PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yondelis 0,25 mg

Yondelis 0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Yondelis 1 mg

Yondelis 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Yondelis 0,25 mg

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje trabectedinum 0,25 mg.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje trabectedinum 0,05 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 2 mg draslíku a 0,1 g sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Yondelis 1 mg

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje trabectedinum 1 mg

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje trabectedinum 0,05 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 8 mg draslíku a 0,4 g sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až našedlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Yondelis je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání poté, co léčba antracykliny a ifosfamidem selhala, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná. Údaje o účinnosti jsou založeny převážně na léčbě pacientů s liposarkomem a leiomyosarkomem.

Yondelis v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím ovariálním karcinomem citlivým na platinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Yondelis musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapie. Jeho podávání by mělo být omezeno na kvalifikované onkology nebo jiné zdravotníky specializované na podávání cytotoxických přípravků.

Dávkování

Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m^2 plochy povrchu těla, podává se jako intravenózní infuze po dobu 24 hodin s třítýdenním intervalem mezi cykly.

Yondelis se pro léčbu ovariálního karcinomu podává každé tři týdny jako 3hodinová infuze v dávce 1,1 mg/m^2 bezprostředně po PLD 30 mg/m^2. Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následné infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny (jako jednohodinové infuze) (viz také souhrn údajů o přípravku PLD [SPC], kde jsou specifické pokyny ohledně podávání).

Všem pacientům musí být 30 minut před podáním PLD (v případě kombinované léčby) nebo přípravku Yondelis (podávaného v monoterapii) podány kortikosteroidy, např. 20 mg dexamethazonu intravenózně, nejen jako antiemetická profylaxe, ale zdá se, že jeho podání má i hepatoprotektivní účinky. Další antiemetika lze podávat podle potřeby.

Pro povolení léčby přípravkem Yondelis se vyžadují následující kritéria:

- Absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1.500/mm^3
- Počet krevních destiček ≥ 100.000/mm^3
- Bilirubin ≤ horní mez normálu (ULN)
- Alkalická fosfatáza ≤ 2,5 x ULN (jestliže by zvýšení mohlo mít kostní původ, zvažte jaterní izoenzymy 5-nukleotidázu nebo gama-glutamyltranspeptidázu, GGT)
- Albumin ≥ 25 g/l
- Alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST) ≤ 2,5 x ULN
- Clearance kreatininu ≥ 30 ml/min (monoterapie), sérový kreatinin ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 µmol/l) nebo clearance kreatininu ≥ 60 ml/min (kombinovaná terapie)
- Kreatinfosfokináza (CPK) ≤ 2,5 x ULN
- Hemoglobin ≥ 9 g/dl

Stejná, shora uvedená, kritéria musí být splněna před opakovanou léčbou. Jinak se musí léčba odložit až o 3 týdny, dokud kritéria nebudou splněna.

Během prvních dvou cyklů léčby by měla být každý týden prováděna měření hematologických parametrů bilirubinu, alkalické fosfatázy, aminotransferáz a CPK, a stejná měření by měla být provedena alespoň jednou mezi léčbami v následujících cyklech.

Stejná dávka by se měla podávat ve všech cyklech, pokud nebudou pozorovány žádné toxicity stupně 3-4 a pacienti splní kritéria pro opakovanou léčbu.

Úpravy dávky během léčby

Před opakovanou léčbou musí pacient splnit výchozí kritéria uvedená shora. Jestliže dojde k jakékoliv z následujících událostí kdykoliv mezi cykly, dávka se musí snížit pro cykly následující o jednu úroveň podle tabulky 1 níže:

- Neutropenie < 500/mm^3 trvající po více než 5 dnů nebo spojená s horečkou či infekcí
- Trombocytopenie < 25.000 /mm^3
- Zvýšený bilirubin > ULN a/nebo alkalická fosfatáza > 2,5 x ULN

- Zvýšení aminotransferáz (AST nebo ALT) > 2,5 x ULN (monoterapie) nebo > 5 x ULN (kombinovaná terapie), které se neupraví do 21 dnů
- Jakékoliv nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 (například nevolnost, zvracení, únava)

Jakmile byla dávka kvůli toxicitě snížena, eskalace dávky se v následných cyklech nedoporučuje. Jestliže se kterákoliv z těchto toxicit objeví znovu v následných cyklech u pacientů vykazujících klinický prospěch, dávku lze dále snížit (viz níže). Z důvodu hematologické toxicity lze podávat faktory stimulující kolonie podle místní standardní praxe.

Tabulka 1: Tabulka pro úpravu dávky přípravku Yondelis (jako monoterapie pro sarkom měkkých tkání (STS) nebo v kombinaci pro léčbu ovariálního karcinomu) a PLD

	Sarkom měkkých tkání	**Ovariální karcinom**	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Úvodní dávka	1,5 mg/m^2	1,1 mg/m^2	30 mg/m^2
První snížení	1,2 mg/m^2	0,9 mg/m^2	25 mg/m^2
Druhé snížení	1 mg/m^2	0,75 mg/m^2	20 mg/m^2

Podrobnější údaje o úpravách dávek PLD najdete v souhrnu údajů o přípravku (SPC) PLD.

V případě, že je nezbytné další snížení dávky, je nutné zvážit přerušení léčby.

Trvání léčby

V klinických hodnoceních neexistovala žádné předem daná omezení pro počet podaných cyklů. Léčba pokračovala, pokud byla pozorována klinická prospěšnost. Yondelis byl podáván po 6 nebo více cyklů u 29,5 % pacientů jako monoterapie a u 52 % pacientů v rámci kombinované léčby v příslušných dávkách. Režim monoterapie byl podáván až po 38 cyklů a režim kombinované léčby až po 21 cyklů. U pacientů léčených více cykly nebyly pozorovány žádné kumulativní toxicity.

Pediatrická populace

Yondelis nepodávejte dětem mladším 18 let se sarkomy pediatrického typu, a to z důvodu možné nedostatečné účinnosti (výsledky studie těchto sarkomů viz bod 5.1).

Starší pacienti

U starších osob nebyly provedeny žádné specifické studie. Celkem 20 % z 1.164 pacientů v analýze integrované bezpečnosti klinických hodnocení s monoterapií bylo starších 65 let. Z 333 pacientek s ovariálním karcinomem, kterým byl podáván trabektedin v kombinaci s PLD, bylo 24 % ve věku 65 let nebo starších a 6 % bylo starších 75 let. V bezpečnostním profilu této populace pacientů nebyly pozorovány žádné relevantní rozdíly. Zdá se, že plazmatická clearance trabektedinu a jeho distribuční objem nejsou ovlivněny věkem. Proto se úpravy dávky založené výlučně na věkových kritériích rutinně nedoporučují.

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterní dysfunkcí nebyly prováděny žádné studie s navrhovaným léčebným režimem. Proto nejsou dostupné údaje, na základě kterých by bylo možno doporučit nižší výchozí dávku u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů však může být nezbytné postupovat se zvláštní opatrností a dávku upravovat, protože je pravděpodobně zvýšená systémová expozice a mohlo by vzrůst i riziko hepatotoxicity. Pacienti se zvýšeným bilirubinem nesmí být Yondelisem léčeni (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Studie u pacientů s renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min pro monoterapii a < 60 ml/min pro kombinovaný režim) nebyly prováděny, a proto se u této populace pacientů Yondelis nesmí používat (viz bod 4.4). S ohledem na farmakokinetickou charakteristiku trabektedinu (viz bod 5.2) nejsou u pacientů s mírnou či středně těžkou poruchou funkce ledvin žádné důvody k úpravě dávky.

Způsob podání

Důrazně se doporučuje intravenózní podávání centrálním žilním katétrem (viz body 4.4 a 6.6).

Podmínky pro rekonstituci a naředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na trabektedin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Souběžná závažná nebo nekontrolovaná infekce
- Kojení (viz bod 4.6)
- Kombinace s vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poškození jater

Pro zahájení léčby přípravkem Yondelis musí pacienti splňovat specifická kritéria pro parametry jaterních funkcí. Protože je pravděpodobně systémová expozice trabektedinu v důsledku poruchy funkce jater zvýšena, čímž by mohlo vzrůst riziko hepatotoxicity, pacienti s klinicky významnými onemocněními jater, například aktivní chronickou hepatitidou, musí být pečlivě sledováni a dávka se musí v případě potřeby upravit. Pacienti se zvýšeným bilirubinem nesmí být trabektedinem léčeni (viz bod 4.2).

Poškození ledvin

Před léčbou a během ní se musí sledovat clearance kreatininu. Monoterapie přípravkem Yondelis se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min a přípravek Yondelis v rámci kombinované léčby se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 60 ml/min (viz bod 4.2).

Neutropenie a trombocytopenie

Velmi často byla hlášena v souvislosti s léčbou přípravkem Yondelis neutropenie a trombocytopenie 3. nebo 4. stupně. Před léčbou, poté týdně během prvních dvou cyklů a pak jednou mezi cykly (viz bod 4.2) musí být stanoven úplný krevní obraz včetně diferenciálního obrazu a počtu krevních destiček. Pacienti, u nichž se objeví horečka, by měli neprodleně vyhledat lékařskou pomoc. V tomto případě je zapotřebí okamžitě zahájit podpůrnou terapii.

