileceği için bu hastalara özel bir dikkat gösterilmesi tavsiye edilir ve doz ayarlanması gerekebilir. Yüksek bilirubin düzeyi bulunan hastalar YONDELIS'le tedavi edilmemelidir (bölüm 4.4'e bakınız).

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği bulunan (kreatinin klirensi $< 30 \text{ ml/dakika}$) hastaların dahil edildiği çalışmalar yapılmamıştır ve bu nedenle bu hasta popülasyonunda YONDELIS kullanılmamalıdır (bölüm 4.4'e bakınız). Trabektedinin farmakokinetik özellikleri dikkate alındığında (bölüm 5.2'ye bakınız), hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlanmasına gerek duyulmaz.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda trabektedinin güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Dolayısıyla daha fazla veri elde edilene kadar bu tıbbi ürün 18 yaş altındaki çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda yapılmış özel çalışmalar yoktur. Genel olarak bileşik güvenlilik analizinde 1164 hastanın %20'si 65 yaş üzeriydi. Bu hasta popülasyonunda güvenlilik profilinde farklılık görülmedi. Trabektedinin plazma klirensi ve dağılım hacmi yaştan etkilenmiyor görünmektedir. Dolayısıyla sadece yaş kriterine dayanarak mutad olarak doz ayarlaması yapılması önerilmemektedir.

Uygulama yolu

Santral bir venöz hattan uygulanması önemle tavsiye edilir (bölüm 6.6'ya bakınız).

Uygulamadan önce tıbbi ürünün hazırlanması ve seyreltilmesi için uygulanacak talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Trabektedin veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Eşlik eden ciddi veya kontrol altına alınamayan enfeksiyon
- Emzirme (bölüm 4.6'ya bakınız)
- Sarı humma aşısıyla birlikte kullanımı (bölüm 4.4'e bakınız)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği

YONDELIS ile tedaviye başlamadan önce hastalar, karaciğer fonksiyonuna ait parametreler hakkındaki özel kriterleri karşılamalıdır. Karaciğer bozukluğuna bağlı olarak trabektedine sistemik maruziyet muhtemelen arttığı ve dolayısıyla hepatotoksisite riski artabileceği için aktif kronik hepatit gibi klinik önem taşıyan karaciğer hastalığı bulunan hastalar yakından takip edilmelidir ve ihtiyaç halinde doz ayarlanmalıdır. Bilirubin düzeyi yüksek olan hastalar trabektedinle tedavi edilmemelidir (bölüm 4.2'ye bakınız).

Böbrek yetmezliği

Tedaviden önce ve tedavi sırasında kreatinin klirensi takip edilmelidir. Kreatinin klirensi <30 ml/dak olan hastalarda trabektedin kullanılmamalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız).

Nötropeni ve trombositopeni

YONDELIS tedavisiyle ilişkili derece 3 veya 4 nötropeni ve trombositopeni çok sık olarak bildirilmiştir. Başlangıçta, ilk iki siklus sırasında haftalık olarak ve daha sonra sikluslar arasında bir kere olmak üzere lökosit formülü ve trombositleri de içeren tam kan sayımı yapılmalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız). Ateş gelişen hastalar hemen değerlendirilmek üzere sağlık kuruluşuna başvurmalıdır. Ateş oluştuğunda mümkün olan en erken sürede etkin destek tedavisi başlatılmalıdır.

YONDELIS başlangıç nötrofil sayımı 1,500 hücre/mm³'den az olan ve başlangıç trombosit sayısı 100,000 hücre/mm³'den az olan hastalarda uygulanmamalıdır. Beş günden fazla devam eden ağır nötropeni (ANC<500 hücre/mm³) durumunda ya da nötropeniye ateş ya da enfeksiyonun eşlik ettiği durumlarda, doz azaltımı önerilmektedir (bölüm 4.2'ye bakınız).

Bulantı ve kusma

Tüm hastalara deksametazon gibi kortikosteroidler ile antiemetik profilaksisi yapılmalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız).

Rabdomiyoliz ve ciddi CPK yükselmesi ($>5 \times \text{NÜS}$)

Trabektedin CPK $> 2.5 \times \text{NÜS}$ olan hastalarda kullanılmamalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız). Rabdomiyoliz seyrek olarak, genellikle miyelotoksosite, ciddi karaciğer fonksiyon testi anormallikleri ve/veya böbrek ya da çoklu organ yetmezliği ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla; eğer bir hastada bu toksisitelerden biri ya da kaslarda zayıflık veya kas ağrısı gelişirse CPK yakından takip edilmelidir. Eğer rabdomiyoliz oluşursa, endike olan şekilde parenteral hidrasyon, idrar alkalinizasyonu ve diyaliz gibi destekleyici tedaviler vakit geçirilmeden uygulanmalıdır. Hasta tamamen iyileşene kadar YONDELIS ile tedavi kesilmelidir.

