

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

YONDELIS 1 mg IV konsantre infüzyonluk çözelti için toz
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 1 mg trabektedin içerir.

Sulandırılarak hazırlanan çözeltinin 1 ml'si 0,05 mg trabektedin içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir flakon 8 mg potasyum ve 0.4 g sükroz 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 $1,5 \text{ mg/m}^2$ 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) $\leq 2,5 \times \text{NÜS}$
- Hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$

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 $1,2 \text{ mg/m}^2$ '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. Lokal uygulamaya uygun olarak, hematolojik toksisite için koloni stimüle edici faktörler uygulanabilir.

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 hastaların % 29,5'inde 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:

Trabektedine sistemik maruziyet arttığı için ve hepatotoksisite riskini arttırabileceği için karaciğer yetmezliği olan hastalara özel bir dikkat gösterilmesi tavsiye edilir ve doz ayarlanması gerekebilir. Başlangıçta yüksek serum bilirubin düzeyleri bulunan hastalar YONDELIS'le tedavi edilmemelidir. Doz ayarlaması gerekebileceğinden YONDELIS ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği bulunan (kreatinin klirensi monoterapi için $< 30 \text{ mL/dakika}$, kombinasyon tedavisi için $< 60 \text{ mL/dakika}$) 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 (pediyatrik sarkoma çalışmasının sonuçları için bölüm 5.1'e bakınız).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda yapılmış özel çalışmalar yoktur. Genel olarak monoterapi klinik çalışmalarının bileşik güvenlilik analizinde 1164 hastanın % 20'si 65 yaş üzeriydi. Pegile lipozomal doksorubisin (PLD) ile kombine olarak trabektedin alan 333 over kanserli hastanın % 24'ü en az 65 yaşında ve % 6'sı 75 yaşın üzerindeydi. Bu hasta popülasyonunda güvenlilik profilinde farklılık görülmedi. Trabektedinin plazma klirensi ve dağılım hacminin yaştan etkilenmediği görülmektedir. Dolayısıyla sadece yaş kriterine dayanarak rutin olarak doz ayarlaması yapılması önerilmemektedir.

Uygulama yolu

Santral bir venöz hattan uygulanması önemle tavsiye edilir (bölüm 4.4'e ve 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 ortalama olarak iki katıdır (bölüm 5.2'ye bakınız) ve dolayısıyla toksisitelerin riski artabileceği için aktif kronik hepatit gibi klinik önem taşıyan karaciğer hastalığı bulunan hastalar yakından takip edilmelidir ve ihtiyaç halinde doz ayarlanmalıdır. Serum bilirubin düzeyleri yüksek olan hastalar trabektedinle tedavi edilmemelidir (bölüm 4.2'ye bakınız).

Böbrek yetmezliği

Tedaviden önce ve tedavi sırasında kreatinin klirensi takip edilmelidir. Kreatinin klirensi monoterapi için <30 ml/dak ve kombinasyon tedavisi için <60 mL/dakika 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/mm^3 'den az olan ve başlangıç trombosit sayısı $100.000 \text{ hücre/mm}^3$ 'den az olan hastalarda uygulanmamalıdır. Beş günden fazla devam eden ağır nötropeni ($\text{ANC} < 500 \text{ hücre/mm}^3$) 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 $\text{CPK} > 2,5 \times \text{NÜS}$ olan hastalarda kullanılmamalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız). Rabdomiyoliz seyrek olarak, genellikle miyelotoksisite, 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 alkalen fosfataz değerlerinde yükselme oluşan hastalarda doz ayarlaması 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, trabektedinin monoterapi veya PLD ile kombinasyon uygulamasıyla ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili çok ender fatal sonuçlanım bildirilmiştir (bölüm 4.3 ve 4.8'e bakınız).

Kardiyak disfonksiyon

Hastalar kardiyak advers olaylar veya miyokard fonksiyon bozukluğu açısından izlenmelidir.

Trabektedin başlatılmasından önce ve 2 ila 3 aylık aralıklarla trabektedin kesilinceye kadar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) ekokardiyogram veya multigasyon kazanım taraması (MUGA) ile belirlenmesini içeren kapsamlı bir kardiyak değerlendirme yapılmalıdır.