Yondelis by neměl být podáván pacientům s výchozím počtem neutrofilů nižším než 1.500 buněk/mm^3 a počtem destiček nižším než 100.000 buněk/mm^3. Jestliže těžká neutropenie (ANC ≤ 500 buněk/mm^3) přetrvává po déle než 5 dnů, případně je spojena s výskytem horečky či infekce, doporučuje se snížit dávku (viz bod 4.2).

Nauzea a zvracení

Všem pacientům musí být podávána antiemetická profylaxe s kortikosteroidy, např. dexamethasonem (viz bod 4.2).

Rhabdomyolýza a těžká zvýšení CPK (> 5 x ULN)

Trabektedin se nesmí podávat pacientům s CPK > 2,5 x ULN (viz bod 4.2). Rhabdomyolýza byla hlášena méně často, obvykle ve spojení s myelotoxicitou, těžkými abnormalitami testu jaterních funkcí a/nebo selháním ledvin nebo multiorgánovým selháním. Proto by se CPK měla pečlivě sledovat pokaždé, kdy je možné, že se u pacienta objevila jakákoliv z těchto toxicit nebo svalová slabost případně bolesti svalů. Jestliže se objeví rhabdomyolýza, je nutno dle potřeby okamžitě zahájit příslušná podpůrná opatření jako parenterální hydrataci, alkalinizaci moče a dialýzu. Léčbu Yondelisem je zapotřebí přerušit, dokud se pacient plně nezotaví.

Jestliže se podávají souběžně s trabektedinem léčivé přípravky spojené s rhabdomyolýzou (např. statiny), je nutné postupovat opatrně, protože se tím může riziko rhabdomyolýzy zvýšit.

Abnormality testů jaterních funkcí (LFT)

U většiny pacientů bylo hlášeno reverzibilní akutní zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT). Yondelis se nesmí používat u pacientů se zvýšenou hladinou bilirubinu. U pacientů se zvýšením AST, ALT a alkalické fosfatázy mezi cykly může být nezbytné dávku snížit (viz bod. 4.2).

Reakce v místě vpichu

Důrazně se doporučuje používat centrální žilní přístup (viz bod 4.2). Když se trabektedin podává periferním žilním katétrem, může u pacientů dojít k rozvoji potenciálně těžké reakci v místě vpichu.

Extravazace trabektedinu může způsobit nekrózu tkáně vyžadující odstranění neživé tkáně z rány. Proti extravazaci trabektedinu neexistuje žádné specifické antidotum. Extravazace by se měla léčit podle místní standardní praxe.

Alergické reakce

Při poregistračním sledování byly při podávání trabektedinu (samostatně nebo v kombinaci s PLD [viz body 4.3 a 4.8]) hlášeny hypersenzitivní reakce, velmi vzácně se smrtelnými následky.

Porucha srdeční funkce

Je vhodné pacienty sledovat, zda se neobjeví klinické známky či příznaky srdečních potíží. Doporučuje se také sledování LVEF při zahájení léčby a v pravidelných intervalech během ní, zejména při riziku kardiomyopatie po antracyklinové léčbě nebo při známkách zhoršování srdeční funkce.

Ostatní interakce

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání Yondelisu se silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (viz bod 4.5). Pokud to nebude možné, je nutné pečlivé sledování toxicity a mělo by se zvážit snížení dávky trabektedinu.

Jestliže se podávají souběžně s trabektedinem léčivé přípravky spojené s hepatotoxicitou, je nutné postupovat opatrně, protože se tím může riziko hepatotoxicity zvýšit.

Současné používání trabektedinu s fenytoinem může snížit absorpci fenytoinu s následnou exacerbací konvulzí. Kombinace trabektedinu s fenytoinem nebo živými oslabenými vakcínami se nedoporučuje a je specificky kontraindikována u vakcíny proti žluté zimnici (viz bod 4.3).

Trabektedin nesmí být souběžně užíván s alkoholem (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce poté používat účinnou antikoncepci a neprodleně oznámit ošetřujícímu lékaři, pokud dojde k otěhotnění (viz bod 5.3).
Muži ve fertilním věku musí během léčby a ještě 5 měsíců poté používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Tento léčivý přípravek obsahuje draslík v množství menším než 1 mmol (39 mg) na jednu injekční lahvičku, tj., je v zásadě „bezdraslíkový“.

Podrobnější informace týkající se upozornění pro použití a preventivních opatření najdete v souhrnu údajů o přípravku PLD.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Působení jiných látek na trabektedin

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Trabektedin je metabolizován převážně cytochromem CYP3A4, jeho koncentrace v plazmě se proto patrně zvýší při podávání silných inhibitorů tohoto izoenzymu. Podávání trabektedinu spolu se silnými induktory CYP3A4 může naopak zvýšit metabolickou clearance trabektedinu. Tyto tendence byly potvrzeny ve dvou studiích lékových interakcí in vivo (fáze 1), kdy se expozice trabektedinu zvýšila při společném podávání s ketokonazolem a snížila při podávání rifampicinu.

Jakmile byl s trabektedinem podáván ketokonazol, plazmatická expozice trabektedinu stoupla (C_{max} přibližně o 21 %, AUC o 66 %), nebyla však zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika. Podávání trabektedinu v kombinaci s inhibitory CYP3A4 (např. perorální forma ketokonazolu, flukonazol, ritonavir, klaritromycin a aprepitant) se tedy nedoporučuje, a v případě potřeby užívání uvedené kombinace léků je nutno zajistit pečlivé sledování případných známek toxicity. Pokud se toxicita objeví, upravte přiměřeně dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Jakmile byl s trabektedinem podáván rifampicin, došlo ke snížení plazmatické expozice trabektedinu (C_{max} přibližně o 22 %, AUC o 31 %). Podávání trabektedinu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, třezalka tečkovaná – viz bod 4.4) se proto nedoporučuje.

Během léčby trabektedinem nesmí dojít k požívání alkoholu z důvodu hepatotoxicity tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4).

Preklinické údaje prokázaly, že trabektedin je substrátem pro P-gp: Souběžné podávání inhibitorů P-gp, např. cyklosporinu a verapamilu, může změnit distribuci a/nebo eliminaci trabektedinu. Významnost této interakce, např. toxicita pro centrální nervový systém (CNS), nebyla stanovena. V takových situacích je zapotřebí postupovat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Není k dispozici dostatek klinických údajů o podávání v těhotenství. Na základě známého mechanismu působení trabektedinu lze však usuzovat, že může způsobovat závažné vrozené vady, je-li během těhotenství podáván. Při podání trabektedinu březím potkanům prošel přípravek placentou. Trabektedin se v těhotenství nemá podávat. Pokud v době léčby dojde k otěhotnění, pacientka musí být informována o potenciálním riziku pro plod (viz bod 5.3) a pečlivě sledována. Jestliže se trabektedin použije na konci těhotenství, je zapotřebí pečlivě sledovat potenciální nežádoucí účinky u novorozenců.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce poté používat účinnou antikoncepci a neprodleně oznámit ošetřujícímu lékaři, pokud dojde k otěhotnění (viz bod 5.3).

Dojde-li k během léčby k otěhotnění, je nutné zvážit možnost genetického poradenství.

Kojení

Není známo, zda se trabektedin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování trabektedinu do mléka nebylo u zvířat zkoumáno. Kojení je kontraindikováno během léčby a 3 měsíce poté (viz 4.3).

Fertilita

Muži ve fertilním věku musí během léčby a ještě 5 měsíců po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Trabektedin může mít genotoxické účinky. Před léčbou je zapotřebí se poradit o možnosti odběru a uchovávání vajíček nebo spermatu, protože léčba Yondelisem může vést k ireverzibilní neplodnosti. Genetické poradenství se rovněž doporučuje u pacientů, kteří chtějí mít po léčbě děti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. U pacientů užívajících trabektedin však byla hlášena únava a/nebo astenie. Pacienti, u nichž se projeví kterýkoli z těchto nežádoucích účinků během léčby, nesmí řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Pokud není specifikováno jinak, je následující bezpečnostní profil Yondelisu založen na hodnocení v klinických studiích zahrnujících pacienty léčené léčebnými režimy doporučenými pro obě indikace.

Lze očekávat, že u většiny pacientů léčených přípravkem Yondelis se objeví nežádoucí účinky nějakého stupně (91 % při monoterapii a 99 % při kombinované terapii) a méně než třetina bude trpět závažnými nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně (10 % při monoterapii a 25 % při kombinované terapii). Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně byly neutropenie, nevolnost, zvracení, zvýšení AST/ALT, anémie, únava, trombocytopenie, anorexie a průjem.

Smrtelné nežádoucí účinky se vyskytly u 1,9 % pacientů v režimu monoterapie a 0,9 % pacientů v režimu kombinované léčby. Často byly výsledkem kombinace příhod, jako pancytopenie, febrilní neutropenie, z nichž některé případy doprovázela sepse, postižení jater, selhání ledvin nebo multiorgánové selhání a rhabdomyolýza.

Tabulka souhrnu nežádoucích účinků

Frekvence výskytu nežádoucích účinků uváděných dále jsou klasifikovány jako velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až <1/10) a méně časté (≥1/1.000 až <1/100).