Rabdomiyolizle ilişkili olan tıbbi ürünler (örneğin statinler) trabektedinle birlikte kullanılıyorsa, rabdomiyoliz riski artabileceği için dikkat edilmelidir.

Karaciğer fonksiyon testi (KFT) anormallikleri

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazda (ALT) geri dönüşümlü akut yükselmeler çoğu hastada bildirilmiştir. YONDELIS, bilirubini yükselmiş hastalarda kullanılmamalıdır. Tedavi siklusları arasında AST, ALT ve alkalin fosfataz değerlerinde yükselme oluşan hastalarda doz azaltılması gerekebilir (bölüm 4.2'ye bakınız).

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Santral venöz girişinin kullanılması kuvvetle tavsiye edilir (bölüm 4.2'ye bakınız). Trabektedin periferik venöz yoldan uygulanacak olursa hastalarda potansiyel olarak ciddi bir enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişebilir.

Trabektedinin damar dışına kaçması (ekstravazasyonu), debridman gerektiren doku nekrozuna neden olabilir. Damar dışına kaçan trabektedinin antidotu yoktur. Ekstravazasyon lokal standart uygulamalar doğrultusunda tedavi edilmelidir.

Alerjik reaksiyonlar

Pazarlama sonrası deneyim sırasında, trabektedin uygulamasıyla ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları ve çok ender fatal sonuçlanım bildirilmiştir (bölüm 4.3 ve 4.8'e bakınız).

Diğerleri:

YONDELIS'in CYP3A4 enziminin güçlü inhibitörleriyle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bölüm 4.5'e bakınız). Eğer bu mümkün değilse toksisiteler yakından takip edilmelidir ve trabektedin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Trabektedin, hepatotoksositeyle ilişkili tıbbi ürünlerle birlikte kullanılacaksa, hepatotoksosite riski artabileceği için dikkat edilmelidir.

Trabektedinin fenitoinle birlikte kullanılması fenitoin emilimini azaltarak konvülsiyonlarda kötüleşmeye neden olabilir. Trabektedinin fenitoinle veya canlı atenüe aşılarda birlikte kullanılması tavsiye edilmez ve sarı humma aşısıyla birlikte kullanılması özellikle kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).

Trabektedinin alkol ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bölüm 4.5'e bakınız).

Doğurganlık potansiyeli bulunan kadınlar tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonrasına kadar etkin bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamalıdır ve eğer gebelik gelişecek olursa tedavi eden doktoru hemen bilgilendirmelidir (bölüm 5.3'e bakınız). Üreme çağındaki erkekler tedavi sırasında ve tedaviden 5 ay sonrasına kadar etkin bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamalıdır (bölüm 4.6'ya bakınız).

Bu ilaç her flakonda 1 mmol'den (39 mg) daha az potasyum içerir, yani esas olarak “potasyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer maddelerin trabektedin üzerine etkileri:

In vivo etkileşim çalışmaları henüz yapılmamıştır. Trabektedin temel olarak CYP3A4 ile metabolize edildiği için, bu izoenzimi inhibe eden ketokonazol, flukonazol, ritonavir, klaritromisin ya da aprepitant gibi maddelerle birlikte kullanılması trabektedinin metabolizmasını azaltabilir ve konsantrasyonunu arttırabilir. Bu tür kombinasyonlara gerek varsa toksisitelerin yakın takibi gereklidir (bölüm 4.4'e bakınız). Benzer şekilde, bu enzimi güçlü bir şekilde indükleyen maddelerle (örneğin rifampisin, fenobarbital, sarı kantaron adıyla bilinen Saint John's Wort bitkisi) birlikte uygulanması trabektedine sistemik maruziyeti azaltabilir.

Tıbbi ürünün hepatotoksitesi nedeniyle tedavi süresince alkol tüketiminden kaçınılmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

Preklinik veriler trabektedinin P-gp için bir substrat olduğunu göstermiştir. Siklosporin ve verapamil gibi P-gp inhibitörleriyle birlikte kullanımı trabektedinin dağılımını ve/veya eliminasyonunu değiştirebilir. Bu tip etkileşimin MSS toksisitesi gibi toksisitelerle bağlantısı ortaya konmamıştır. Bu gibi durumlarda dikkat edilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Üreme çağındaki erkekler ve doğurganlık potansiyeli bulunan kadınlar tedavi sırasında, erkekler tedaviden 5 ay sonrasına kadar (bölüm 4.4'e bakınız) ve kadınlar tedaviden 3 ay sonrasına kadar (bölüm 5.3'e bakınız) etkin bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamalıdır ve eğer gebelik gelişecek olursa tedavi eden doktoru hemen bilgilendirmelidirler.

