

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yondelis 0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Yondelis 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Yondelis 0,25 mg

Всеки флакон с прах съдържа 0,25 mg трабектедин (trabectedin).

Един ml от реконституирания разтвор съдържа 0,05 mg трабектедин.

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон с прах съдържа 2 mg калий и 0,1 g захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Yondelis 1 mg

Всеки флакон с прах съдържа 1 mg трабектедин (trabectedin).

Един ml от реконституирания разтвор съдържа 0,05 mg трабектедин.

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон с прах съдържа 8 mg калий и 0,4 g захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Yondelis е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал сарком на меките тъкани, след неуспех на лечение с антрациклини и ифосфамид, или при които прилагането на тези средства не е подходящо. Данните за ефикасност се основават главно на пациенти с липосарком и лейомиосарком.

Yondelis в комбинация с пегилиран липозомен доксорубицин (PLD) е показан за лечение на пациенти, чувствителни към платина, с рецидивирал рак на яйчника.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Yondelis трябва да се прилага под контрола на лекар с опит при прилагане на химиотерапия. Употребата му трябва да бъде ограничена и прилагането му да се осъществява от квалифицирани онколози или други медицински специалисти, специализирани в прилагането на цитотоксични средства.

Дозировка

Препоръчителната доза за лечение на сарком на меките тъкани е 1,5 mg/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 24 часа с триседмичен интервал между циклите.

За лечение на рак на яйчника Yondelis се прилага на всеки три седмици като 3-часова инфузия в доза 1,1 mg/m², незабавно след PLD 30 mg/m². За да се намали рискът от реакции при инфузията на PLD, началната доза се прилага не по-бързо от 1 mg/минута. Ако не се наблюдава реакция при инфузията, следващите инфузии на PLD могат да се приложат в продължение на 1-часов период (вж. също Кратка характеристика на продукта [КХП] на PLD за специфичен съвет за приложение).

Всички пациенти трябва да получат кортикостероиди напр. интравенозно 20 mg дексаметазон 30 минути преди PLD (като комбинирана терапия) или Yondelis (като монотерапия); не само като профилактика против повръщане, но и защото изглежда, че оказва хепатопротективно действие. Ако е необходимо, може да се прилагат допълнителни антиеметици.

Необходими са следните критерии за разрешаване на лечение с Yondelis:

- Абсолютен брой неутрофили (ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Брой тромбоцити $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Билирубин \leq горна граница на нормата (ULN)
- Алкална фосфатаза $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (да се имат пред вид чернодробните изоензими 5-нуклеотидаза или гама глутамилтранспептидаза (GGT), ако повишението може да има костен произход)
- Албумин $\geq 25 \text{ g/l}$
- Аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$ (монотерапия), серумен креатинин $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \text{ }\mu\text{mol/l}$ или креатининов клирънс $\geq 60 \text{ ml/min}$ (комбинирана терапия)
- Креатин фосфокиназа (СРК) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Хемоглобин $\geq 9 \text{ g/dl}$

Същите критерии като по-горе трябва да бъдат налице преди повторно лечение. В противен случай лечението трябва да бъде отложено до 3 седмици, докато бъдат покрити критериите.

Допълнително мониториране на хематологичните параметри билирубин, алкална фосфатаза, аминотрансферази и СРК трябва да се извършва седмично по време на първите два цикъла на терапия и най-малко един път между лечението при последващите цикли.

При всички цикли трябва да се дава една и съща доза, при условие че не се наблюдава токсичност 3-4 степен и че пациентът отговаря на критериите за повторно лечение.

Адаптиране на дозата по време на лечение

Преди повторно лечение пациентите трябва да отговарят на основните критерии, определени по-горе. Ако някои от следните събития настъпят по всяко време между циклите, дозата трябва да бъде намалена с една степен за следващите цикли, според следващата таблица 1:

- Неутропения $< 500/\text{mm}^3$, продължаваща повече от 5 дни или свързана с температура, или инфекция
- Тромбоцитопения $< 25\ 000/\text{mm}^3$
- Повишение на билирубина $> \text{ULN}$ и/или алкалната фосфатаза $> 2,5 \times \text{ULN}$
- Повишение на аминотрансферазите (AST или ALT) $> 2,5 \times \text{ULN}$, (монотерапия) или $> 5 \times \text{ULN}$ (комбинирана терапия), което не се нормализира до ден 21
- Всякакви други нежелани реакции степен 3 или 4 (като гадене, повръщане, умора)

Не се препоръчва повишаване на дозата при последващи цикли, ако дозата е била намалена веднъж поради токсичност. Ако някоя от тези прояви на токсичност се появи отново при последващи цикли при пациент, показващ клинично подобрене, дозата може да бъде допълнително намалена (вж. по-долу). Колониостимулиращи фактори могат да бъдат приложени поради хематологичната токсичност, съобразно местната стандартна практика.

Таблица 1 – Таблица за промяна на дозата на Yondelis (като самостоятелно средство при сарком на меките тъкани (STS) или в комбинация при рак на яйчника) и PLD

	Сарком на меките тъкани	Рак на яйчника	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Начална доза	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Първо редуциране	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Второ редуциране	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Вижте КХП на PLD за по-подробна информация за адаптиране на дозата на PLD.