Tabulka dále uvádí nežádoucí účinky hlášené u ≥ 1% pacientů léčených režimem doporučeným pro sarkom měkkých tkání (1,5 mg/m^2, 24hodinová infuze každé 3 týdny) podle standardní třídy orgánových systémů dle MedDRA (Lékařský slovník regulačních činností). Ke stanovení frekvencí výskytu byly použity jak nežádoucí účinky, tak laboratorní hodnoty. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	**Nežádoucí účinky hlášené u ≥ 1 % pacientů se sarkomem měkkých tkání v klinických hodnoceních**
Infekce a infestace	**Časté** Infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	**Velmi časté** Neutropenie* (stupeň 3 = 26 %, stupeň 4 = 24 %), Trombocytopenie* (stupeň 3 = 11 %, stupeň 4 = 2 %), Anémie* (stupeň 3 = 10 %, stupeň 4 = 3 %), leukopenie* **Časté** Febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	**Velmi časté** Anorexie (stupeň 3 až 4 < 1 %) **Časté** Dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie
Psychiatrické poruchy	**Časté** Nespavost
Poruchy nervového systému	**Velmi časté** Bolesti hlavy **Časté** Periferní senzorická neuropatie, dysgeusie, závratě, parestézie
Cévní poruchy	**Časté** Hypotenze, návaly horka/zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	**Časté** Dyspnoe (stupeň 3 až 4 = 2 %), kašel
Gastrointestinální poruchy	**Velmi časté** Zvracení (stupeň 3 až 4 = 6,5 %), nauzea (stupeň 3 až 4 = 6 %), Zácpa (stupeň 3 až 4 < 1 %) **Časté** Průjem (stupeň 3 až 4 < 1 %), stomatitida (stupeň 3 až 4 < 1 %), bolest v krajině břišní, dyspepsie, bolest v horní části krajiny břišní
Poruchy jater a žlučových cest	**Velmi časté** Hyperbilirubinemie* (stupeň 3 = 1 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy* (stupeň 3 = 38 %, stupeň 4 = 3 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy* (stupeň 3 = 44 %, stupeň 4 = 7 %), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi*, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy*.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	**Časté** Alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	**Časté** Myalgie, artralgie, bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	**Velmi časté** Únava (stupeň 3 až 4 = 9 %), astenie (stupeň 3 až 4 = 1 %) **Časté** Pyrexie, edém, periferní edém, reakce v místě vpichu
Vyšetření	**Velmi časté** Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi* (stupeň 3 až 4 = 4 %), zvýšená hladina kreatininu v krvi*, pokles albuminu v krvi* **Časté** Snížená tělesná hmotnost

* Odvozeno z laboratorních údajů

Následující tabulka uvádí frekvenci a závažnost nežádoucích účinků považovaných za pravděpodobně související s hodnoceným léčivým přípravkem a hlášených u ≥ 5 % pacientek s ovariálním karcinomem, které byly randomizovány, aby dostávaly Yondelis 1,1 mg/m^2/PLD 30 mg/m^2 v pivotní studii ET743-OVA-301. Byly použity jak nežádoucí účinky, tak laboratorní hodnoty. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky hlášené u ≥ 5 % u pacientů v klinickém hodnocení ET743-OVA-301					
Třída orgánových systémů	**Frekvence**	**Příhoda**	**Yondelis+PLD n=333**		
			Všechny stupně (%)	**Stupeň 3 (%)**	**Stupeň 4 (%)**
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie*	91,6	29,7	42,3
		Leukopenie*	94,9	44,7	17,7
		Anémie*	94,9	12,9	5,7
		Trombocytopenie*	63,7	12,3	10,8
	Časté	Febrilní neutropenie*	6,9	4,5	2,4
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Anorexie	28,8	2,1	
	Časté	Hypokalemie	6,3	2,1	
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy	6,6	0,3	
		Dysgeusie	5,4	0,3	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe	6,6	0,3	
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea	70,9	8,7	
		Zvracení	51,7	9,9	0,3
		Zácpa	20,4	0,9	
		Stomatitida	19,2	0,9	
		Průjem	17,1	2,1	
	Časté	Bolesti v břišní krajině	9,3	0,6	
		Dyspepsie	7,5	0,3	
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Hyperbilirubinemie*	(25,2)	(0,3)	
		Zvýšená alaninaminotransferáza*	96,1	45,6	4,5
		Zvýšená aspartátaminotransferáza*	89,5	12,0	1,8
		Zvýšená hladina alkalické fosfatázy*	61,3	1,5	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Syndrom palmární-plantární erytrodysestézie	24	3,9	
		Alopecie	12		
	Časté	Vyrážka	8,1		
		Hyperpigmentace kůže:	5,4		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	42,3	5,7	0,3
		Astenie	15,3	1,2	
		Slizniční zánět	11,4	2,1	
		Pyrexie	10,2	0,9	
Vyšetření	Časté	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi *	22,0	0,9	0,9

* Odvozeno z laboratorních údajů

Následující účinky byly hlášeny s frekvencí do 5 % v ramenu s kombinovanou léčbou, ale jsou zde rovněž uvedeny s ohledem na jejich klinický význam: neutropenická infekce (< 1 %), neutropenická sepse (< 1 %), pancytopenie (1,8 %), selhání kostní dřeně (1,5 %), granulocytopenie (1,5 %), dehydratace, nespavost, periferní senzorická neuropatie, synkopa, dysfunkce levé komory (< 1 %), plicní embolie (1,2 %), edém plic (< 1 %), kašel, hepatotoxicita (< 1 %), zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina konjugovaného bilirubinu, muskuloskeletální bolesti, myalgie, zvýšený kreatinin v krvi, edém/periferní edém, reakce v místě zavedení katétru.

V ramenu Yondelis + PLD byla u pacientek, které nebyly bílé pleti (hlavně Asiatek), vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 (96 % *versus* 87 %) a závažných nežádoucích účinků (44 % *versus* 23 % u všech stupňů), než u bělošek. Rozdíly byly hlavně pozorovány v souvislosti s neutropenií (93 % *versus* 66 %) anémií (37 % *versus* 14 %) a trombocytopenií (41 % *versus* 19 %). Ovšem incidence klinických komplikací souvisejících s hematologickou toxicitou, například těžkými infekcemi nebo krvácením, nebo komplikacemi vedoucími k úmrtí či ukončení léčby, byl podobný u obou dílčích populací.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastější nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému

Neutropenie:
Neutropenie je nejčastější hematologická toxicita. Měla předpověditelný průběh s rychlým nástupem a byla reverzibilní, přičemž byla vzácně spojena s horečkou nebo infekcí. Počet neutrofilů dosahoval minimálních hodnot za 15 dní (medián) a poté se upravily do jednoho týdne. Analýza po cyklech prováděná u pacientů léčených monoterapeutickým režimem ukázala výskyt neutropenie 3. stupně přibližně v 19 % cyklů a 4. stupně v přibližně 8 % cyklů. V této populaci se febrilní neutropenie vyskytla u 2 % pacientů a u < 1 % cyklů.

Trombocytopenie:
Příhody krvácení spojené s trombocytopenií se objevily u < 1 % pacientů léčených monoterapeutickým režimem. Analýza po cyklech prováděná u těchto pacientů ukázala výskyt neutropenie 3. stupně přibližně ve 3 % cyklů a 4. stupně v < 1 % cyklů.

Anémie:
Anémie se vyskytla u 93 % pacientů léčených monoterapií a u 94 % pacientů léčených režimem s kombinací. Procento pacientů, kteří měli anémii při vstupu do studie, bylo 46 % u monoterapeutického režimu a 35 % u režimu s kombinací přípravků. Analýza po cyklech prováděná u pacientů léčených v monoterapeutickém režimu ukázala výskyt anémie 3. stupně přibližně ve 3 % cyklů a 4. stupně přibližně v 3 % a 1 % cyklů.

Poruchy jater a žlučových cest

Zvýšení AST/ALT:
Střední doba do dosažení vrcholových hodnot byla 5 dnů jak pro AST, tak pro ALT. Většina hodnot poklesla na 1. stupeň nebo se upravila do dne 14 či 15 (viz bod 4.4). Analýza po cyklech prováděná u pacientů léčených monoterapeutickým režimem ukázala zvýšení AST 3. stupně ve 12 % cyklů a ALT ve 20 % cyklů. Zvýšení AST 4. stupně se vyskytlo v 1 % cyklů a zvýšení ALT 4. stupně ve 2 % cyklů. Zvýšená hladina transaminázy se ve většině případů zlepšila na 1. stupeň nebo na úroveň před opakovanou léčbou do 15 dnů. V méně než 2 % cyklů došlo k její úpravě za více než 25 dnů. Zvýšení ALT a AST neměla kumulativní charakter, ale v čase vykazovala tendenci k méně závažným zvýšením.

Hyperbilirubinemie:
Bilirubin dosahuje maximální hodnoty přibližně týden po nástupu a jeho hladina se upravuje přibližně za dva týdny po nástupu.

Vyšetření jaterních funkcí, které předpovídaly těžkou toxicitu (tj. odpovídaly prognostickému indikátoru poruchy jater vyvolané léky- tzv. Hy´s law) a klinické projevy těžké poruchy funkce jater byly méně časté, s nižší než 1% incidencí jednotlivých známek a symptomů, jako je žloutenka, hepatomegalie nebo bolest jater. K úmrtí při poruše funkce jater došlo u méně než 1 % pacientů v obou režimech.