Eğer tedavi sırasında gebelik gelişecek olursa genetik danışmanlık alınmalıdır.

Gebelik dönemi

İlaça maruz kalan gebeler hakkında yeterli klinik veri yoktur. Ancak bilinen etki mekanizması temelinde, gebelik sırasında trabektedin kullanımı ciddi doğum defektlerine yol açabilir.

Trabektedin, açıkça gerekmediği sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanılacak olursa hastalar, fetüse olan potansiyel riskler konusunda bilgilendirilmeli (bölüm 5.3'e bakınız) ve dikkatle takip edilmelidir. Eğer trabektedin gebelik sonunda kullanılacak olursa, yeni doğanlar potansiyel advers etkiler açısından dikkatle takip edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Trabektedinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlarda trabektedinin sütle atılımı çalışılmamıştır. YONDELIS ile tedavi sırasında ve sonrasındaki 3 ay emzirme kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).

Üreme yeteneği /Fertilite

Trabektedinin genotoksik etkileri olabilir. YONDELIS ile tedaviye bağlı olası geri dönüşümsüz infertilite olasılığı nedeniyle tedaviden önce yumurta veya spermin muhafazasına ilişkin tavsiyeye başvurulmalıdır. Tedaviden sonra çocuk sahibi olmak isteyen hastalara da genetik danışmanlık önerilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı becerisi üzerine etkileri hakkında yapılmış çalışma yoktur. Ancak trabektedin alan hastalarda yorgunluk ve/veya asteni bildirilmiştir. Tedavi sırasında bu olaylardan herhangi birini yaşayan hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Başka bir koşul belirtilmiyorsa, YONDELIS için endikasyon çalışmalarında önerilen tedavi rejimleri ile yürütülmüş klinik çalışmaların değerlendirmesi sonucunda elde edilmiş aşağıdaki güvenlik verileri temel alınmalıdır.

Hastaların çoğunda (%91) herhangi bir derecede ve %10'unda derece 3 veya 4 ciddi advers reaksiyon oluşması beklenir. Herhangi bir derecede en sık görülen advers reaksiyonlar nötropeni, bulantı, kusma, AST/ALT seviyelerinde artış, anemi, yorgunluk, trombositopeni, anoreksi ve diyare idi.

Fatal advers reaksiyonlar hastaların %1.9'unda oluşmuştur. Bunlar çoğunlukla pansitopeni, febril nötropeni (bazılarında sepsis), hepatik tutulum, renal veya çoklu organ yetmezliği ve rabdomiyolizin de bulunduğu olayların kombinasyonu sonucu olmuştur.

Advers reaksiyonların özeti

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan, $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$; seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda, önerilen tedavi şeması (her 3 haftada bir 24 saatlik infüzyonla 1.5 mg/m^2) uygulanan yumuşak doku sarkomlu hastaların ≥ 1 'inde bildirilen advers reaksiyonlar standart MedDRA sistem organ sınıfına göre gösterilmektedir. Sıklıkları tespit etmek için hem advers olaylar, hem laboratuvar değerleri kullanılmıştır. İstenmeyen etkiler her sıklık gruplamasında ciddiyette azalma sırasına göre sunulmaktadır.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nötropeni* (derece 3 = %26, derece 4 = %24), trombositopeni* (derece 3 = %11, derece 4 = %2), anemi* (derece 3 = %10, derece 4 = %3), lökopeni*

Yaygın: Febril nötropeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksi (derece 3-4 $< 1\%$)

Yaygın: Dehidrasyon, iştahsızlık, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Periferik sensöriyel nöropati, tat almada bozukluk, sersemlik, parestezi

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipotansiyon, flushing/ateş basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne (derece 3-4 = %2), öksürük

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Kusma (derece 3-4 = %6.5), bulantı (derece 3-4 = %6), konstipasyon (derece 3-4 $< 1\%$)

Yaygın: Diyare (derece 3-4 < %1), stomatit (derece 3-4 < %1), abdominal ağrı, dispepsi, üst abdominal ağrı

Hepatobiliyer hastalıkları

Çok yaygın: Hiperbilirubinemi* (derece 3 = %1), alanin aminotransferaz artışı* (derece 3 = %38, derece 4 = %3), aspartat aminotransferaz artışı* (derece 3 = %44, derece 4 = %7), kanda alkalin fosfataz artışı*, gamma glutamil transferaz artışı*

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Alopesi

Kas ve iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, artralji, sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk (derece 3-4 = %9), asteni (derece 3-4 = %1),

Yaygın: Pireksi, ödem, periferik ödem, enjeksiyon yeri reaksiyonu

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Kanda kreatin fosfokinaz seviyesinde artış* (derece 3-4 = %4), kanda kreatinin seviyesinde artış*, kanda albumin seviyesinde azalma*

Yaygın: Kilo azalması

* Laboratuvar verilerinden derlenmiştir.