В случай че се налага допълнително намаляване на дозата, трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Продължителност на лечението

При клиничните изпитвания не е имало предварително определени ограничения на броя на прилаганите цикли. Лечението е продължило до отбелязване на клинично подобрене. Yondelis е бил приложен в 6 или повече цикли при 29,5% и 52% пациенти, лекувани съответно с монотерапия и комбинирана доза и схема. Монотерапията и комбинираните схеми са били съответно използвани до 38 и 21 цикли. Не са наблюдавани прояви на кумулативна токсичност при пациенти, лекувани с многократни цикли.

Педиатрична популация

Поради съображения за ефикасност при пациенти със саркоми в детска възраст Yondelis не трябва да се използва при деца под 18 години (вж. точка 5.1 за резултати от проучване на саркоми в детска възраст).

Хора в старческа възраст

Не са провеждани специални проучвания при хора в старческа възраст. Общо 20% от 1 164 пациенти при цялостния анализ на безопасността при клинични проучвания с монотерапия са над 65 години. От 333 пациенти с рак на яйчника, които са получили трабектедин в комбинация с PLD, 24% са били на 65 години или по-възрастни, а 6% са били над 75 години. Не са наблюдавани съществени разлики в профила на безопасност при тази популация пациенти. Изглежда, че плазменият клирънс и обемът на разпределение на трабектедин не се влияят от възрастта. Поради това адаптиране на дозата, основано единствено на възрастов критерий, не се препоръчва рутинно.

Чернодробно увреждане

Препоръчва се особено внимание и може да се наложи адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като системната експозиция на трабектедин е повишена и рискът от хепатотоксичност би могъл да бъде повишен. Пациенти с повишени нива на серумен билирубин на изходно ниво не трябва да бъдат лекувани с Yondelis. По време на лечение с Yondelis трябва да се следят изследванията на чернодробната функция, тъй като може да е показано адаптиране на дозата (вж. Таблица 1 и точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания, включващи пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min при монотерапия и < 60 ml/min при комбинирана схема) и поради това Yondelis не трябва да се прилага при тази популация пациенти (вж. точка 4.4). Като се имат пред вид фармакокинетичните характеристики на трабектедин (вж. точка 5.2), няма основание за адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Строго се препоръчва интравенозно приложение през централен венозен катетър (вж. точки 4.4 и 6.6).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към трабектедин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Съпътстваща тежка или неовладяна инфекция
- Кърмене (вж. точка 4.6)
- Комбинация с ваксина срещу жълта треска (вж. точка 4.4)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Пациентите трябва да отговарят на особени критерии за параметри на чернодробна функция, за да започнат лечение с Yondelis. Тъй като системната експозиция на трабектедин средно е приблизително двойна (вж. точка 5.2) поради чернодробно увреждане и по тази причина рискът от токсичност би могъл да бъде повишен, пациенти с клинично значими заболявания на черния дроб, като активен хроничен хепатит, трябва да бъдат редовно мониторираны и дозата да се адаптира при нужда. Пациенти с повишени нива на серумен билирубин не трябва да бъдат лекувани с трабектедин (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Креатининовият клирънс трябва да бъде наблюдаван преди и по време на лечението. Yondelis монотерапия и комбинирани схеми не трябва да се прилагат при пациенти с креатининов клирънс съответно < 30 ml/min и < 60 ml/min (вж. точка 4.2).

Неутропения и тромбоцитопения

Неутропения и тромбоцитопения степен 3 или 4, свързани с лечение с Yondelis, са съобщавани много често. Пълна кръвна картина, включваща диференциално броене и брой на тромбоцитите, трябва да се прави при започване, седмично през първите два цикъла и след това един път между циклите (вж. точка 4.2). Пациенти, които развият треска, трябва своевременно да потърсят медицинска помощ. Ако това се случи, трябва незабавно да се започне активно поддържащо лечение.

Yondelis не трябва да се прилага при пациенти с изходен неутрофилен брой под 1 500 клетки/mm³ и брой на тромбоцити под 100 000 клетки /mm³. Препоръчва се редуциране на дозата, ако настъпи тежка неутропения (брой на неутрофилни клетки < 500 клетки /mm³), продължаваща повече от 5 дни или придружена с температура или инфекция (вж. точка 4.2).

Гадене и повръщане

Профилактика против повръщане с кортикостероиди като дексаметазон трябва да се прилага на всички пациенти (вж. точка 4.2).

Рабдомиолиза и тежко повишение на СРК (> 5 x ULN)

Трабектедин не трябва да се прилага при пациенти с СРК > 2,5 x ULN (вж. точка 4.2). Рабдомиолиза е съобщавана нечесто, обикновено във връзка с миелотоксичност, тежки отклонения в чернодробните функционални показатели и/или бъбречна или мултиорганна недостатъчност. Поради това СРК трябва да бъде внимателно следена всеки път, когато пациентът може да има някоя от тези прояви на токсичност или мускулна слабост, или мускулна болка. Ако настъпи рабдомиолиза, трябва своевременно да се започнат поддържащи мерки, като парентерална хидратация, алкализирание на урината и диализа, както е посочено. Лечението с Yondelis трябва да се преустанови до пълното възстановяване на пациента.

Налага се повишено внимание, ако едновременно с трабектедин се прилагат лекарствени продукти, свързани с рабдомиолиза (напр. статини), тъй като рискът за рабдомиолиза може да се повиши.