Jiné nežádoucí účinky

Zvýšení CPK a rhabdomyolýza: Zvýšení CPK jakéhokoliv stupně bylo pozorováno u 23 - 26 % pacientů v obou režimech. Zvýšení CPK společně s rhabdomyolýzou bylo hlášeno u méně než 1 % pacientů.

Alopecie: Alopecie byla hlášena přibližně u 3 % pacientů léčených monoterapeutickým režimem, z čehož většina byla alopecie 1. stupně.

Selhání jater: U pacientů se závažným základním onemocněním léčených trabektedinem byly v klinických studiích i po udělení registrace hlášeny vzácné případy jaterního selhání (včetně případů se smrtelnými následky). Jako rizikové faktory, které mohly přispět ke zvýšení toxicity přípravku, byly v těchto případech zjištěny: dávkování v rozporu s doporučenými postupy, možná interakce s cytochromem CYP3A4 způsobená větším počtem kompetičních substrátů nebo inhibitorů CYP3A4, popř. nezajištění dexamethazonové profylaxe.

Alergické reakce: Při klinických studiích se hypersenzitivita vyskytla u 2 % pacientů užívajících trabektedin samostatně nebo v kombinaci s PLD; většina případů byla 1. nebo 2. stupně závažnosti.

Při poregistračním sledování byly při podávání trabektedinu (samostatně nebo v kombinaci s PLD [viz body 4.3 a 4.4]) hlášeny hypersenzitivní reakce, velmi vzácně se smrtelnými následky.

Extravazace a nekróza tkání: Během poregistračního sledování bylo hlášeno několik případů extravazace trabektedinu s následnou nekrózou tkáně, která si vyžádala debridement (viz bod 4.4).

Septický šok: V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly s menší četností hlášeny případy septického šoku (některé z nich smrtelné), a to při monoterapii nebo kombinované terapii.

Syndrom zvýšené permeability kapilár: U trabektedinu byly hlášeny případy podezření na syndrom zvýšené permeability kapilár. Méně časté.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Údaje o účincích předávkování trabektedinem jsou omezené. Hlavní očekávané toxicity jsou gastrointestinální, suprese kostní dřeně a jaterní toxicita. Specifické antidotum trabektedinu není v současnosti k dispozici. V případě předávkování je zapotřebí pacienty pečlivě sledovat a podle potřeby zahájit symptomatickou podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastická léčiva, ATC kód: L01XC01

Mechanismus účinku

Trabektedin se váže na malý zářez (minor groove) kyseliny deoxyribonukleové (DNA), čímž ohýbá helix DNA k velkému zářezu (major groove). Tato vazba na DNA spouští kaskádu dějů, které mají vliv/účinek na několik transkripčních faktorů, vazební proteiny DNA a cesty opravy DNA, což vede k rozrušení buněčného cyklu.

Farmakodynamické účinky

Ukázalo se, že trabektedin má *in vitro* a *in vivo* antiproliferativní účinek proti řadě buněčných linií humánních tumorů a experimentálních tumorů, včetně maligních novotvarů, jako jsou sarkom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, zhoubné nádory vaječníků a melanom.

Výzkum vlivu na elektrokardiografické vyšetření (EKG)

Ve studii QT/QTc, kontrolované placebem, nezpůsoboval trabektedin prodloužení intervalu QTc u pacientů s maligními solidními novotvary v pokročilém stadiu.

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost trabektedinu u sarkomu měkkých tkání je založena na randomizovaném klinickém hodnocení u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím liposarkomem či leiomyosarkomem, jejichž onemocnění progredovalo či relabovalo po léčbě přinejmenším antracykliny a ifosfamidem. V tomto klinickém hodnocení byl trabektedin podáván buď v koncentraci 1,5 mg/m^2 jako 24hodinová intravenózní infuze každé 3 týdny nebo v koncentraci 0,58 mg/m^2 jako 3hodinová intravenózní infuze po 3 týdny 4týdenního cyklu. Analýza protokolem stanovené konečné doby do progrese (TTP) ukázala 26,6% snížení relativního rizika progrese pro pacienty léčené ve skupině 24hodinové infuze každé 3 týdny [relativní riziko (HR) = 0,734, interval spolehlivosti (CI): 0,554 - 0,974]. Střední hodnoty TTP byly 3,7 měsíců (CI: 2,1 - 5,4 m) ve skupině 24hodinové infuze každé 3 týdny a 2,3 měsíců (CI: 2,0 - 3,5 m) ve skupině 3hodinové infuze týdně (p=0,0302). V celkovém přežití (OS) nebyly zjištěny žádné významné rozdíly. Střední hodnota OS u režimu 24hodinové infuze každé 3 týdny byl 13,9 měsíců (CI: 12,5 - 18,6) a 60,2 % pacientů přežívalo po 1. roce (CI: 52,0 - 68,5 %).

Další údaje účinnosti jsou dostupné z 3 klinických hodnocení fáze II s jedním ramenem s podobnými populacemi, které byly léčeny ve stejném režimu. Tyto studie celkem hodnotily 100 pacientů s liposarkomem a leiomyosarkomem a 83 pacientů s jinými druhy sarkomu.

Výsledky rozšířeného programu přístupu k léčbě pro pacienty se sarkomy měkkých tkání (STS) (studie ET743-SAR- 3002) ukazují, že u 903 subjektů hodnocených pro OS činil medián doby přežití 11,9 měsíců (95% CI: 11,2; 13,8). Medián přežití podle histologického typu nádoru byl 16,2 měsíců [95% CI: 14,1; 19,5] u subjektů s leiomyosarkomy a liposarkomy a 8,4 měsíců [95% CI: 7,1; 10,7] u subjektů s jinými typy sarkomů. Medián přežití subjektů s liposarkomem činil 18,1 měsíců [95% CI: 15,0; 26,4] a 16,2 měsíců u subjektů s leiomyosarkomem [95% CI: 11,7; 24,3].

Další údaje o účinnosti přípravku přinesla randomizovaná studie fáze III s aktivní kontrolou porovnávající trabektedin s dakarbazinem (studie ET743-SAR-3007) v léčbě neresekovatelného nebo metastazujícího lipo- nebo leiomyosarkomu u pacientů dříve léčených alespoň režimem s antracyklinem a ifosfamidem, případně režimem obsahujícím antracyklin a jedním dalším cytotoxickým chemoterapeutickým režimem. Pacienti v trabektedinovém ramenu museli před každou

infuzí trabektedinu dostat intravenózní injekci 20 mg dexamethasonu. Celkem 384 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené trabektedinem [1,5 mg/m^2 jednou za 3 týdny (24 h)] a 193 pacientů do skupiny léčené dakarbazinem (1 g/m^2 jednou za 3 týdny). Medián věku pacientů byl 56 let (rozmezí 17 až 81), 30 % byli muži, 77 % běloši, 12 % Afroameričané a 4 % Asiaté. Medián absolvovaných cyklů činil u pacientů v trabektedinovém ramenu 4 cykly a u pacientů v dakarbazinovém ramenu 2 cykly. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo OS; bylo pozorováno 381 úmrtí (66 % všech randomizovaných pacientů): 258 (67,2 %) úmrtí v trabektedinové skupině a 123 (63,7 %) úmrtí v dakarbazinové skupině (HR 0,927 [95% CI: 0,748, 1,150; p = 0,4920]). Závěrečná analýza nevykázala žádný významný rozdíl; medián přežití v následném sledování po dobu 21,2 měsíců činil 13,7 měsíců (95% CI: 12,2, 16,0) v trabektedinovém ramenu a 13,1 měsíců [95% CI: 9,1, 16,2] v dakarbazinovém ramenu. Hlavní sekundární cílové parametry jsou popsány v následující tabulce:

Výsledky účinnosti ze studie ET743-SAR-3007

Cílové parametry/populace studie:	**Trabektedin**	**Dakarbazin**	**Relatviní riziko / poměr šancí**	**Hodnota *p***
Primární cílový parametr	**n = 384**	**n = 193**		
Celkové přežití, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748,1,150)	0,4920
Sekundární cílové parametry	**n = 345**	**n = 173**		
Přežití bez progrese (PFS) (měsíce; 95% CI)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	< 0,0001
Celkové procento odpovědí na léčbu (ORR) n (%); Poměr šancí (95% CI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
Trvání odpovědi (DOR) (měsíce; 95% CI)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
Míra klinického přínosu (CBR), n (%); Poměr šancí (95% CI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45, 3,7)	< 0,0002

Účinnost kombinace Yondelis/PLD u relabujícího ovariálního karcinomu je založena na výsledcích studie ET743-OVA-301, randomizované studie fáze III s 672 pacientkami, které užívaly buď trabektedin (1,1 mg/m^2) a PLD (30 mg/m^2) každé 3 týdny nebo PLD (50 mg/m$^{2)}$ každé 4 týdny. Primární analýza přežití bez progrese (PFS) byla provedena u 645 pacientek s měřitelným onemocněním a vyhodnocena nezávislým radiologickým posouzením. Léčba v rameni s kombinovanou léčbou vedla k 21% snížení rizika progrese onemocnění v porovnání s PLD samotnou (HR=0,79, interval spolehlivosti (CI): 0,65-0,96, p=0,0190). Sekundární analýzy potvrdily, že PFS dosahovalo lepších výsledků a procento odpovědí na léčbu bylo vyšší v rameni s kombinovanou léčbou. Výsledky hlavních analýz účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