En sık görülen advers reaksiyonlar:

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Nötropeni: Nötropeni en yaygın görülen hematolojik toksisitedir. Nötropeni öngörülebilir bir hızlı başlangıç ve geri dönüşüm kalıbı sergilemiş ve nötropeniye nadiren ateş veya enfeksiyon eşlik etmiştir. Nötrofil düzeyleri medyan 15'inci günde en düşük düzeylerine inerek bir hafta içinde düzelmiştir. Her siklusta yapılan analizde derece 3 nötropeni yaklaşık %19, derece 4 nötropeni ise yaklaşık %8 oranında görülmüştür. Febril nötropeni bu popülasyondaki hastaların %2'sinde ve siklusların <%1'inde oluşmuştur.

Trombositopeni: Trombositopeniyle ilişkili kanama olayları hastaların <%1'inde oluşmuştur. Bu hastalarda her siklusta yapılan analizde derece 3 trombositopeni siklusların yaklaşık %3'ünde, derece 4 trombositopeni ise <%1'inde görülmüştür.

Anemi: Hastaların %93'ünde anemi oluşmuştur. Bu popülasyonlardaki tedavi öncesi anemi oranı %46 idi. Her siklusta yapılan analizlerde, derece 3 anemi siklusların yaklaşık %3'ünde, derece 4 anemi ise, siklusların yaklaşık %1'inde görülmüştür.

Hepatobiliyer bozukluklar

AST/ALT artışları: Hem AST, hem de ALT için zirve değerlere ulaşmak için gereken medyan zaman 5 gündü. Değerlerin çoğu 14-15. günde derece 1'e inmiş veya normalleşmiştir (bölüm 4.4'e bakınız). AST'de derece 3 yükselme siklusların %12'sinde, ALT'de derece 3 yükselme siklusların %20'sinde oluşmuştur. AST'de derece 4 artış, siklusların %1'inde, ALT'de derece 4 yükselme siklusların %2'sinde olmuştur. Transaminaz yükselmelerinin çoğu 15 gün içinde derece 1 seviyeye veya tedavi öncesindeki değerlere doğru düzelmiştir ve siklusların %2'sinden daha azında düzelme zamanı 25 günden daha uzun olmuştur. AST ve ALT artışları kümülatif bir kalıp izlememiş, fakat zaman içinde daha düşük seviyede yükselme eğilimi göstermiştir.

Hiperbilirubinemi: Bilirubin düzeyleri yükselmeye başladıktan yaklaşık 1 hafta sonra zirve yapar ve yine yükselmeye başladıktan 2 hafta sonra düzelir.

Ağır toksisiteye işaret eden karaciğer fonksiyon testleri (Hy's kanunu kriterlerini karşılayan) ve ağır karaciğer hasarının klinik bulguları yaygın olmamıştır; sarılık, hepatomegali veya karaciğer ağrısını içeren tekil belirti ve bulguların insidansı %1'den daha düşüktür. Hepatik hasar durumunda mortalite, hastaların %1'inden daha azında gelişmiştir.

Diğer advers reaksiyonlar:

CPK yükselmeleri ve rabdomiyoliz: Herhangi bir derecede CPK yükselmesi hastaların %23-26'sında gözlenmiştir. Rabdomiyolizle ilişkili CPK artışları hastaların %1'inden daha azında bildirilmiştir.

Alopesi: Alopesi, büyük çoğunluğu derece 1 olmak üzere, hastaların yaklaşık %3'ünde bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Trabektedin ile tedavi edilen ve altta yatan ciddi tıbbi tablolara sahip olan hastalarda, gerek klinik araştırmalarda, gerekse pazarlama sonrası dönemde ender olarak karaciğer yetmezliği olguları (fatal sonuçlanan olgular dahil) bildirilmiştir. Bu olgularda gözlenen trabektedin toksisite artışına katkıda bulunmuş olabilecek bazı potansiyel risk faktörleri, önerilen kılavuzlara göre yapılmayan doz uygulamaları, çok sayıda CYP3A4 substratı veya inhibitörüne bağlı potansiyel CYP3A4 etkileşimleri, ya da deksametazon profilaksisinin yapılmayıdır.