Отклонения в чернодробните функционални тестове (LFT)

Обратими остри повишения на аспартат аминотрансфераза (AST) и аланин аминотрансфераза (ALT) са съобщени при повечето пациенти. Yondelis не трябва да се употребява при пациенти с повишен билирубин. Пациенти с повишени AST, ALT и алкална фосфатаза между циклите могат да се нуждаят от адаптиране на дозата (вж. точка 4.2).

Реакции на мястото на инжектиране

Строго се препоръчва използването на централен венозен достъп (вж. точка 4.2). Пациентите могат да развият потенциално тежка реакция на мястото на инжектиране, когато трабектедин се прилага чрез периферен венозен път.

Екстравазацията на трабектедин може да причини тъканна некроза, която да налага дебридман. Няма специфичен антидот при екстравазация на трабектедин. Екстравазацията трябва да се овладее съобразно установената стандартна практика.

Алергични реакции

По време на постмаркетинговото наблюдение има съобщения за реакции на свръхчувствителност, с много рядко настъпване на фатален изход, свързани с приложението на трабектедин самостоятелно или в комбинация с PLD (вж. точки 4.3 и 4.8).

Сърдечна дисфункция

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции, свързани със сърцето, или миокардна дисфункция.

Трябва да се извърши задълбочена сърдечна оценка, включваща определяне на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) чрез ехокардиография или чрез радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA), преди започване на трабектедин и на интервали от 2 до 3 месеца след това до преустановяване на приложението на трабектедин.

Пациенти с LVEF, по-малка от долната граница на нормата (LVEF < LLN), предшестваща кумулативна доза антрациклин от > 300 mg/m², на възраст > 65 години или с анамнеза за сърдечносъдово заболяване (особено при тези, които приемат лекарства за сърдечносъдови заболявания) могат да бъдат с повишен риск от сърдечна дисфункция по време на лечението с трабектедин като монотерапия или в комбинация с доксорубицин.

За пациенти със сърдечни нежелани реакции от степен 3 или 4, които са показателни за кардиомиопатия, или за пациенти с LVEF, която намалява под LLN (оценява се или като абсолютно намаление на LVEF от $\geq 15\%$, или < LLN с абсолютно намаление от $\geq 5\%$), приложението на трабектедин трябва да се преустанови.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS)

Случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS) се съобщават при трабектедин (включително случаи с летален изход). Ако се развият симптоми на вероятен CLS, като необясним едем със или без хипотония, лекуващият лекар трябва да оцени отново нивото на серумен албумин. Бързото понижаване на нивото на серумен албумин може да е показател за CLS. Ако диагнозата CLS се потвърди след изключване на други причини, лекуващият лекар трябва да преустанови приема на трабектедин и да започне лечение на CLS съгласно институционалните насоки (вж. точки 4.2 и 4.8).

Други

Едновременното приложение на Yondelis с мощни инхибитори на ензим CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако това не е възможно, изисква се внимателно мониториране на токсичности и трябва да се има пред вид намаляване на дозата на трабектедин.

Изисква се повишено внимание, ако лекарствени продукти, свързани с хепатотоксичност, се прилагат едновременно с трабектедин, тъй като рискът за хепатотоксичност може да е повишен.

Едновременната употреба на трабектедин с фенитоин може да намали абсорбцията на фенитоин, което да доведе до засилване на гърчовете. Комбинацията на трабектедин с фенитоин или живи атенюирани ваксини не се препоръчва, а с ваксина срещу жълта треска е особено противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба на трабектедин с алкохол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 3 месеца след това и незабавно да уведомят лекуващия лекар, ако настъпи бременност (вж. точка 5.3). Мъже във фертилна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 5 месеца след лечението (вж. точка 4.6).

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа калий.

Вижте също Кратка характеристика на продукта на PLD за по-подробна информация относно предупреждения и предпазни мерки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други вещества върху трабектедин

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Тъй като трабектедин се метаболизира главно чрез CYP3A4, концентрациите на трабектедин в плазмата вероятно се повишават при пациенти, получаващи едновременно лекарства, които са мощни инхибитори на активността на този изоензим. По подобен начин, едновременното прилагане на трабектедин с мощни индуктори на CYP3A4 може да повиши метаболитния клирънс на трабектедин. Две *in vivo* проучвания Фаза 1 за междупрепаратни взаимодействия потвърждават тенденции към повишени и намалени експозиции на трабектедин при прилагане съответно с кетоконазол и с рифампицин.

Когато кетоконазол се прилага едновременно с трабектедин, плазмената експозиция на трабектедин се повишава с приблизително 21% за C_{max} и с 66% за AUC, но не са установени нови проблеми, свързани с безопасността. При пациенти, получаващи трабектедин в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. перорален кетоконазол, флуконазол, ритонавир, кларитромицин или апрепитант), се налага внимателно проследяване на токсичните реакции и подобни комбинации трябва да се избягват, ако е възможно. Ако са необходими такива комбинации, в случай на токсични реакции трябва да се правят подходящи корекции на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Когато рифампицин се прилага едновременно с трабектедин, това води до намалена плазмена експозиция на трабектедин с приблизително 22% за C_{max} и с 31% за AUC. Поради тази причина, едновременното прилагане на трабектедин с мощни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенобарбитал, жълт кантарион) трябва да се избягва, ако е възможно (вж. точка 4.4).