LVEF değeri normalin alt sınırından daha düşük (LVEF <LLN), önceki kümülatif antrasiklin dozu >300 mg/m², yaş > 65 veya kardiyovasküler hastalık öyküsü (özellikle kardiyak tedavi alanlarda) olan ve monoterapi olarak trabektedin alan hastaların veya trabektedin ile kombinasyon halinde doksorubisin tedavisi alan hastaların kardiyak fonksiyon bozukluğu riski yüksek olabilir.

Derece 3 veya 4 kardiyak yan etkileri gösteren kardiyomiyopati hastalarda veya LVEF değeri LLN'nin altına düşen hastalarda (LVEF'in ≥ 15 'inde mutlak bir azalma veya $<LLN \geq \% 5$ 'inde mutlak bir azalma olarak değerlendirildi) trabektedin devam edilmemelidir.

Kapiler Kaçış Sendromu (CLS)

Trabektedin ile kapiler kaçış sendromu (CLS) olguları (ölümcül sonuçları içeren vakalar dahil) bildirilmiştir. Eğer hipotansiyon ile ya da hipotansiyon olmaksızın açıklanamayan ödem gibi olası CLS semptomları gelişirse, tedavi eden doktor serum albumin seviyesini yeniden değerlendirmelidir. Serum albumin seviyesindeki ani bir düşüş CLS göstergesi olabilir. Eğer diğer sebepler elendikten sonra CLS teşhisi doğrulanırsa, tedavi eden doktor trabektedin tedavisini durdurmalı ve tedavi kılavuzlarına göre CLS tedavisini başlatmalıdır (bölüm 4.2 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, hepatoksisiteyle ilişkili tıbbi ürünlerle birlikte kullanılacaksa, hepatotoksisite 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 8 ay sonrasına kadar yüksek etkili 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 yüksek etkili 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 içermediği kabul edilir".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer maddelerin trabektedin üzerine etkileri:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Trabektedin temel olarak CYP3A4 ile metabolize edildiği için, bu izoenzimi inhibe eden maddelerle birlikte kullanılması trabektedinin plazma konsantrasyonunu arttırabilir. Benzer şekilde, CYP3A4'ün güçlü indükleyicileri ile birlikte uygulanması trabektedinin metabolik klerensini arttırabilir. İki *in vivo* ilaç-ilâç etkileşimi Faz I çalışması ketokonazol ile trabektedin

maruziyetinde artma; rifampisin ile uygulandığında trabektedin maruziyetinde azalma eğilimi olduğunu göstermiştir.

Ketokonazol trabektedin ile uygulandığında, trabektedinin plazma maruziyeti C_{maks} için % 21, Eğri altında kalan alan (EAA) için % 66 artar fakat yeni bir güvenlik endişesi tanımlanmamıştır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin oral ketokonazol, flukonazol, ritonavir, klaritromisin veya aprepitant) ile trabektedinin birlikte kullanılması sırasında hastalar toksisite açısından yakından takip edilmeli ve eğer önlenilebiliyorsa bu tür kombinasyonlardan kaçınılmalıdır. Eğer bu tür kombinasyonlar gerekli ise, toksisite oluşması durumunda uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır (bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

Rifampisinin trabektedin ile birlikte uygulaması, trabektedinin plazma maruziyetinin C_{maks} için % 22, EAA için % 31 azalması ile sonuçlanmıştır. Bu sebeple, eğer önlenilebiliyorsa trabektedinin güçlü CYP3A4 indükleyici maddeler (örneğin rifampisin, fenobarbital, sarı kantaron adıyla bilinen Saint John's Wort bitkisi) ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

Tıbbi ürünün hepatotoksitesi nedeniyle trabektedin ile 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık potansiyeli bulunan kadınlar tedavi sırasında, ve tedaviden 8 ay sonrasına kadar yüksek etkili bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamalıdır ve eğer gebelik gelişecek olursa tedavi eden doktoru hemen bilgilendirmelidirler (bölüm 5.3'e bakınız).

Üreme çağındaki erkekler tedavi sırasında ve tedaviden 5 ay sonrasına kadar etkin bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

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. Gebe sıçanlara uygulanan trabektedinin plasentayı geçtiği görülmüştür. Trabektedin, gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Tedavi sırasında gebelik meydana gelirse 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.

Trabektedinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. YONDELIS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği /Fertilite

Üreme çağındaki erkekler tedavi sırasında ve tedaviden 5 ay sonrasına kadar yüksek etkili bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

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

YONDELIS ile tedavi edilen hastaların çoğunda (monoterapide % 91 ve kombine terapide % 99.4) herhangi bir derecede advers reaksiyon ve üçte birinden azında derece 3 veya 4 ciddi advers reaksiyon (monoterapide % 10 ve kombine terapide % 25) 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 monoterapi ile tedavi edilen hastaların % 1,9'unda ve kombine terapi ile tedavi edilen hastaların %0.6'unda oluşmuştur. Bunlar çoğunlukla pansitopeni, febril nötropeni (bazılarında sepsis), hepatik tutulum, renal veya çoklu organ yetmezliği ve rabdomiyolizin de bulunduğu olayların kombinasyonu sonucu olmuştur.

Tablolaştırılmış advers reaksiyonların özeti

YONDELIS'in aşağıdaki güvenlik profili klinik çalışmalarda, ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmalarında ve spontan bildirimlerde raporlanan advers reaksiyonlara dayanmaktadır.

Aşağıda, önerilen tedavi şeması YONDELIS ile tedavi edilen yumuşak doku sarkomlu ve over kanserli hastalarda bildirilen advers reaksiyonları gösterilmektedir. Sıklıkları tespit etmek için hem advers olaylar, hem laboratuvar değerleri kullanılmıştır.

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).

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nötropenik enfeksiyon	Sepsis	Septik şok	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni Trombositopeni Anemi Lökopeni	Febril nötropeni		
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştahta azalma	Dehidrasyon Hipokalemi		
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomnia		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Sersemlik Tat almada bozukluk Periferik sensöriyel nöropati Senkop*		
Kardiyak hastalıklar		Çarpıntı* Sol ventriküler disfonksiyonu*		
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon Flushing/Ateş basması	Kapiler kaçış sendromu	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne Öksürük	Pulmoner emboli*	Akciğer ödemi	
Gastrointestinal hastalıklar	Abdominal ağrı Bulantı Kusma Konstipasyon Diyare Stomatit	Dispepsi		
Hepato-bilier hastalıklar	Alanin aminotransferaz artışı Aspartat aminotransferaz artışı Kanda alkalen fosfataz artışı	Gama-glutamil transferaz artışı		Karaciğer yetmezliği

	Kanda bilirubin artışı			
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Palmo-plantar eritrodizestezi sendromu *	Döküntü Alopesi Deri hiperpigmentasyonu*		
Kas ve iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı Kanda kreatin fosfokinaz seviyesinde artışı	Artralji Miyalji	Rabdomiyoliz	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk Pireksi Ödem Mukozal inflamasyon*	Enjeksiyon yeri reaksiyonları	Ekstravazasyon Yumuşak doku nekrozu	
Araştırmalar	Kanda kreatin seviyesinde artış Kanda albumin azalması	Kilo azalması		

* Sadece over kanseri hastaları için advers ilaç reaksiyonu, 3 haftada bir trabektedin (1.1 mg/m²) ve PLD (30 mg/m²) veya 4 haftada bir PLD (50 mg/m²) alan 672 hastanın katıldığı randomize bir faz 3 çalışması ET743-OVA-301'dan gelen veriler ve her 3 haftada bir PLD (30 mg/m²) ve ardından trabektedin (1.1 mg/m²) veya her 4 haftada bir tek başına PLD (50 mg/m²) alan 576 hastayı kaydeden ET743-OVC-3006'dan gelen veriler

ET743-OVA-301'de YONDELIS+pegile lipozomal doksorubisin kolunda, beyaz ırktan olmayan hastalarda (genel olarak Asyalılar), beyaz ırktan olan hastalara göre derece 3 veya 4 advers reaksiyonlar (% 96'ya % 87) ve ciddi advers reaksiyonlar (% 44'e % 23 tüm seviyeler) daha yüksek insidansa sahiptir. Bu farklılıkların, temel olarak nötropeni (% 93'e % 66), anemi (% 37'ye % 14) ve trombositopeni (% 41'e % 19) ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Fakat, ciddi enfeksiyonlar veya kanama, veya ölüm veya tedavi sonlandırılması gibi durumlara sebebiyet veren hematolojik toksisiteyle alakalı klinik komplikasyonlar insidansı her iki alt popülasyonda da benzer bulunmuştur.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