Alerjik reaksiyonlar: Klinik araştırmalar sırasında, trabektedin almakta olan hastaların %2'sinde aşırı duyarlılık bildirilmiştir. Bu olguların çoğunluğu derece 1 ya da 2 şiddetinde olmuştur.

Pazarlama sonrası deneyimde, trabektedin uygulamasıyla ilişkili olarak, çok ~~ender~~ seyrek olarak fatal sonuçlanan aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız).

Ekstravazasyon ve doku nekrozu:

Pazarlama sonrası deneyim sırasında az sayıda vakada, sonrasında debridman gerektiren doku nekrozuna neden olan trabektedin ekstravazasyonu bildirilmiştir (bölüm 4.4'e bakınız).

Septik şok: Yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde, monoterapi ile tedavi edilen hastalarda, bazıları fatal sonlanan septik şok olguları, yaygın olmayarak bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Trabektedinin doz aşımının etkileri konusundaki veriler kısıtlıdır. Beklenen ana toksisiteler gastrointestinal toksisite, kemik iliği baskılanması ve karaciğer toksisitesidir. Hali hazırda trabektedine özgü bir antidot yoktur.

Önerilen tedavi:

Doz aşımı durumunda hastalar yakından takip edilmeli ve ihtiyaca göre semptomatik destek tedavi önlemleri uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan

ATC Kodu: L01CX01

Etki mekanizması:

Trabektedin, DNA sarmalının büyük oluğa doğru kıvrılmasına yol açacak şekilde, sarmalın küçük oluğuna bağlanır. DNA'ya bu bağlanma, çeşitli transkripsiyon faktörlerini, DNA

bağlanma proteinlerini ve DNA tamir yollarını etkileyen bir grup olayı tetikler ve hücre döngüsü düzeninin bozulmasıyla sonuçlanır.

Farmakodinamik etkiler:

Trabektedinin sarkom, meme, küçük hücreli dışı akciğer, over kanserlerini ve melanomu içeren bir dizi insan tümör hücre dizisine ve deneysel tümörlere karşı *in vitro* ve *in vivo* antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

Elektrokardiyogram (EKG) araştırmaları:

Plasebo kontrollü bir QT/QTc çalışmasında trabektedin ileri evre solid maligniteli hastalarda QTc aralığını uzatmamıştır.

Klinik etkililik:

Trabektedinin etkililik ve güvenliliği, en azından antrasiklinlerle veya ifosfamidle tedaviden sonra ilerleyen veya nüks eden lokal ileri veya metastatik liposarkom veya leiomyosarkomu bulunan hastalarda yapılan randomize bir çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışmada trabektedin ya her 3 haftada bir 1.5 mg/m² dozunda 24 saatlik intravenöz infüzyonla veya 4 haftalık bir siklusun 3 haftası boyunca haftalık olarak 0.58 mg/m² dozunda 3 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Protokolde belirtilen progresyona kadar olan zaman (TTP) analizi, 3 haftada bir 24 saatlik infüzyon grubunda tedavi edilen hastalar için progresyonun bağıl riskinde %26.6'lık azalma göstermiştir (Risk Oranı=0.734 GA 0.554-0.974). Medyan TTP değeri 3 haftada bir 24 saatlik infüzyon grubunda 3.7 ay (GA: 2.1-5.4) iken, haftalık 3 saatlik infüzyon grubunda 2.3 ay (GA: 2.0-3.5) olmuştur (p=0.0302). Genel sağkalımda (OS) anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Medyan TTP değeri 3 haftada bir 24 saatlik infüzyon grubunda 13.9 ay (GA %12.5-18.6) olmuştur ve 1 yılın sonunda hastaların %60.2'si hayatta kalmıştır (GA: %52.0-68.5).

Bu klinik etkililik verilerine ek olarak aynı rejimle tedavi edilen benzer popülasyonlarda yapılmış üç tane tek kollu Faz II çalışmadan elde edilmiş etkililik verileri mevcuttur. Bu çalışmalarda liposarkom ve leiomyosarkomu bulunan toplam 100 hasta ve diğer tiplerde sarkomu bulunan 83 hasta incelenmiştir.