Консумацията на алкохол трябва да се избягва по време на лечение с трабектедин поради хепатотоксичността на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

Неклинични данни доказват, че трабектедин е субстрат за P-gp. Едновременното прилагане на инхибитори на P-gp, напр. циклоспорин и верапамил, може да наруши разпределението и/или елиминирането на трабектедин. Релевантността на това взаимодействие, напр. токсичност за централната нервна система (ЦНС), не е установена. Налага се повишено внимание при подобни ситуации.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно клинични данни за случаи с експозиция по време на бременност. Все пак, въз основа на известния си механизъм на действие, трабектедин може да причини тежки малформации на новороденото, ако се прилага по време на бременност. Трабектедин преминава през плацентата, когато се прилага на бременни плъхове. Трабектедин не трябва да се прилага по време на бременност. Ако по време на лечението настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск за фетуса (вж. точка 5.3) и да бъде внимателно наблюдавана. Ако трабектедин се използва в края на бременността, потенциалните нежелани реакции трябва да бъдат внимателно наблюдавани при новороденото.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 3 месеца след това, и незабавно да уведомят лекуващия лекар, ако настъпи бременност (вж. точка 5.3).

Ако настъпи бременност по време на лечението, трябва да се обмисли възможността за генетична консултация.

Кърмене

Не е известно дали трабектедин се екскретира в кърмата. Екскрецията на трабектедин в млякото не е проучена при животни. Кърменето е противопоказано по време на лечение и 3 месеца след това (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Мъже във фертилна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 5 месеца след лечението (вж. точка 4.4).

Трабектедин може да има генотоксични ефекти. Трябва да се потърси съвет за съхраняване на яйцеклетки или сперма преди лечението, поради възможност за необратимо безплодие, дължащо се на лечението с Yondelis.

Генетична консултация се препоръчва също при пациенти, които желаят след лечението да имат деца.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Съобщени са, обаче, умора и/или астения при пациенти, приемащи трабектедин. Пациенти, които изпитват някои от тези нежелани реакции по време на лечение, не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Може да се очаква, че повечето от пациентите, лекувани с Yondelis, могат да имат нежелани реакции в различна степен (91% при монотерапия и 99,4% при комбинирана терапия) и по-малко от една трета от сериозните нежелани реакции с тежест от степен 3 или 4 (10% при монотерапия и 25% при комбинирана терапия). Най-честите нежелани реакции с различна степен на тежест са неутропения, гадене, повръщане, повишена AST/ALT, анемия, умора, тромбоцитопения, анорексия и диария.

Фатални нежелани реакции са настъпили при 1,9% и 0,6% от пациентите, лекувани съответно с монотерапия или комбинирани схеми. Те често са били резултат от комбинация от събития, включващи панцитопения, фебрилна неутропения, някои от тях със сепсис, чернодробно засягане, бъбречна или мултиорганна недостатъчност и рабдомиолиза.

Обобщение в табличен вид на нежеланите реакции

Следният профил на безопасност на Yondelis е основан на нежеланите реакции, съобщени при клинични проучвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни съобщения.

Следващата таблица показва нежеланите реакции, съобщени при пациентите със сарком на меките тъкани и рак на яйчника, които са лекувани с Yondelis, като е използвана препоръчителната схема при всяко показание. За представяне на честотата са използвани както нежеланите реакции, така и лабораторните стойности.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас и честота. Честотите са категоризирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	Неутропенична инфекция	Сепсис	Септичен шок	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Тромбоцитопения Анемия Левкопения	Фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		
Нарушения на метаболизма и храненето	Намелен апетит	Дехидратация Хипокалиемия		
Психични нарушения		Безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност Дисгеузия Периферна сензорна невропатия Синкоп*		
Сърдечни нарушения		Палпитации* Дисфункция на лявата камера*		
Съдови нарушения		Хипотония Зачервяване	Синдром на нарушена капилярна пропускливост	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея Кашлица	Пулмонална емболия*	Пулмонален едем	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка Гадене Повръщане Констипация Диария Стоматит	Диспепсия		
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишен билирубин в кръвта	Повишена гама-глутамилтрансфераза		Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия*	Обрив Алопеция Хиперпигментация на кожата*		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Артралгия Миалгия	Рабдомиолиза	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора Пирексия Едем Възпаление на лигавиците*	Реакции на мястото на инжектиране	Екстравазация Некроза на меките тъкани	
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта Понижен албумин в кръвта	Понижено тегло		

* Нежелана лекарствена реакция само при пациенти с рак на яйчника, включително данни от ET743-OVA-301, рандомизирано проучване фаза 3 при 672 пациенти, които са получавали или трабектедин (1,1 mg/m²) и PLD (30 mg/m²) на всеки 3 седмици, или PLD (50 mg/m²) на всеки 4 седмици; и от проучване ET743-OVC-3006, което включва 576 пациенти, получавали или PLD (30 mg/m²), последвано от трабектедин (1,1 mg/m²) на всеки 3 седмици, или само PLD (50 mg/m²) на всеки 4 седмици.

В рамките на ET743-OVA-301 Yondelis+PLD, пациентите, които не са от бялата раса (главно от азиатски произход) имат по-висока честота на нежеланите реакции степен 3 или 4, отколкото пациентите от бялата раса (96% срещу 87%) и сериозни нежелани реакции (44% срещу 23% при всички степени). Наблюдаваните разлики са предимно свързани с неутропения (93% срещу 66%), анемия (37% срещу 14%) и тромбоцитопения (41% срещу 19%). Независимо от това, честотата на клинични усложнения, свързани с хематологична токсичност, като тежки инфекции или кървене, или такива, които водят до смърт, или преустановяване на лечението, са подобни при двете субпопулации.