Analýzy účinnosti z ET743-OVA-301

	Yondelis+PLD	PLD	Relativní riziko	Hodnota p
Přežití bez progrese				
Nezávislý radiologický přezkum *měřitelné onemocnění* *	**n=328**	**n=317**		
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 [a]
Procento PFS za 12 měsíců (95% CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Nezávislý onkologický přezkum, *Všichni randomizovaní*	**n=336**	**n=335**		
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 [a]
Celkové přežití (OS) (finální analýza - n=522 příhod)				
Všichni randomizovaní	**n=337**	**n=335**		
Medián OS (95% CI) (měsíce)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 [a]
Celkové přežití (OS) u populace citlivé na platinu (finální analýza n=316 příhod)				
	n=218	n=212		
Medián OS (95% CI) (měsíce)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 [a]
Celkové procento odpovědí na léčbu (Overall Response Rate - ORR)				
Nezávislý radiologický přezkum, *Všichni randomizovaní*	**n=337**	**n=335**		
ORR (95% CI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 [b]

* Primární analýza účinnosti

[a] Log-rank (Mantel-Coxův test)

[b] Fisherův test (F-test)

Na základě nezávislého onkologického přezkumu bylo přežití bez progrese (PFS) u pacientek, u nichž bylo období, ve kterém jim nebyla podávána platina (platinum-free interval - PFI) < 6 měsíců (35 % v rameni s přípravkem Yondelis + PLD a 37 % v rameni s PLD) podobné v obou ramenech, kdy obě ramena vykazovala medián PFS 3,7 měsíců (HR=0,89, interval spolehlivosti (CI): 0,67-1,20). U pacientek s PFI ≥ 6 měsíců (65 % v rameni s přípravkem Yondelis + PLD a 63 % v rameni s PLD) byl medián PFS 9,7 měsíců v rameni s přípravkem Yondelis + PLD v porovnání se 7,2 měsíci v rameni s monoterapií PLD (HR=0,66, interval spolehlivosti (CI): 0,52-0,85).

Ve finální analýze byl účinek kombinace Yondelis+PLD na celkové přežití v porovnání se samotným PLD výraznější u pacientek s PFI ≥ 6 měsíců (populace citlivá na platinu: 27,0 *versus* 24,1 měsíců, HR=0,83, interval spolehlivosti (CI): 0,67-1,04) než u pacientek s PFI < 6 měsíců (populace rezistentní na platinu: 14,2 *versus* 12,4 měsíců, HR=0,92, interval spolehlivosti (CI): 0,70-1,21).

Přínos kombinace Yondelisu a PLD pro OS nebyl způsoben vlivem následné léčby, která byla u obou léčebných skupin vyrovnaná.

V multivariačních analýzách, které braly v úvahu též PFI, byl účinek léčby na celkové přežití statisticky významný, přičemž lepších výsledků bylo dosahováno při podávání kombinované léčby Yondelis + PLD (všichni randomizovaní: p=0,0285; populace citlivá na platinu p=0,0319) oproti samotnému PLD.

Nejsou k dispozici žádné údaje, které by porovnávaly léčbu kombinací Yondelis + PLD a léčbu založenou na podávání platiny u pacientek, které odpovídaly na léčbu platinou.

Při posuzování všeobecných měřítek kvality života nebyly mezi léčebnými rameny zjištěny žádné statisticky významné rozdíly.

Pediatrická populace

Do studie SAR-2005 fází I-II bylo zařazeno celkem 50 pediatrických pacientů s rhabdomyosarkomem, Ewingovým sarkomem nebo sarkomem měkkých tkání jiným než rhabdomyosarkomem (NRSTS). Osm pacientů bylo léčeno dávkou 1,3 mg/m^2 a 42 pacientů dávkou 1,5 mg/m^2. Trabektedin byl podáván ve formě 24hodinové intravenózní infuze jednou za 21 dní. Odpověď na léčbu bylo možné plně hodnotit u čtyřiceti pacientů. Byla zjištěna jedna částečná odpověď (PR), která byla centrálně potvrzena. Celková odpověď na léčbu činila 2,5 % při CI95 % (0,1 %-13,2 %). K částečné odpovědi došlo u pacienta s alveolárním rhabdomyosarkomem. Délka trvání odpovědi byla 6,5 měsíce. U pacientů s Ewingovým sarkomem a NRSTS nebyla zjištěna žádná odpověď (odpověď 0 % CI95 % (0 %-30,9 %)). U tří pacientů bylo dosaženo stabilizace onemocnění (u jednoho s rhabdomyosarkomem po 15 cyklech, jednoho s vřetenobuněčným sarkomem po 2 cyklech a jednoho s Ewingovým sarkomem po 4 cyklech).

Nežádoucí účinky: reverzibilní zvýšení hladiny jaterních enzymů a hematologické příhody. Dále byla hlášena horečka, infekce, dehydratace a trombóza/embolie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Systémová expozice po intravenózním podání přípravku formou infuze s konstantní rychlostí je přímo úměrná velikosti podané dávky při dávkách do 1,8 mg/m^2 včetně. Farmakokinetický profil trabektedinu odpovídá multikompartmentovému modelu.

Po intravenózním podání trabektedin vykazuje vysoký zdánlivý distribuční objem, který odpovídá rozsáhlé vazbě na tkáňové a plazmatické proteiny (94 až 98 % trabektedinu v plazmě se váže na proteiny). Distribuční objem trabektedinu v ustáleném stavu u člověka překračuje 5.000 l.

Biotransformace

Cytochrom P450 3A4 je hlavní izozym cytochromu P450 odpovědný za oxidační metabolismus trabektedinu při klinicky významných koncentracích. Jiné enzymy P450 mohou k metabolismu přispívat. Trabektedin neindukuje ani neinhibuje hlavní enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Renální eliminace nezměněného trabektedinu u člověka je nízká (méně než 1 %). Terminální poločas je dlouhý (populační hodnota fáze terminální eliminace: 180 hodin). Po dávce radioaktivně značeného trabektedinu podávaného pacientům se zhoubnými nádory je průměrný (SD) podíl radioaktivity ve stolici 58 % (17 %) a průměrný (SD) podíl v moči je 5,8 % (1,73 %). Na základě populačního odhadu plazmatické clearance trabektedinu (30,9 l/h) a poměru krve/plazmy (0,89) je clearance trabektedinu v celé krvi přibližně 35 l/h. Tato hodnota přibližně odpovídá polovině průtoku krve játry u člověka. Proto lze extrakční poměr trabektedinu považovat za středně velký. Variabilita mezi pacienty populačního odhadu pro clearance trabektedinu v plazmě byla 49 % a variabilita v rámci pacienta byla 28 %.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že při podávání v kombinaci s PLD poklesla clearance trabektedinu o 31 %, farmakokinetika PLD v plazmě nebyla ovlivněna souběžným podáváním trabektedinu.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza naznačovala, že plazmatická clearance trabektedinu není ovlivněna věkem (rozmezí od 19 do 83 let), pohlavím, celkovou tělesnou hmotností (rozsah: 36 až 148 kg) nebo velikostí tělesného povrchu (rozsah: 0,9 až 2,8 m^2). Analýza provedená na omezeném

počtu pacientek ukazuje, že se neočekává, že rasa a etnický původ budou mít klinicky významný vliv na farmakokinetiku trabektedinu.

Poškození ledvin

Bylo zjištěno, že funkce ledvin při hodnotách, které byly naměřeny u pacientů zahrnutých do klinických studií (clearance kreatininu ≥ 30,3 ml/min), nemá významný vliv na farmakokinetiku trabektedinu. U pacientů s clearance kreatininu menší než 30,3 ml/min nejsou k dispozici žádné údaje. Nízký podíl (< 9 % u všech studovaných pacientů) radioaktivity v moči po jediné dávce trabektedinu radioaktivně označeného ^{14}C indikuje, že porucha funkce ledvin má malý vliv na eliminaci trabektedinu nebo jeho metabolitů.

Poškození jater

Ačkoliv populační analýza neukázala žádný vztah mezi koncentracemi jaterních enzymů v séru a plazmatickou clearance trabektedinu, systémová expozice trabektedinu může být u pacientů s poruchou funkce jater zvýšená; proto je důležité, aby toxicity byly pečlivě sledovány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje ukazují, že trabektedin má omezený účinek na kardiovaskulární, respirační a centrální nervový systém při expozicích nižších než terapeutický klinický rozsah vyjádřený jako AUC.

Účinky trabektedinu na kardiovaskulární a respirační funkci byly zkoumány *in vivo* (opice Cynobolgus v anestézii). Aby bylo dosaženo maximální hladiny v plazmě (hodnoty C_{max}) v rozsahu hodnot, které byly pozorovány při klinickém podání, bylo zvoleno schéma podání v jednohodinové infuzi. Dosažené hladiny trabektedinu v plazmě byly 10,6 ± 5,4 (C_{max}), což byly hodnoty vyšší než hodnoty dosažené u pacientů po infuzi 1.500 μg/m^2 podávané po dobu 24 hodin (C_{max} 1,8 ± 1,1 ng/ml) a podobné hodnotám dosaženým po podání stejné dávky 3hodinovou infúzí (C_{max} 10,8 ± 3,7 ng/ml).