Yumuşak doku sarkomu olan hastalardaki genişletilmiş erişim programının (ET743-SAR-3002 çalışması) sonuçları, bütünsel sağkalım yönüyle değerlendirilen 903 olguda medyan sağkalım süresinin 11.9 ay olduğunu göstermektedir (%95 GA: 11.2-13.8). Histolojik tümör tipine göre. medyan sağkalım, leiomyosarkom ve liposarkomu olan olgular için 16.2 ay (%95 GA: 14.1-19.5) ve diğer tiplerde sarkomları olan olgular için 8.4 ay idi (%95 GA: 7.1-10.7). Medyan sağkalım, liposarkomu olan olgularda 18.1 ay (%95 GA: 15.0-26.4) ve leiomyosarkomu olan olgularda 16.2 ay bulundu (%95 GA: 11.7- 24.3).

Pediyatrik popülasyon

SAR-2005 faz I-II çalışmasına, rabdomiyosarkom, Ewing sarkomu ya da rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu olan, toplam 50 pediyatrik hasta kaydedildi. Sekiz hasta 1.3 mg/m² dozuyla ve 42'si 1.5 mg/m² dozuyla tedavi edildi. Trabektedin 21 günde bir, 24 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı. Kırk hasta yanıt yönüyle değerlendirilebilir durumdaydı. Merkezi olarak doğrulanmış 1 parsiyel yanıt (PR) gözlemlendi; bütünsel RR: %2.5, %95 GA (%0.1-%13.2). Parsiyel yanıt alveoler rabdomiyosarkomu olan bir hastaya aitti. Yanıt süresi 6.5 ay oldu. Ewing sarkomu ve rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomunda herhangi bir yanıt gözlenmedi [RR: %0, %95 GA (%0-%30.9)]. Rabdomiyosarkomlu bir hastada 15 siklustan sonra, spindle hücre sarkomlu bir hastada 2 siklustan sonra ve Ewing sarkomlu bir hastada 4 siklustan sonra olmak üzere toplam 3 hastada hastalık stabil oldu.

Advers reaksiyonlar arasında karaciğer enzimlerinde geri dönüşlü artışlar ve hematolojik olaylar bulunuyordu; bunların dışında ateş, enfeksiyon, dehidrasyon ve tromboz/embolizm de bildirildi.

Bu tıbbi ürün “istisnai koşullar” kavramı kapsamında ruhsatlandırılmıştır. Bunun anlamı, yumuşak doku sarkomunun ender olması nedeniyle, bu tıbbi ürün ile bu endikasyonda tam bir bilgi elde edilmesinin mümkün olmayışdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Trabektedinin farmakokinetik modeli, nihai 175 saat plazma yarı ömrü dahil, çoklu kompartman dispozisyon modeliyle uyumludur. 3 haftalık periyotlarda kullanıldığında, Trabektedin konsantrasyonları plazmada birikmez.

Emilim:

Trabektedin intravenöz yoldan uygulanan bir ilaç olduğundan, oral uygulamadaki emilimi araştırılmamıştır.

Dağılım:

Trabektedin, insanlarda kararlı durumda periferik dokulara yoğun dağılımıyla, yüksek bir sanal dağılım hacmi (5000L’den fazla) gösterir.

Trabektedin, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. 10 ng/mL ve 100 ng/mL plazma konsantrasyonlarında, plazmadaki ortalama bağlanmamış fraksiyon, sırasıyla, %2.23 ve %2.72 dir.

Biyotransformasyon:

Trabektedin, büyük ölçüde metabolize olur. Sitokrom P450 3A4, klinikte kullanılan konsantrasyonlarda trabektedinin oksidatif metabolizmasından esas sorumlu olan sitokrom P450 izoenzimidir. Diğer P450 enzimleri de metabolizmaya katkıda bulunuyor olabilir. Trabektedin’in kayda değer bir glukronidasyonu gözlemlenmemiştir.

Eliminasyon:

Radyoaktif maddeyle işaretli trabektedin 8 kanser hastasına verildikten sonra feçeste (24 gün) toplam radyoaktivitenin ortalama miktarı (SD) %58 (%17) ve idrarda (10 gün) toplam radyoaktivitenin ortalama miktarı (SD) ise, %5.8 (%1.73) bulunmuştur. İnsanlarda değişmeden renal yolla ve feçes yoluyla eliminasyona uğrayan trabektedin miktarı düşüktür (%1’den az). Trabektedinin plazma klirensinin (30.9 L/saat) ve kan/plazma oranının (0.89) ölçüldüğü popülasyon hesaplamalarında, trabektedinin tam kandaki klirensi yaklaşık 35 L/saattir. Bu değer, insan karaciğer kan akım hızının yaklaşık yarısı kadardır. Sonuç olarak, trabektedinin ekstraksiyon oranının orta düzeyde olduğu düşünülebilir. Trabektedinin plazma klirensinin popülasyon ölçümünün hastalar arasındaki değişkenliği %49 ve hasta içi değişkenliği %28’dir.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Sabit hızda infüzyon şeklindeki intravenöz uygulamadan sonraki sistemik maruziyet 1.8 mg/m²,ye eşit veya daha düşük dozlarda dozla orantılıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Popülasyona yönelik farmakokinetik analiz, trabektedinin plazma klirensinin yaştan (yaş aralığı 19-83), cinsiyetten, toplam vücut ağırlığından (ağırlık aralığı 36-148 kg) ya da vücut yüzey alanından (VYA aralığı 0.9-2.8 m²) etkilenmediğini göstermiştir. Kısıtlı sayıda hastada gerçekleştirilen bir analiz, ırk ve etnik kökenin trabektedinin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:

Klinik çalışmalara dahil edilen hastalarda bulunan değer aralığındaki kreatinin klirensiyle (≥ 30.3 ml/dak) ölçüldüğü şekilde, renal fonksiyonun trabektedinin farmakokinetiği üzerine önemli bir etkisi yoktur. Kreatinin klirensinin 30.3 ml/dakikadan daha az olduğu hastalara ait

herhangi bir veri bulunmamaktadır. Tek doz ^{14}C -işaretli trabektedin uygulamasından sonra idrardaki toplam radyoaktivitedeki düşük düzey (çalışılan tüm hastalarda $<9\%$), renal bozukluğun trabektedin veya metabolitlerinin eliminasyonu üzerine etkisinin az olduğunu göstermektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Her ne kadar popülasyon analizi serum karaciğer enzim konsantrasyonları ve trabektedinin plazma klirensi arasında herhangi bir ilişki göstermese de, karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda trabektedine sistemik maruziyet artabilir; dolayısıyla toksisitenin yakından takip edilmesi gerekir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler, EAA bağlamında terapötik klinik aralığının altındaki düzeylerde maruz kalındığında trabektedinin kardiyovasküler, solunum ve santral sinir sistemi üzerine sınırlı bir etkisinin olduğunu göstermiştir.

Trabektedinin kardiyovasküler ve solunum fonksiyonu üzerine olan etkisi *in vivo* (anestezi verilen Cynomolgus maymunları) olarak araştırılmıştır. Klinikte gözlenen aralıkta azami plazma düzeylerini (C_{maks} değerleri) elde etmek için 1 saatlik infüzyon şeması seçilmiştir. Elde edilen plazma trabektedin düzeyleri (C_{maks} değeri 10.6 ± 5.4), hastalarda 24 saatlik $1500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ infüzyonun ardından elde edilen düzeyden (C_{maks} değeri $1.8 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$) daha yüksekti ve aynı dozun 3 saatlik infüzyonunun ardından erişilen düzeye (C_{maks} değeri $10.8 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$) benzerdi.

Trabektedinin primer toksisitesinin, miyelosupresyon ve hepatotoksosite olduğu tanımlanmıştır. Gözlenen bulgular arasında karaciğer fonksiyon testlerinde artma, hepatoselüler dejenerasyon, intestinal epitelyal nekroz ve enjeksiyon yerinde ciddi lokal reaksiyonların yanı sıra, hematopoetik toksisite (ciddi lökopeni, anemi, lenfoid ve kemik iliği depleasyonu) yer aldı. Maymunlarda yürütülen çok sikluslu toksisite çalışmalarında renal toksikolojik bulgular tespit edildi. Bu bulgular uygulama yerinde ciddi lokal reaksiyona sekonderdi ve dolayısıyla trabektedine kesin olmayarak bağlı olduğu varsayıldı; ancak bu renal bulguların değerlendirilmesinde dikkatli davranılması gerekir ve bu durumda tedaviyle ilişkili toksisite dışlanamaz.

Trabektedin hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak genotoksiktir. Uzun dönemli karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Trabektedinle üreme çalışmaları yapılmamıştır, ancak tekrarlı doz toksisite çalışmalarında gonadlarda sınırlı miktarda histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bileşiğin yapısı (sitotoksik ve mutajenik) düşünülecek olursa, üreme kapasitesini etkilemesi olasıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Potasyum dihidrojen fosfat

Fosforik asit (pH ayarlaması için)

Potasyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

YONDELIS bölüm 6.6'da bahsedilenler dışında diğer tıbbi ürünlerle birlikte karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon: 36 ay.

Hazırlanmış çözelti:

Hazırlanan çözeltinin 30 saat boyunca 25°C'ye kadar stabilitesi bulunmaktadır. Mikrobiyolojik bakış açısından, hazırlanan çözelti hemen seyreltilmeli ve kullanılmalıdır. Seyreltilmeyecek ve hemen kullanılmayacak olursa hazırlanmış ürünün kullanılmasından önceki geçerli saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve hazırlama kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleşmediği takdirde, normal olarak 2°C-8°C'de 24 saatten daha uzun olmayacaktır.