Описание на избрани нежелани реакции

Най-чести нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

Неутропения:

Неутропенията представлява най-честата проява на хематологична токсичност. Тя следва предсказуем модел на бързо настъпване и обратимост, и рядко е свързана с треска или инфекция. Най-ниските стойности на неутрофилите са настъпили с медиана 15 дни и са се възстановили в рамките на една седмица. Анализът за цикъл, извършен при пациенти, лекувани по схема с монотерапия, показва, че неутропения степен 3 и 4 настъпва съответно при приблизително 19% и 8% от циклите. В тази популация фебрилната неутропения настъпва при 2% от пациентите и при < 1% от циклите.

Тромбоцитопения:

Събития на кървене, свързани с тромбоцитопения, настъпват при < 1% от пациентите, лекувани по схема с монотерапия. Тромбоцитопения степен 3 и 4 настъпва съответно при 11% и 2% от пациентите. Анализът за цикъл, извършен при тези пациенти, показва, че тромбоцитопения степен 3 и 4 настъпва съответно при приблизително 3% и < 1% от циклите.

Анемия:

Анемия настъпва при 93% и 94% от пациентите, лекувани съответно с монотерапия и комбинирани схеми. Процентът на анемичните пациенти на изходно ниво е съответно 46% и 35%. Анализът за цикъл, извършен при пациенти, лекувани по схема с монотерапия, показва, че анемия степен 3 и 4 настъпва съответно при приблизително 3% и 1% от циклите.

Хепатобилиарни нарушения

Повишаване на AST/ALT:

Медианата на времето за достигане на пикови стойности е 5 дни, както за AST, така и за ALT. Повечето от стойностите намаляват до степен 1 или се възстановяват до 14-15-ти ден (вж. точка 4.4). Анализът за цикъл, извършен при пациенти, лекувани по схема с монотерапия, показва степен 3 повишаване на AST и ALT съответно при 12% и 20% от циклите. Степен 4 повишаване на AST и ALT настъпва съответно при 1% и 2% от циклите. Повечето повишени трансминази се подобряват до степен 1 или до нивата преди започване на лечението в рамките на 15 дни и по-малко от 2% от циклите имат време на възстановяване по-дълго от 25 дни. Повишаването на ALT и AST не следва кумулативен модел, а показва тенденция към не толкова тежко повишаване с течение на времето.

Хипербилирубинемия:

Билирубинът достига пикови стойности приблизително една седмица след началото и се нормализира приблизително две седмици след началото.

Чернодробните функционални тестове, прогностични за тежка токсичност (според закона на Ну) и клиничните прояви на тежко чернодробно увреждане са нечести с по-малко от 1% честота на отделни признаци и симптоми, включващи жълтеница, хепатомегалия или чернодробна болка. Смъртност при наличие на чернодробно увреждане настъпва при по-малко от 1% от пациентите при двете схеми.

Други нежелани реакции

Чернодробна недостатъчност: Има съобщения за редки случаи на чернодробна недостатъчност (включително случаи с фатален изход) при пациенти със тежки основни заболявания, лекувани с трабектедин, както в клинични проучвания, така и при

постмаркетингово наблюдение. Някои потенциални рискови фактори, които може да са допринесли за повишената токсичност на трабектедин, наблюдавана в тези случаи, са дозов режим, несъответстващ на препоръчителните насоки за лечение, потенциално СУР3А4 взаимодействие поради множество конкурентни субстрати на СУР3А4 или инхибитори на СУР3А4, или липса на профилактика с дексаметазон.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS): Случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS) се съобщават при трабектедин (включително случаи с летален изход) (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Има ограничени данни за ефектите от предозиране на трабектедин. Главните очаквани токсични реакции са гастроинтестинална, потискане на костния мозък и хепатална токсичност. Понастоящем няма специфичен антидот за трабектедин. В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны и да се включат симптоматични, поддържащи мерки, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластично средство, АТС код: L01CX01.

Механизъм на действие

Трабектедин се свързва с малката бразда на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), прегъвайки спиралата към голямата бразда. Това свързване с ДНК предизвиква каскада от събития, засягащи няколко транскрипционни фактора, ДНК свързващи протеини и пътища на ДНК репарация, което води до смущение на клетъчния цикъл.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че трабектедин проявява антипролиферативна *in vitro* и *in vivo* активност срещу редица линии от човешки туморни клетки и експериментални тумори, включващи злокачествени образувания като сарком, рак на гърдата, недребноклетъчен рак на белия дроб, рак на яйчника и меланом.

Електрокардиографски (ЕКГ) изследвания

Трабектедин не удължи QTc интервала при пациенти с напреднали солидни злокачествени образувания в плацебо контролирано проучване на QT/QTc.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на трабектедин при сарком на меките тъкани се основават на рандомизирано изпитване при пациенти с локално авансирал или метастазирал липо- или

лейомиосарком, чието заболяване е прогресирало или рецидивирало след лечение поне с антрациклини и ифосфамид. При това изпитване трабектедин е прилаган или в доза 1,5 mg/m² чрез 24-часова интравенозна инфузия всеки 3 седмици, или в доза 0,58 mg/m² седмично чрез 3-часова интравенозна инфузия за 3-седмици от 4-седмичен цикъл. Определеният по протокол анализ на крайно време до прогресия (TTP) показва 26,6% редуция на релативния риск за прогресия при пациенти, лекувани в групата 24-h q3wk [коефициент на риск (HR) = 0,734, Доверителен интервал (CI): 0,554-0,974]. Медиана на стойностите на TTP 3,7 месеца (CI: 2,1-5,4 м) в групата 24-h q3wk и 2,3 месеца (CI: 2,0-3,5 м) в групата 3-h qwk (p = 0,0302). Не са установени значими разлики в общата преживяемост (OS). Медианата на OS при схемата 24-h q3wk е 13,9 месеца (CI: 12,5-18,6) и 60,2% от пациентите са били живи след 1 година (CI: 52,0-68,5%).