En sık görülen advers reaksiyonlar:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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:

Monoterapi ve kombinasyon rejimleriyle tedavi edilen hastaların sırasıyla % 93 ve % 94'ünde anemi görülmüştür. Temelde anemik hastaların yüzdeleri sırasıyla % 46 ve % 35 idi. Monoterapi rejimiyle tedavi edilen hastalarda her bir siklusta gerçekleştirilen analiz, siklus başına sırasıyla yaklaşık olarak % 3 ve % 1 derece 3 ve 4 anemi göstermiştir.

Hepatobiliyer hastalıklar

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 izlenmemiş, 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:

Karaciğer yetmezliği: Trabektedin ile tedavi edilen ve alta 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.

Kapiler Kaçış Sendromu (CLS): Trabektedin ile kapiler kaçış sendromu (CLS) olguları (ölümcül sonuçları içeren vakalar dahil) bildirilmiştir (bölüm 4.4'e bakınız).

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 (TUFAM)'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. 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 ve immünomodülatör ajanlar, bitkisel alkaloidler ve diğer doğal ürünler,

Diğer bitkisel alkaloidler ve doğal ürünler

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 olmayan akciğer tümörü, 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 ve güvenlilik:

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 bağlı 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: 2-3,5) 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: % 52-68,5).

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: 15-26,4) ve leiomyosarkomu olan olgularda 16,2 ay bulundu (% 95 GA: 11,7- 24,3).

Daha önce en az bir antrasiklin ve ifosfamid içeren veya bir antrasiklin içeren rejim ve ilave bir sitotoksik kemoterapi rejimi ile tedavi edilmiş olan rezeke edilemeyen veya metastatik liposarkom ya da leiomiyo Sarkomu olan hastalarda dakarbazin karşısında trabektedin tedavisinin değerlendirildiği randomize aktif kontrollü bir Faz III çalışmadan (Çalışma ET743-SAR-3007) elde edilen ilave etkililik verileri mevcuttur. Trabektedin kolunda yer alan hastaların her bir trabektedin infüzyonundan önce 20 mg intravenöz deksametazon enjeksiyonu alması gerekmiştir. Genel olarak, 384 hasta trabektedin grubuna [3 haftada bir 1 kez 1,5 mg/m² (her 3 haftada 24-saat)] ve 193 hasta dakarbazin grubuna (3 haftada bir 1 kez 1 g/m²) randomize edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 56 (17 ila 81 aralığında), % 30'u erkek, % 77'si beyaz ırktan, % 12'si Afrikalı-Amerikalı ve % 4'ü Asyalı idi. Trabektedin kolundaki hastalar medyan 4 kür ve dakarbazin kolundaki hastalar medyan 2 kür almıştır. Çalışmanın primer etkililik sonlanım noktası OS olup 381 ölüm olayını (tüm randomize edilen gönüllülerin % 66'sı) içermiştir: Trabektedin grubunda 258 (% 67,2) ölüm ve dakarbazin grubunda 123 (% 63,7) ölüm (HR 0,927 [% 95 GA: 0,748, 1,15; p=0,492]). Final analiz, medyan 21,2 aylık sağkalım takibinde trabektedin kolu için medyan 13,7 ay (% 95 GA: 12,2, 16) ve dakarbazin kolu için 13,1 ay [% 95 GA: 9,1, 16,2] ile anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Ana sekonder sonlanım noktaları aşağıdaki tabloda özet halinde sunulmaktadır:

Çalışma ET743-SAR-3007'de elde edilen etkililik sonuçları

Sonlanım noktaları / Çalışma popülasyonu	Trabektedin	Dakarbazin	Tehlike Oranı / Risk Oranı	p değeri
Primer sonlanım noktası	n=384	n=193		
Genel sağkalım, n (%)	258 (% 67,2)	123 (% 63,7)	0,927 (0,748-1,15)	0,492
Sekonder sonlanım noktaları	n=345	n=173		
PFS (ay; % 95 GA)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,7)	<0,0001
ORR, n (%); Risk oranı (% 95 GA)	34 (% 9,9)	12 (% 6,9)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
DOR (ay; % 95 GA)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
CBR, n (%); Eşitsizlik Oranı (%95 CI)	% 34,2	% 18,5	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