Myelosuprese a hepatotoxicita byly identifikovány jako primární toxicita v případě trabektedinu. Pozorované nálezy zahrnovaly jak hematopoetickou toxicitu (těžká leukopenie, anémie a lymfoid a deplece kostní dřeně), tak zvýšení hodnot testů jaterních funkcí, hepatocelulární degeneraci, nekrózu střevního epitelu a těžké lokální reakce v místě vpichu. Renální toxikologické nálezy byly zjištěny ve studiích toxicity při opakovaných cyklech, které byly prováděny na opicích. Tyto nálezy byly sekundární vůči závažné lokální reakci v místě vpichu, a proto je nebylo možné s jistotou připsat na vrub trabektedinu. Při výkladu těchto renálních nálezů se však musí postupovat opatrně a toxicitu související s léčbou nelze vyloučit.

Trabektedin je genotoxický jak *in vitro*, tak *in vivo*. Dlouhodobé studie kancerogenity nebyly provedeny.

Studie fertility s trabektedinem nebyly provedeny, ale byly pozorovány omezené histopatologické změny gonád ve studiích toxicity s opakovanou dávkou. S ohledem na povahu sloučeniny (cytotoxická a mutagenní) je pravděpodobné, že bude nepříznivě ovlivňovat reprodukční schopnost.

Přenos trabektedinu placentou a expozice plodu trabektedinu byly pozorovány v rámci studie u březích potkanů, kterým byla i.v. podána jedna dávka ^{14}C-trabektedinu v poměru 0,061 mg/kg. Maximální koncentrace radioaktivity ve tkáni plodu byla podobná koncentraci v plazmě či krvi matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa

Dihydrogenfosforečnan draselný

Kyselina fosforečná (k úpravě pH)

Hydroxid draselný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Yondelis nesmí být mísen ani ředěn s žádnými jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

60 měsíců.

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 30 hodin při teplotě do 25 °C.
Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok naředěn a použit okamžitě. Není-li naředěn a použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 30 hodin při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Yondelis 0,25 mg

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I se zátkou z butylové pryže s hliníkovým odnímatelným víčkem obsahující trabectedinum 0,25 mg.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Yondelis 1 mg

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I se zátkou z butylové pryže s hliníkovým odnímatelným víčkem obsahující trabectedinum 1 mg.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek pro intravenózní infuzi

Yondelis musí být před intravenózní infuzí rekonstituován a dále naředěn. Přípravu infuzního roztoku je třeba provést asepticky (viz Pokyny k rekonstituci a ředění).

Pokud se přípravek Yondelis podává v kombinaci s PLD, je nutné, aby intravenózní kanyla byla po podání PLD a před podáním Yondelisu dobře propláchnuta infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%). Proplach této kanyly jiným roztokem může způsobit vysrážení PLD (viz rovněž souhrn údajů o přípravku PLD, kde jsou uvedeny specifické pokyny pro nakládání s přípravkem).

Návod k rekonstituci

Yondelis 0,25 mg

Jedna injekční lahvička obsahující 0,25 mg trabektedinu se rekonstituuje 5 ml sterilní vody na injekci. Získaný roztok má koncentraci 0,05 mg/ml a je určen pouze k jednorázovému použití.

5 ml sterilní vody na injekci se injikuje do injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky. Injekční lahvička musí být protřepána až do úplného rozpuštění obsahu. Rekonstituovaný roztok je průhledný, bezbarvý a slabě nažloutlý, v zásadě bez viditelných částic.

Tento rekonstituovaný roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedinu. Vyžaduje další naředění a je pouze k jednorázovému použití.

Yondelis 1 mg

Jedna injekční lahvička obsahující 1 mg trabektedinu se rekonstituuje 20 ml sterilní vody na injekci. Získaný roztok má koncentraci 0,05 mg/ml a je určen pouze k jednorázovému použití.

20 ml sterilní vody na injekci se injikuje do injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky. Injekční lahvička musí být protřepána až do úplného rozpuštění obsahu. Rekonstituovaný roztok je průhledný, bezbarvý a slabě nažloutlý, v zásadě bez viditelných částic.

Tento rekonstituovaný roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedinu. Vyžaduje další naředění a je pouze k jednorázovému použití.

Návod k ředění

Rekonstituovaný roztok je zapotřebí naředit infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %). Požadovaný objem je zapotřebí vypočítat následovně:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{) x individuální dávka (mg/m}^2\text{)}}{0{,}05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Plocha povrchu těla

Pokud se přípravek bude podávat centrálním žilním katétrem, je nutné z injekční lahvičky natáhnout odpovídající množství rekonstituovaného roztoku a přidat jej do infuzního vaku obsahujícího ≥ 50 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), tak aby koncentrace trabektedinu v infuzním roztoku byla ≤ 0,030 mg/ml.

Jestliže centrální žilní přístup nelze použít a přípravek se musí podávat periferním žilním katétrem, je zapotřebí rekonstituovaný roztok přidat do infuzního vaku obsahujícího ≥ 1.000 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %).

Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně prohlédnout, zdali neobsahují pevné částice. Jakmile se infuze připraví, je nutné ji okamžitě podat.

Návod k zacházení s přípravkem a k jeho likvidaci

Yondelis je cytotoxický léčivý přípravek na léčbu zhoubných nádorů a, stejně jako s jinými potenciálně toxickými sloučeninami, je nutné s ním zacházet opatrně. Musí se dodržovat postupy pro řádné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidaci. Personál musí být vyškolen ve správných technikách pro rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku a během rekonstituce a nařeďování musí nosit ochranný oděv, včetně ochranné masky, brýlí a rukavic. Těhotný personál nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.

Náhodný styk s kůží, vniknutí do očí nebo kontakt se sliznicemi musí být okamžitě léčen velkým množstvím vody.

Mezi přípravkem Yondelis a lahvemi ze skla třídy I, polyvinylchloridovými (PVC) a polyethylenovými (PE) vaky a hadičkami, katétry, polyizoprenovými zásobníky a titanovými implantovatelnými systémy vaskulárního přístupu nebyly pozorovány žádné inkompatibility.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické léčivé přípravky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. září 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 17. září 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba dále předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodů dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější obal - 0,25 mg injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yondelis 0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Trabectedinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje trabectedinum 0,25 mg.
1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje trabectedinum 0,05 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: sacharosu, dihydrogenfosforečnan draselný, kyselinu fosforečnou a hydroxid draselný.
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička obsahuje trabectedinum 0,25 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenóznímu podání po rekonstituci a dalším naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: S přípravkem zacházejte opatrně.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění viz příbalová informace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/417/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek injekční lahvičky - 0,25 mg injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Yondelis 0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Trabectedinum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Trabectedinum 0,25 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější obal - 1 mg injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yondelis 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Trabectedinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje trabectedinum 1 mg.
1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje trabectedinum 0,05 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: sacharosu, dihydrogenfosforečnan draselný, kyselinu fosforečnou a hydroxid draselný.
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička obsahuje trabectedinum 1 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenóznímu podání po rekonstituci a dalším naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: S přípravkem zacházejte opatrně.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění viz příbalová informace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/417/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek injekční lahvičky - 1 mg injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Yondelis 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Trabectedinum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Trabectedinum 1 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Yondelis 0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Yondelis 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
(trabectedinum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Yondelis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Yondelis používat
3. Jak se Yondelis používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Yondelis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Yondelis a k čemu se používá

Yondelis obsahuje léčivou látku trabektedin. Yondelis je protinádorový lék, který působí tak, že brání buňkám nádorů v množení.

Yondelis se používá k léčbě pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání, kdy předchozí přípravky nebyly úspěšné nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná. Sarkom měkkých tkání je maligní (zhoubné) onemocnění, které začíná někde v měkkých tkáních, například ve svalech, tuku nebo jiných tkáních (například chrupavkách nebo cévách).

Yondelis v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD: další léčivo proti nádorovým onemocněním) je používán k léčbě pacientek s ovariálním karcinomem (zhoubným nádorem vaječníků), který se znovu objevil po nejméně 1 předchozí léčbě a který není rezistentní vůči protinádorovým léčivům obsahujícím sloučeniny platiny.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Yondelis používat

Nepoužívejte Yondelis:

- Jestliže jste alergický(á) na trabektedin nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- Jestliže máte jakékoliv závažné infekce
- Jestliže kojíte
- Jestliže máte dostat vakcínu proti žluté zimnici.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Yondelis se poraďte se svým lékařem**.**

Yondelis nebo jeho kombinace s PLD se nesmí používat, jestliže máte těžké poškození jater, ledvin nebo srdce. Předtím, než bude zahájena léčba Yondelisem, oznamte svému lékaři, pokud víte, že máte jakékoliv jaterní, ledvinové či srdeční obtíže, nebo na ně máte podezření.

Pokud se objeví jakýkoliv z následujících stavů, měli byste neprodleně vyhledat lékařskou pomoc:

- Jestliže se u Vás objeví horečka, protože Yondelis může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou postihnout Vaši krev a játra.

- Jestliže cítíte nevolnost, zvracíte nebo nedokážete pít tekutiny, a proto vylučujete méně moči, přestože Vám byly podány přípravky proti nevolnosti.

- Jestliže zaznamenáte silnou svalovou bolest nebo slabost, protože by to mohlo být příznakem poškození svalů (rhabdomyolýzy, viz bod 4).