Има допълнителни данни за ефикасност от 3 изпитвания, с едно рамо, Фаза II с подобни популации, лекувани по същата схема. Тези изпитвания са оценили общо 100 пациенти с липо- и лейомиосарком и 83 пациенти с други видове сарком.

Резултатите от програма с разширен достъп за пациенти със сарком на меките тъкани (проучване ET743-SAR- 3002) показват, че между 903 участника, оценявани по отношение на общата преживяемост, медианата на времето на преживяемост е била 11,9 месеца (95% ДИ: 11,2, 13,8). Медианата на преживяемостта по хистологични типове на тумора е била 16,2 месеца [95% ДИ: 14,1, 19,5] за участници с лейомиосаркоми и липосаркоми и 8,4 месеца [95% ДИ: 7,1, 10,7] за участници с други видове саркоми. Медианата на преживяемостта за участници с липосарком е била 18,1 месеца [95% ДИ: 15,0, 26,4] месеца, а за участници с лейомиосарком – 16,2 месеца [95% ДИ: 11,7, 24,3].

Допълнителни данни за ефикасност са предоставени от,рандомизирано, активно контролирано проучване фаза III на трабектедин *спрямо* дакарбазин (проучване ET743-SAR-3007) при пациенти, лекувани за неоперабилен или метастатично липо- или лейомиосарком, които преди това са лекувани със схема, съдържаща поне антрациклин и ифосфамид, или съдържаща антрациклин схема включваща една допълнителна цитотоксична химиотерапия. Пациентите в рамото на трабектедин получават венозна инжекция с дексаметазон 20 mg преди всяка инфузия на трабектедин. Общо 384 пациента са били рандомизирани в групата на трабектедин [1,5 mg/m² на всеки 3 седмици (q3wk 24-h)] и 193 пациента в групата на дакарбазин (1 g/m² на всеки 3 седмици). Средната възраст на пациентите е била 56 години (в диапазона от 17 до 81 години), 30% са били мъже, 77% са били от европейската раса, 12% афроамериканци и 4% азиатци. Пациентите в рамената на трабектедин и дакарбазин са получили средно 4 и 2 цикъла съответно. Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е била общата преживяемост (ОП), която включва 381 смъртни случая (66% от всички рандомизирани пациенти): 258 (67,2%) смъртни случая в групата на трабектедин и 123 (63,7%) смъртни случая в групата на дакарбазин (HR 0,927 [95% ДИ: 0,748, 1,150, p=0,4920]). Окончателният анализ не показва значителна разлика при медианата на преживяемостта от 21,2 месеца, водеща до средно 13,7 месеца (95% ДИ: 12,2; 16,0) за рамото на трабектедин и 13,1 месеца [95% ДИ: 9,1; 16,2] за рамото на дакарбазин. Основните вторични крайни точки са обобщени в таблицата по-долу:

Резултати за ефикасност от проучване ET743-SAR-3007

Крайни точки/Популация на проучването	Трабектедин	Дакарбазин	Коефициент на риск/Съотношение на шансовете	<i>p</i> стойност
Първична крайна точка	n=384	n=193	-	-
Обща преживяемост, n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Вторични крайни точки	n=345	n=173	-	-
PFS (месеци; 95% ДИ)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	< 0,0001
ORR, n (%); Съотношение на шансовете (95% ДИ)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
DOR (месеци; 95% ДИ)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
СВР, n (%); Съотношение на шансовете (95% ДИ)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45; 3,7)	< 0,0002

Допълнителни данни за ефикасност има от едно рандомизирано, отворено, многоцентрово изпитване Фаза II [JapicCTI-121850], проведено при пациенти от японски произход със свързан с транслокация сарком (TRS), най-често миксоиден кръглоклетъчен липосарком (n = 24), синовиален сарком (n = 18), мезенхимен хондросарком (n = 6) и екстракскелетен сарком на Ewing/PNET, алвеоларен сарком на меките тъкани, алвеоларен рабдомиосарком и чист клетъчен сарком (n = 5 за всеки от тях). Изпитването оценява ефикасността и безопасността на трабектедин спрямо най-добра поддържаща грижа (BSC) като втора линия или по-късна терапия при пациенти с напреднал TRS, които не реагират или имат непоносимост към схемата на стандартна химиотерапия. Пациентите получават доза трабектедин 1,2 mg/m², препоръчителна за пациентите от японски произход [1,2 mg/m² на всеки 3 седмици (q3wk 24-h)]. Общо 76 пациенти от японски произход са включени в изпитването, от които 73 пациенти са включени в окончателната анализирана група. Първичната крайна точка на изпитването е PFS, която показва статистически значимо подобрение в полза на трабектедин в сравнение с BSC [HR=0q07; 95% CI: 0,03-0,16; p<0.0001], с медиана на PFS 5,6 месеца в групата на трабектедин [95% CI: 4,1-7,5] и 0,9 месеца в групата с BSC [95% CI: 0,7-1,0]. Вторичните крайни точки включват обективен отговор, анализирана чрез използване на RECIST и критерия Choi. При използване на критерия RECIST, ORR сред пациентите, лекувани с трабектедин е 3 (8,1%; 95% CI: 1,7-21,9%) и 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) сред пациентите, лекувани с най-добра поддържаща грижа, докато СВР е 24 (64,9%, 95% CI: 47,5-79,9%) спрямо 0 (0%, 95% ДИ: 0,0-9,7%) съответно. При използване на критерия Choi, ORR сред пациентите, лекувани с трабектедин е 4 (10,8%; 95% CI: 3,0-25,4%) и 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) сред пациентите, лекувани с най-добра поддържаща грижа, докато СВР е 7 (18,9%, 95% CI: 8,0-35,2%) спрямо 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) съответно.