En yaygın olanları miksoid yuvarlak hücreli liposarkom (n=24), sinovyal sarkom (n=18), mezenkimal kondrosarkom (n=6) ve ekstraskeletal Ewing sarkomu/PNET olan translokasyona bağlı sarkom (TRS), alveolar soft part sarkom, alveolar rabdomiyosarkom ve berrak hücreli sarkomu (her biri n=5) olan Japon hastalarda yürütülen randomize, açık uçlu, çok merkezli Faz II çalışmada [JapicCTI-121850] elde edilen etkililik verileri de mevcuttur. Çalışmada, standart kemoterapi rejimine yanıt vermeyen veya tolere edemeyen ileri evre TRS'li hastalar için ikinci veya sonraki tedavi basamağı olarak en iyi destekleyici bakım (BSC) karşısında trabektedin ile tedavinin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Hastalara, Japon hastalar için tavsiye edilen 1,2 mg/m²'lik trabektedin dozu [3 haftada bir 1 kez 1,2 mg/m² (her 3 haftada 24-saat)] verilmiştir. Toplam 76 Japon hasta çalışmaya kaydedilmiş, bunların 73'ü final analiz setine dahil edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan PFS, trabektedin grubunda medyan 5,6 ay [% 95 GA: 4,1-7,5] ve BSC grubunda 0,9 ay [% 95 GA: 0,7-1] olup, BSC karşısında

trabektedin için istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir [HR=0,07; % 95 GA: 0,03-0,16; $p<0,0001$]. Sekonder sonlanım noktaları, RECIST ve Choi kriterleri kullanılarak analiz edilen objektif yanıt içermiştir. RECIST kriterleri kullanılarak değerlendirilen ORR, trabektedin ile tedavi edilen hastalarda 3 (% 8,1; % 95 GA: 1,7; % 21,9) ve en iyi destekleyici bakım ile tedavi edilen hastalarda 0 (% 0, % 95 GA: % 0-9,7) olarak bulunurken, CBR'nin trabektedin için 24 (% 64,9, % 95 GA: % 47,5-79,9) ve en iyi destekleyici bakım için 0 (% 0, % 95 GA: % 0-9,7) olduğu görülmüştür. Choi kriterleri kullanılarak değerlendirilen ORR, trabektedin ile tedavi edilen hastalarda 4 (% 10,8; % 95 GA: 3-25,4) ve en iyi destekleyici bakım ile tedavi edilen hastalarda 0 (% 0, % 95 GA: % 0-9,7) olarak bulunurken, CBR'nin trabektedin için 7 (% 18,9, % 95 GA: % 8-35,2) ve en iyi destekleyici bakım için 0 (% 0, % 95 GA: % 0-9,7) olduğu görülmüştür.

Relaps over kanserinde YONDELIS/PLD kombinasyonunun etkililiği, 672 hastanın 3 haftada bir trabektedin (1,1 mg/m²) ile PLD (30 mg/m²) kombinasyonunu ya da 4 haftada bir PLD (50 mg/m²) aldığı randomize Faz III çalışma olan ET743-OVA-301 çalışmasına dayanmaktadır. Primer progresyonsuz sağkalım (PFS) analizi, bağımsız radyoloji incelemesiyle değerlendirilen ölçülebilir hastalığı olan 645 hastada gerçekleştirilmiştir. Kombinasyon kolu ile tedavi, tek başına PLD'ye kıyasla hastalık progresyonu riskinde %21 azalmaya yol açmıştır (HR=0,79, GA: 0,65-0,96, $p=0,019$). Sekonder PFS ve yanıt oranı analizleri de kombinasyon kolu lehine olmuştur. Ana etkililik analizlerinin sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

ET743-OVA-301 çalışmasının etkililik analizleri

	YONDELIS+PLD	PLD	Tehlike/Risk oranı	p-değeri
Progresyonsuz Sağkalım				
Bağımsız radyoloji incelemesi, ölçülebilir hastalık*	n=328	n=317		
Medyan PFS (% 95 GA) (ay)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,019 ^a
12 aylık PFS oranı (% 95 GA) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Bağımsız onkoloji incelemesi, tüm randomize	n=336	n=335		
Medyan PFS (% 95 GA) (ay)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,6-0,88)	0,0008 ^a
Genel Sağkalım (Nihai analiz - n=522 olay)				
Tüm randomize	n=337	n=335		
Medyan OS (% 95 GA) (ay)	22,2 (19,3-25)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a