- Jestliže si povšimnete, že infúze Yondelisu uniká mimo žílu v době podání. Mohlo by to vést k poškození a úmrtí tkáňových buněk v okolí místa vpichu (tkáňová nekróza, viz rovněž bod 4), což může vyžadovat chirurgický zákrok.

- Jestliže se u Vás objeví alergická reakce (přecitlivělost). V takovém případě se u Vás může projevit jeden nebo více z těchto příznaků: horečka, potíže s dýcháním, zčervenání nebo zrudnutí kůže nebo vyrážka, nevolnost nebo zvracení; (viz bod 4).

Děti a dospívající

Yondelis nepodávejte dětem mladším 18 let se sarkomy pediatrického typu.

Další léčivé přípravky a Yondelis

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Yondelis Vám nesmí být podáván, pokud máte dostat vakcínu proti žluté zimnici a nedoporučuje se Yondelis používat, pokud Vám bude aplikována vakcína obsahující částice živých virů. Účinek přípravků obsahujících fenytoin (na léčbu epilepsie) se může snížit, jestliže se podávají společně s Yondelisem, a tento postup se proto nedoporučuje.

Jestliže během léčby Yondelisem užíváte i některý z následujících přípravků, budete pečlivě sledováni, protože se tím účinky Yondelisu:

- snižují (jako příklad slouží léčiva obsahující rifampicin (proti bakteriálním infekcím), fenobarbital (proti epilepsii) nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*, rostlinný léčivý přípravek proti depresi)),

- nebo zvyšují (jako příklad slouží léčiva obsahující ketokonazol nebo flukonazol (proti plísňovým infekcím), ritonavir (proti infekci virem lidské imunodeficience [HIV]), klaritromycin (proti bakteriálním infekcím), aprepitant (prevence proti nevolnosti a zvracení), cyklosporin (inhibuje obranný systém organismu), či verapamil (na vysoký krevní tlak a onemocnění srdce).

Uvedené léky lze s přípravkem Yondelis kombinovat pouze v nejnutnějších případech.

Jestliže užíváte Yondelis nebo kombinaci Yondelis + PLD společně s léčivým přípravkem, který by mohl způsobit poškození jater nebo svalů (rhabdomyolýza), budete pravděpodobně muset být pečlivě sledováni, protože riziko poškození jater nebo svalů by v tomto případě mohlo být zvýšené. Přípravky

obsahující statiny (ke snížení hladiny cholesterolu a jako prevence kardiovaskulárního onemocnění) jsou příkladem léčiv, která mohou způsobit poškození svalů.

Yondelis s alkoholem

Během léčby Yondelisem se nesmí požívat alkohol, protože to může poškodit játra.

Těhotenství, kojení a fertilita

Těhotenství

Přípravek Yondelis nemá být během těhotenství používán. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
Ženy v plodném věku musí během léčby přípravkem Yondelis a ještě tři měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Pokud by došlo k otěhotnění, musíte to okamžitě oznámit svému lékaři a v takovém případě se doporučuje genetické poradenství, protože Yondelis může způsobit genetické (vrozené) vady.

Kojení

Kojícím pacientkám nesmí být Yondelis podáván. Proto musíte před zahájením léčby přestat kojit a nesmíte začít kojit znovu, dokud Vám lékař nepotvrdí, že je kojení bezpečné.

Fertilita

Muži v plodném věku musí během léčby přípravkem Yondelis a ještě 5 měsíců poté používat účinnou antikoncepci.
Pacienti se mají před léčbou poradit o možnosti odběru a uchování vajíček nebo spermatu z důvodu rizika ireverzibilní (neléčitelné) neplodnosti způsobené léčbou přípravkem Yondelis.

Genetické poradenství se rovněž doporučuje u pacientů, kteří chtějí mít po léčbě děti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby Yondelisem se můžete cítit unaveni a pociťovat ztrátu síly. Pokud pozorujete kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků, neřiďte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné stroje.

Yondelis obsahuje draslík.

Tento léčivý přípravek obsahuje draslík v množství menším než 1 mmol (39 mg) na jednu injekční lahvičku, a proto jej lze považovat v zásadě za „bezdraslíkový“.

3. Jak se Yondelis používá

Yondelis Vám bude podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapie. Jeho podávání by mělo být omezeno na kvalifikované onkology nebo jiné zdravotníky specializované na podávání cytotoxických léčivých přípravků.

Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je obvyklá dávka 1,5 mg/m^2 plochy povrchu těla. Během léčby Vás bude lékař pečlivě sledovat a rozhodne o nejvhodnějším dávkování Yondelisu, který Vám má být podáván.

Pro léčbu ovariálního karcinomu je obvyklá dávka 1,1 mg/m^2 plochy těla po podání PLD v dávce 30 mg/m^2 plochy těla.

Před podáním přípravku Yondelis se tento rekonstituuje a naředí k intravenóznímu podání. Pokaždé, kdy Vám bude Yondelis podáván pro léčbu sarkomu měkkých tkání, bude trvat přibližně 24 hodin, než se všechen roztok dostane do Vaší krve. Při léčbě ovariálního karcinomu bude přípravek podáván po dobu 3 hodin.

Aby se zabránilo podráždění v místě vpichu, doporučuje se, aby byl Yondelis podáván centrálním žilním katétrem.

Před léčbou Yondelisem a podle potřeby během ní budete dostávat přípravek, který má chránit Vaše játra a snížit riziko nežádoucích účinků, například pocit nevolnosti (nauzea) a zvracení.

Infuze Vám bude podávána každé 3 týdny, ačkoliv Vám někdy může lékař doporučit, aby byla dávka podána později, aby byla zajištěna co nejvhodnější dávka přípravku Yondelis.

Délka Vaší léčby bude záviset na dosaženém pokroku a na tom, jak se budete cítit. Lékař Vám sdělí, jak dlouho bude Vaše léčba trvat. Máte-li jakékoliv další otázky k používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek v kombinaci s PLD nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže si nejste jisti, co dále uvedené nežádoucí účinky znamenají, je nutné, abyste požádali svého lékaře o jejich podrobnější vysvětlení.

Závažné nežádoucí účinky způsobené samostatnou léčbou přípravkem Yondelis:

Velmi časté (mohou se projevit u více než 1 osoby z 10):

- Mohli byste mít zvýšené množství žlučového barviva bilirubinu v krvi, což by mohlo způsobit žloutenku (zežloutnutí kůže, sliznic a očí).
- Lékař vám provede běžné krevní testy, aby se odhalily jakékoliv abnormality v krvi.
- V určitých situacích může lékař požadovat provedení krevních testů, aby u vás nedošlo ke svalovému poškození (rhabdomyolýze). Ve velmi závažných případech by to mohlo vést k selhání ledvin. *Jestliže trpíte závažnou bolestí svalů nebo slabostí, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.*

Časté (mohou se projevit maximálně u 1 osoby z 10):

- Můžete dostat horečku. *Jestliže máte zvýšenou teplotu, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.*
- Mohli byste rovněž cítit bolest v zádech, svalech a kloubech. Mohlo by dojít k poškození nervů, což může vyvolat bolest ve svalech, slabost a necitlivost. Mohly by se u Vás objevit celkové otoky nebo otoky končetin s pocitem napnutí kůže.
- Můžete mít reakci v místě vpichu injekce. Infuze Yondelisu může unikat mimo žílu v době podání. Mohlo by to vést k poškození a úmrtí tkáňových buněk v okolí místa vpichu (tkáňová nekróza, viz rovněž bod 2 „**Upozornění a opatření**“), což může vyžadovat chirurgický zákrok.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- Mohou se u Vás projevit potíže s dýcháním, nepravidelný srdeční tep, snížené vylučování moči, náhlá změna duševního stavu, kožní skvrny na některých místech, velmi nízký krevní tlak s abnormálními výsledky laboratorních testů (pokles počtu krevních destiček).

Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékaře.**

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

- Může dojít k zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenka), bolesti v pravé horní části břicha, pocitu na zvracení, zvracení, celkové nevolnosti, potížím se soustředěním, dezorientaci nebo zmatenosti a ospalosti; tyto příznaky mohou svědčit o neschopnosti jater vykonávat svou normální funkci. Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených příznaků, **okamžitě vyhledejte lékaře**.

- Může se objevit horečka, potíže s dýcháním, zčervenání nebo zrudnutí kůže nebo vyrážka, nevolnost nebo zvracení.

Velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 osob, nebo s neznámou četností: četnost nelze odhadnout z dat, která jsou k dispozici

- Můžete si všimnout, že přípravek při podávání do žíly uniká do okolní tkáně (extravazace). Pak zaznamenáte určité zarudnutí, otok, svědění a nepříjemné pocity v místě vpichu. Pokud se u Vás projeví některé z těchto příznaků, **oznamte to bezodkladně sestře nebo lékaři.**

  Mohlo by dojít k poškození a odumření buněk tkáně v blízkosti vpichu (nekróze tkáně), což je někdy nutné léčit chirurgickým zákrokem.

  Některé příznaky či známky extravazace se mohou projevit až za několik hodin po infuzi. Mohou se objevit puchýře, odlupování a ztmavnutí kůže v místě vpichu. Plný rozsah poškození tkáně může být viditelný až za několik dní. Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků, **okamžitě vyhledejte lékaře.**

<u>Další méně závažné nežádoucí účinky:</u>

Velmi časté (mohou se projevit u více než 1 osoby z 10):

- Můžete:
  - mít pocit únavy
  - mít pocit dechové nedostatečnosti (dušnosti)
  - trpět snadnějším vznikem podlitin
  - krvácet z nosu
  - být více náchylní k infekcím. Infekce by rovněž mohla vést ke zvýšené teplotě (horečka).