Seyreltilmiş çözelti:

Seyreltilen çözeltinin 30 saat boyunca 25°C'ye kadar stabilitesi bulunmaktadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2 - 8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır.

Seyreltilmiş ve sulandırılarak hazırlanmış tıbbi ürün için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

YONDELIS alüminyum bir geçme kapakla kaplanmış bromobütil lastik bir tıpayla birlikte Tip I renksiz cam flakon içinde sunulmaktadır.

Her flakon 1 mg trabektedin içerir. Her kutu bir flakon içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İntravenöz infüzyon için hazırlık

YONDELIS, intravenöz infüzyondan önce sulandırılmalı ve daha sonra seyreltilmelidir. İnfüzyon solüsyonunun hazırlanmasında, uygun aseptik teknikler kullanılmalıdır. (Sulandırma için talimatlar ve Seyreltme için talimatlar'a bakınız).

Sulandırma için talimatlar

Enjeksiyon için 1 mg trabektedin içeren her flakon 20 ml enjeksiyonluk suyla sulandırılır. Elde edilen çözeltinin konsantrasyonu 0.05 mg/ml'dir ve tek kullanımlıktır.

Flakon içerisine 20 ml steril enjeksiyonluk suyu enjekte etmek amacıyla enjektör kullanılır. Flakon tam çözünme sağlanana kadar sallanır. Hazırlanan çözelti, görünür parçacık içermeyen, berrak, renksiz veya hafif sarımsı renkli bir çözeltidir.

Hazırlanan çözelti 0.05 mg/ml trabektedin içerir. Daha fazla seyreltmeye gerek vardır ve tek kullanımlıktır.

Seyreltme için talimatlar

Hazırlanan çözelti 9 mg/ml sodyum klorür (%0.9) infüzyon solüsyonu veya 50 mg/ml glukoz (%5) infüzyon solüsyonu ile seyreltilir. İhtiyaç duyulan hacim şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Hacim (ml)} = \frac{\text{VYA (m}^2\text{)} \times \text{kişisel doz (mg/m}^2\text{)}}{0.05 \text{ mg/ml}}$$

VYA= Vücut Yüzey Alanı

Uygulama santral venöz yoldan yapılacaksa, flakondan uygun miktarda sulandırılmış çözelti alınır ve trabektedinin konsantrasyonu ≤ 0.030 mg/ml olacak şekilde 50 ml ya da daha fazla seyreltici [9 mg/ml sodyum klorür infüzyon çözeltisi (%0.9) veya 50 mg/ml glukoz (%5) infüzyon çözeltisi] içeren infüzyon torbasına eklenir.

Eğer santral venöz girişim mümkün değilse ve periferik venöz yolun kullanılması gerekiyorsa hazırlanan çözelti ≥ 1000 ml seyreltici [9 mg/ml sodyum klorür infüzyon çözeltisi (%0.9) veya 50 mg/ml glukoz (%5) infüzyon çözeltisi] içeren infüzyon torbasına eklenmelidir.

Parenteral çözeltiler uygulamadan önce görünebilir parçacıkların tespiti için çıplak gözle incelenmelidir. İnfüzyon hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

İlacın hazırlanması ve imha edilmesi için talimatlar

YONDELIS sitotoksik antikanser bir tıbbi üründür ve tıpkı diğer potansiyel olarak toksik bileşiklerle olduğu gibi, hazırlanırken dikkat edilmelidir. Sitotoksik tıbbi ürünlerin uygun şekilde hazırlanması ve imha edilmesi için gerekli yöntemler izlenmelidir. Personel tıbbi ürünü hazırlamak ve seyreltmek için doğru teknikler konusunda eğitilmelidir ve işlem sırasında maske, koruyucu gözlük ve eldiveni içeren uygun koruyucu kıyafetler giymelidir. Gebe personelin bu tıbbi ürünle çalışmasından kaçınılmalıdır.

Deri, göz veya mukoz membranlarla kazara temas durumunda temas eden bölge hemen bol miktarda suyla yıkanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, sitotoksik tıbbi ürünler için yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

YONDELIS ile tip I cam şişeler polivinilklorür (PVC) ve polietilen (PE) torbalar ve tüpler, poliizopren rezervuarlar ve titanyum kaplı vasküler erişim sistemleri arasında geçimsizlik gözlenmemiştir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, sitotoksik tıbbi ürünler için yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13

34810 Kavacık – Beykoz / İSTANBUL

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

134/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