Platin duyarlı popülasyonda genel sağkalım (Nihai analiz n=316 olay)				
	n=218	n=212		
Medyan OS (% 95 GA) (ay)	27 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Genel Yanıt Oranı (ORR)				
Bağımsız radyoloji incelemesi, tüm randomize	n=337	n=335		
ORR (% 95 GA) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,008 ^b

* Primer etkililik analizi

^a Log rank testi

^b Fisher testi

Bağımsız onkoloji incelemesine göre, platinsiz geçen süresi (PFI) <6 ay olan hastalar (YONDELIS+PLD kolunda % 35 ve PLD kolunda % 37) iki kolda benzer PFS göstererek, her iki grubun da medyan PFS değeri 3,7 ay olmuştur (HR=0,89, GA: 0,67-1,2). PFI dönemi ≥6 ay olan hastalarda (YONDELIS+PLD kolunda % 65 ve PLD kolunda % 63) medyan PFS, YONDELIS+PLD kolunda 9,7 ay ve PLD monoterapi kolunda 7,2 ay olmuştur (HR=0,66, GA: 0,52-0,85).

Nihai analizde, YONDELIS+PLD kombinasyonunun tek başına PLD karşısında genel sağkalım üzerindeki etkisinin, PFI ≥6 ay olan hastalarda (platin duyarlı popülasyon: 27 karşısında 24,1 ay, HR=0,83, GA: 0,67-1,04), PFI <6 ay olan hastalara göre daha belirgin olduğu görülmüştür (platin dirençli popülasyon: 14,2 karşısında 12,4 ay, HR=0,92, GA: 0,7-1,21).

YONDELIS artı PLD kombinasyonu ile OS'de sağlanan fayda, iki tedavi kolu arasında iyi dengelenen sonraki tedavilerin etkisinden ileri gelmemiştir.

PFI da dâhil çok değişkenli analizlerde, genel sağkalım üzerindeki tedavi etkisi tek başına PLD karşısında YONDELIS+PLD kombinasyonu lehine istatistiksel olarak anlamlı olmuştur (tüm randomize: p=0,0285; platin duyarlı popülasyon: p=0,0319).

Platin duyarlı hastalarda YONDELIS+PLD kombinasyonunu platin bazlı bir rejimle karşılaştıran veriler mevcut değildir.

Genel Yaşam Kalitesi ölçümlerinde, tedavi kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara rastlanmamıştır.

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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Dağılım:

Sabit hızda infüzyon şeklindeki intravenöz yoldan uygulamadan sonraki sistemik maruziyet 1,8 mg/m²'ye eşit veya daha düşük dozlarda dozla orantılıdır. Trabektedinin farmakokinetik modeli çoklu kompartman dispozisyon modeliyle uyumludur.

İntravenöz uygulamadan sonra, trabektedin periferik dokulara ve plazma proteinlerine bağlanmasıyla uyumlu olarak yüksek dağılım hacmi gösterir (plazmadaki trabektedinin % 94-98'i proteine bağlanmıştır). İnsanlardaki trabektedinin kararlı durumdaki dağılım hacmi 5000 L'den fazladır.

Biyotransformasyon:

Sitokrom P450 3A4, klinikte kullanılan konsantrasyonlarda trabektedinin oksidatif metabolizmasından esas sorumlu olan sitokrom P450 izoenzimidir. Diğer P450 enzimleri de metabolizmaya katkıda bulunuyor olabilir. Trabektedin major P450 enzimlerini indüklemeyi veya inhibe etmez.

Eliminasyon:

İnsanlarda değişmeden renal yolla eliminasyona uğrayan trabektedin miktarı düşüktür (% 1'den az). Terminal yarılanma ömrü uzundur (terminal eliminasyon fazının popülasyon değeri: 180 saattir). Radyoaktif maddeyle işaretli trabektedin kanser hastalarına verildikten sonra feçeste toplam radyoaktivitenin ortalama miktarı (SD) % 58 (% 17) ve idrarda toplam radyoaktivitenin ortalama miktarı (SD) ise, % 5,8 (% 1,73) bulunmuştur. 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.