  Jestliže se u vás objeví kterýkoliv z těchto příznaků, měli byste okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.
- Můžete také ztratit chuť k jídlu, pociťovat nevolnost (nauzeu) nebo zvracet a mít zácpu. *Jestliže cítíte nevolnost, zvracíte nebo nedokážete pít tekutiny, a proto vylučujete méně moči, přestože užíváte přípravky proti nevolnosti, je nutné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.*
- Můžete trpět bolestí hlavy a ztrátou síly.

Časté (mohou se projevit maximálně u 1 osoby z 10):

- Může se u Vás objevit průjem, ztráta vody z organismu, zánět v ústech (stomatitida), bolest břicha, pokles hmotnosti, trávicí obtíže a změna vnímání chuti.

- Mohli byste dostat kašel.

- Může dojít ke ztrátě vlasů (alopecie).

- Mohli byste rovněž trpět závratěmi, problémy se spaním, nízkým krevním tlakem a návaly horka.

Závažné nežádoucí účinky, které se mohou objevit při podávání kombinace přípravku Yondelis a PLD:

Když se Yondelis používá v kombinaci s PLD, některé z těchto nežádoucích účinků se vyskytují s větší pravděpodobností a některé se mohou vyskytnout v závažnější formě.

Časté (mohou se projevit maximálně u 1 osoby z 10)

- Může se u Vás rovněž objevit infekce krve (neutropenická infekce a neutropenická sepse). Lékař zajistí pravidelné krevní testy pro zjištění jakýchkoliv abnormálních hodnot v krvi.

- Mohou se u Vás objevit mdloby (synkopa).

- Může se u Vás objevit slabost levé srdeční komory, hlavní komory čerpající krev ze srdce (tzv. dysfunkce/porucha funkce levé komory srdeční), náhlé ucpání plicní artérie (plicní embolie) a zvýšené hromadění tekutiny v plicích, které vede k otoku (plicní edém).

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- Mohou se u Vás projevit potíže s dýcháním, nepravidelný srdeční tep, snížené vylučování moči, náhlá změna duševního stavu, kožní skvrny na některých místech, velmi nízký krevní tlak s abnormálními výsledky laboratorních testů (pokles počtu krevních destiček). Pokud zaznamenáte jakékoli z těchto potíží, **okamžitě vyhledejte lékaře.**

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000

- Může se objevit horečka, potíže s dýcháním, zčervenání nebo zrudnutí kůže nebo vyrážka, nevolnost nebo zvracení.

- Můžete pociťovat silné svalové bolesti (myalgie), ztuhlost a slabost svalů. Také může dojít ke ztmavnutí moči. Všechny tyto potíže mohou být příznakem poškození svalů (rhabdomyolýzy)

Velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 osob, nebo s neznámou četností: četnost nelze odhadnout z dat, která jsou k dispozici

- Můžete si všimnout, že přípravek při podávání do žíly uniká do okolní tkáně (extravazace). Pak zaznamenáte určité zarudnutí, otok, svědění a nepříjemné pocity v místě vpichu. Pokud se u Vás projeví některé z těchto příznaků, **oznamte to bezodkladně sestře nebo lékaři.**

  Mohlo by dojít k poškození a odumření buněk tkáně v blízkosti vpichu (nekróze tkáně), což je někdy nutné léčit chirurgickým zákrokem.

Některé příznaky či známky extravazace se mohou projevit až za několik hodin po infuzi. Mohou se objevit puchýře, odlupování a ztmavnutí kůže v místě vpichu. Plný rozsah poškození tkáně může být viditelný až za několik dní. Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků, **okamžitě vyhledejte lékaře**

Další méně závažné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou se projevit u více než 1 osoby z 10):

- Může se u Vás vyskytnout tzv. syndrom rukou a nohou. Může se projevovat jako červená kůže na dlaních, prstech a chodidlech nohou, která později oteče a zfialoví. Léze mohou buď vyschnout a odloupávat se nebo se vytvoří puchýře se vředy.

Časté (mohou se projevit maximálně u 1 osoby z 10):

- Může se u Vás objevit zánět sliznic, jako například zarudlý otok sliznice ústní dutiny s tvorbou bolestivých vřídků a aftů, nebo zánět zažívacího ústrojí.
- Může se u Vás objevit výraznější pigmentace kůže a vyrážka.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Yondelis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za „Použitelné do“ a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Informace o stabilitě rekonstituovaných a naředěných roztoků po otevření před použitím jsou uvedeny v části pro zdravotnické pracovníky.

Tento přípravek nepoužívejte, pokud si po rekonstituci nebo naředění přípravku všimnete přítomnosti viditelných částic.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické léčivé přípravky.

6. Obsah balení a další informace

Co Yondelis obsahuje:

- Léčivou látkou je trabectedinum.
  Yondelis 0,25 mg: Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje trabectedinum 0,25 mg.
  Yondelis 1 mg: Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje trabectedinum 1 mg.

- Pomocnými látkami jsou sacharosa, dihydrogenfosforečnan draselný, kyselina fosforečná (k úpravě pH) a hydroxid draselný (k úpravě pH).

Jak Yondelis vypadá a co obsahuje toto balení

Yondelis je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Prášek má bílou až bělavou barvu a dodává se ve skleněné injekční lahvičce.

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku buď s 0,25 mg nebo 1 mg trabektedinu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

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

Tel: +34 91 846 60 00
Fax: +34 91 846 60 01

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití přípravku - příprava, zacházení s ním a jeho likvidace

Musí se dodržovat příslušné postupy pro řádné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidaci. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické léčivé přípravky.

Musíte být vyškoleni ve správných technikách pro rekonstituci a ředění přípravku Yondelis a pro jeho kombinaci s PLD a během rekonstituce a nařeďování musíte nosit ochranný oděv, včetně ochranné masky, brýlí a rukavic. Náhodný styk s kůží, vniknutí do očí nebo kontakt se sliznicemi musí být okamžitě léčen velkým množstvím vody. S tímto léčivem nesmíte pracovat, pokud jste těhotná.

Přípravek pro intravenózní infuzi

Yondelis musí být před infuzí rekonstituován a dále naředěn (viz rovněž bod 3). *Musí se používat odpovídající aseptické techniky.*

Yondelis se nesmí podávat ve stejné infuzi spolu s jinými léčivými přípravky, s výjimkou ředidla. Mezi přípravkem Yondelis a lahvemi ze skla třídy I, polyvinylchloridovými (PVC) a polyethylenovými (PE) vaky a hadicemi, polyizoprenovými zásobníky a titanovými implantovatelnými systémy vaskulárního přístupu nebyly pozorovány žádné nekompatibility.

Pokud se přípravek Yondelis podává v kombinaci s PLD, je nutné, aby intravenózní kanyla byla po podání PLD a před podáním Yondelisu dobře propláchnuta infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml

(5%). Použití jakéhokoliv jiného roztoku než infuzního roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) může způsobit vysrážení PLD. (Viz rovněž souhrn údajů o přípravku PLD, kde jsou uvedeny specifické pokyny pro nakládání s přípravkem.)

Návod k rekonstituci:

Yondelis 0,25 mg: Injikujte 5 ml sterilní vody na injekci do injekční lahvičky.

Yondelis 1 mg: Injikujte 20 ml sterilní vody na injekci do injekční lahvičky.

K injikování správného množství sterilní vody na injekci do injekční lahvičky se používá injekční stříkačka. Injekční lahvičku protřepejte až do úplného rozpuštění jejího obsahu. Rekonstituovaný roztok je průhledný, bezbarvý a slabě nažloutlý, v zásadě bez viditelných částic.

Tento rekonstituovaný roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedinu. Vyžaduje další naředění a je pouze k jednorázovému použití.

Návod k ředění

Nařeďte rekonstituovaný roztok infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %). Požadovaný objem vypočítáte následovně:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{) x individuální dávka (mg/m}^2\text{)}}{0{,}05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Plocha povrchu těla

Z injekční lahvičky natáhněte odpovídající množství rekonstituovaného roztoku. Jestliže se má nitrožilní podání provést centrálním žilním katétrem, přidejte tento rekonstituovaný roztok do infuzního vaku obsahujícího ≥ 50 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), tak aby koncentrace trabektedinu v infuzním roztoku byla ≤ 0,030 mg/ml.

Jestliže centrální žilní přístup nelze použít a přípravek musí být podán periferním žilním katétrem, přidejte rekonstituovaný roztok do infuzního vaku obsahujícího ≥ 1.000 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %).

Vizuálně zkontrolujte parenterální roztoky před nitrožilním podáním, zdali v nich nejsou pevné částice. Jakmile se infuze připraví, je nutné ji okamžitě podat.

Stabilita roztoků před použitím

Rekonstituovaný roztok
Po rekonstituci byla chemická a fyzikální stabilita prokázána po dobu 30 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok naředěn a použit okamžitě. Není-li naředěn a použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Naředěný roztok
Po naředění byla chemická a fyzikální stabilita prokázána po dobu 30 hodin při teplotě do 25 °C.