Ефикасността на комбинацията Yondelis/PLD при рецидивирал рак на яйчника е основана на ET743-OVA-301, рандомизирано Фаза 3 проучване при 672 пациенти, които са получили или трабектедин (1,1 mg/m²) и PLD (30 mg/m²) на всеки 3 седмици или PLD (50 mg/m²) на всеки 4 седмици. Първичният анализ на преживяемост без прогресия (PFS) е направен при 645 пациенти с измеримо заболяване и оценени чрез независим рентгенологичен преглед. Лечението в рамото с комбинация е довело до 21% редукция на риска за прогресия на заболяването, в сравнение само с PLD (HR=0,79, CI: 0,65-0,96, p = 0,0190). Вторичните анализи на преживяемост без прогресия (PFS) и степен на повлияване също са в полза на рамото с

комбинация. Резултатите от главните анализи на ефикасността са обобщени в следващата таблица:

Анализи на ефикасността при ET743-OVA-301

	Yondelis+PLD	PLD	Коефициент на риск/съотношение на шансовете	p-стойност
Преживяемост без прогресия				
Независим рентгенологичен преглед, измеримо заболяване*	n=328	n=317		
Медиана на PFS (95% CI) (месеци)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Процент на PFS за 12 месеца (95% CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Независим онкологичен преглед, всички рандомизирани	n=336	n=335		
Медиана на PFS (95% CI) (месеци)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Обща преживяемост (Краен анализ - n=522 събития)				
Всички рандомизирани	n=337	n=335		
Медиана на OS (95% CI) (месеци)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Обща преживяемост при популация на пациенти, чувствителни на платина (Краен анализ n=316 събития)				
	n=218	n=212		
Медиана на OS (95% CI) (месеци)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Обща степен на повлияване (ОСП)				
Независим рентгенологичен преглед, всички рандомизирани	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

* Първичен анализ на ефикасността

^a Log rank тест

^b Тест на Фишер

Въз основа на независим онкологичен преглед, пациентите в интервал без платина (PFI) < 6 месеца (35% с Yondelis+PLD и 37% в рамото с PLD) имат подобна PFS в двете рамена, като двете показват медиана на PFS 3,7 месеца (HR=0,89, CI: 0,67-1,20). При пациентите с PFI ≥ 6 месеца (65% с Yondelis+PLD и 63% в рамото с PLD), медианата на PFS е 9,7 месеца в рамото с Yondelis+PLD в сравнение с 7,2 месеца в рамото с PLD монотерапия (HR=0,66, CI: 0,52-0,85).

В крайния анализ ефектът на комбинацията Yondelis+PLD спрямо самостоятелно прилаган PLD върху общата преживяемост е по-изразен при пациентите с PFI ≥ 6 месеца (популация, чувствителна на платина: 27,0 спрямо 24,1 месеца, HR=0,83, CI: 0,6-1,04), отколкото при тези с PFI < 6 месеца (популация, резистентна на платина: 14,2 спрямо 12,4 месеца, HR=0,92, CI: 0,70-1,21).

Ползата по отношение на OS от Yondelis плюс PLD не се дължи на ефекта на последващите терапии, които са добре балансирани между двете лечебни рамена.

При мултивариантните анализи, включително PFI, лечебният ефект върху общата преживяемост е статистически значим в полза на комбинацията Yondelis+PLD в сравнение със самостоятелно прилаган PLD (всички рандомизирани, $p=0,0285$; популация, чувствителна на платина, $p=0,0319$).

Не са установени статистически значими разлики между лечебните рамена в общите измерители на качеството на живот.

Комбинацията Yondelis + PLD също е оценена при рецидивирал рак на яйчника в проучване ET743-OVC-3006, проучване фаза 3, в което жени с рак на яйчника след неуспех на втора схема, съдържаща платина, са рандомизирани да приемат Yondelis (1,1 mg/m²) и PLD (30 mg/m²) на всеки 3 седмици или PLD (50 mg/m²) на всеки 4 седмици. Изисква се участниците в проучването да са чувствителни към платина (PFI > 6 месеца) или нечувствителни към платина (ника след неуспех на втора схема, съдържаща платина, са лечебни рамена). В сравнение с 7,2 месеца в рамото с PLD монотерапия (PFI), което означава, че тези пациенти може да са или чувствителни към платина (PFI > 6 месеца), или резистентни към платина (PFI < 6 месеца) след втората си схема, съдържаща платина. Чрез post hoc анализ е определено, че 42% от включените участници са резистентни към платина (PFI < 6 месеца) след последната си схема, съдържаща платина.