Bir popülasyon farmakokinetik analizi, PLD ile kombinasyon halinde uygulandığında trabektedinin plazma klirensinin % 31 oranında azaldığını göstermiştir; PLD'nin plazma farmakokinetiği trabektedinin eşlik eden uygulanmasından etkilenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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. Popülasyona yönelik farmakokinetik analiz, Japon popülasyonunda 1,2 mg/m² doz düzeyinde gözlenen plazma trabektedin konsantrasyonlarının Japon olmayan batı popülasyonunda 1,5 mg/m² doz düzeyinde elde edilen konsantrasyonlara eşdeğer olduğunu göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:

Klinik çalışmalara dahil edilen hastalarda bulunan değer aralığındaki kreatinin klirensiyle ($\geq 30,3$ 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:

Karaciğer yetmezliğinin trabektedinin farmakokinetiği üzerine etkisi, 3 saatlik infüzyon olarak 0,58 ila 1,3 mg/m² arasında değişen dozlarda alan 15 kanser hastasında değerlendirilmiştir. 1,3 mg/m² tek doz trabektedin uygulanan normal karaciğer fonksiyonuna sahip 9 hasta ile karşılaştırıldığında, 0,58 mg/m² (n=3) ya da 0,9 mg/m² (n=3) tek doz trabektedin uygulanan orta derece karaciğer yetmezliğine (1,5'ten 3×NÜS'e artmış serum bilirubin seviyeleri ve artmış aminotransferans (AST ya da ALT) $< 8 \times \text{NÜS}$) sahip olan 6 hastada normalleştirilmiş trabektedin maruziyetinin geometrik ortalaması (EAA) % 97 (% 90 GA: % 20, % 222) artmıştır (bölüm 4.2'ye ve 4.4'e bakınız).

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 mikrogram/m² infüzyonun ardından elde edilen düzeyden (C_{maks} değeri 1,8±1.1 nanogram/ml) daha yüksekti ve aynı dozun 3 saatlik infüzyonunun ardından erişilen düzeye (C_{maks} değeri 10,8±3,7 nanogram /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 deplesyonu) 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.

0,061 mg/kg doz düzeyinde tek i.v. ^{14}C -trabektedin dozu verilen gebe sıçanlarda, trabektedin'in plasental geçişi ve trabektedin'e fetal maruziyet gözlenmiştir. Maksimum fetal doku radyoaktivite konsantrasyonu, maternal plazma veya kanda görülen konsantrasyona benzerdir.

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 (2-8°C'de buzdolabında saklanması koşuluyla)

Hazırlanmış çözelti:

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

Mikrobiyolojik açıdan, 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 tedbirler

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 çözeltisinin hazırlanmasında, uygun aseptik teknikler kullanılmalıdır. (Sulandırma için talimatlar ve Seyreltme için talimatlar'a bakınız).

PLD ile kombine kullanımda, intravenöz hat PLD uygulaması sonrasında ve YONDELIS uygulaması öncesinde 50 mg/ml (% 5) glukoz infüzyon çözeltisi ile iyice yıkanmalıdır. Bu hat yıkama işlemi için 50 mg/ml (% 5) glukoz infüzyon çözeltisinden başka bir seyrelticinin kullanımı, PLD'nin çökmesine neden olabilir (özel kullanım talimatları için ayrıca PLD Kısa Ürün Bilgisi'ne 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 çözeltisi veya 50 mg/ml glukoz (% 5) infüzyon çözeltisi 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 $\leq 0,030$ 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.

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

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Kutunun üzerinde ve şişenin etiketindeki son kullanım tarihinden sonra YONDELIS'i kullanmayınız. Son kullanma tarihi o ayın son gününü ifade eder.

Seyreltilen ya da seyreltilerek hazırlanmış olan çözeltide herhangi bir görünür partikül fark ederseniz bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz YONDELIS'i kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilir.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Gebze OSB2 Mah. 1700. Sok.
No:1703/2 Çayırova/Kocaeli
Tel: 0850 250 66 56
e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI

2020/274

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