Първичната крайна точка на проучване ET743-OVC-3006 е OS, а вторичните крайни точки включват PFS и ORR. Размерът на проучването предвиден да включва приблизително 670 пациенти, за да се наблюдават 514 смъртни случая, за да се установи HR 0,78 за OS с 80% мощност, като се има предвид двустранно ниво на значимост 0,05, разпределено в два планирани анализа на OS, към момента на междинния (60% или 308/514 смъртни случая) и крайния анализ (514 смъртни случая). По искане на Независимата комисия за наблюдение на данните (IDMC) са извършени два ранни непланирани анализа относно липса на полза от проучването. След втория анализ относно липса на полза от проучването, извършен при 45% от планираните събития (232/514 смъртни случая), IDMC е препоръчала да се прекрати проучването поради (1) липса на полза от проучването, установена при първичния анализ на OS и (2) прекомерен риск, основан на дисбаланс на нежеланите събития, който не е в полза на Yondelis + PLD. При ранното прекратяване на проучването 9% (52/572 лекувани) от участниците са прекратили лечението, при 45% (260/576 рандомизирани) проследяването е спряно и 54% (310/576 рандомизирани) са цензурирани от оценката на OS, като се изключват надеждните изчислени стойности на крайните точки PFS и OS.

Няма данни, които да сравняват Yondelis+PLD със схема на базата на платина при пациенти, чувствителни към платина.

Педиатрична популация

Във изпитване SAR-2005 от фаза I-II са били включени общо 50 педиатрични пациенти с рабдомиосарком, сарком на Юинг или сарком на меките тъкани, който не е рабдомиосарком. Осем пациенти са били лекувани с доза от 1,3 mg/m² и 42 - с доза от 1,5 mg/m². Трабектедин е бил прилаган като 24-часова интравенозна инфузия на всеки 21 дни. Четиридесет пациенти са били напълно оценени за отговор. Наблюдаван е един частичен отговор (ЧО), потвърден централно: обща степен на повлияване (ОСП): 2,5% доверителен интервал (CI) 95% (0,1% - 13,2%). Частичният отговор е съответствал на пациент с алвеоларен рабдомиосарком. Продължителността на отговора е била 6,5 месеца. Няма наблюдавани отговори за сарком на Юинг и сарком на меките тъкани, който не е рабдомиосарком, [СП: 0% CI 95% (0% - 30,9%)]. Трима пациенти са постигнали стабилно състояние на заболяването (един с рабдомиосарком след 15 цикъла, един с вретеновидноклетъчен сарком след 2 цикъла и един със сарком на Юинг след 4 цикъла).

Нежеланите реакции са включвали обратимо повишаване на чернодробните ензими и хематологични събития; а освен това са докладвани и висока температура, инфекция, дехидратация и тромбоза/емболия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Системната експозиция след интравенозно приложение като инфузия с постоянна скорост е пропорционална на дозата при дози до и включително $1,8 \text{ mg/m}^2$. Фармакокинетичният профил на трабектедин съответства на многокомпартиментен модел на разпределение.

След интравенозно приложение, трабектедин показва висок привиден обем на разпределение съответстващ на екстензивно свързване с тъканните и плазмените протеини (94 до 98% от трабектедин в плазмата е свързан с протеин). Обемът на разпределение на трабектедин в стационарно състояние при хора надвишава $5\,000 \text{ l}$.

Биотрансформация

Цитохром P450 3A4 е главният цитохром P450 изоензим, отговорен за оксидативния метаболизъм на трабектедин при клинично релевантни концентрации. Други P450 ензими могат да допринасят за метаболизма. Трабектедин не индуцира, нито инхибира главните цитохром P450 ензими.

Елиминиране

Елиминирането на непроменен трабектедин през бъбреците при хора е ниско (под 1%). Терминалният полуживот е дълъг (стойност на терминалната елиминационна фаза на популацията: 180 часа). След прилагане на доза изотопно белязан трабектедин на раково болни пациенти, средното (SD) възстановяване на общата радиоактивност във фецеса е 58% (17%), а средното (SD) възстановяване в урината е 5,8% (1,73%). Въз основа на оценка на популацията за плазмен клирънс на трабектедин ($30,9 \text{ l/h}$) и съотношение кръв/плазма (0,89), клирънсът на трабектедин в цяла кръв е приблизително 35 l/h . Тази стойност е приблизително половината от скоростта на хепаталния кръвен поток при хора. Така, съотношението на екстракция на трабектедин може да се счита за умерено. Вариабилността между пациентите в популацията, оценена въз основа на плазменния клирънс на трабектедин е 49 % и вариабилността при отделния пациент е 28%.

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че при приложение в комбинация с PLD, плазменният клирънс на трабектедин намалява с 31%. Плазмената фармакокинетика на PLD не се повлиява от едновременното приложение на трабектедин.

Специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че плазменният клирънс на трабектедин не се влияе от възраст (граница 19-83 години), пол, общо телесно тегло (интервал: 36 до 148 kg) или телесна повърхност (интервал: $0,9$ to $2,8 \text{ m}^2$).

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че плазмените концентрации на трабектедин, наблюдавани в японската популация при дозово ниво $1,2 \text{ mg/m}^2$, са еквивалентни на тези, получени в западната популация без японци при $1,5 \text{ mg/m}^2$.

Бъбречно увреждане

Няма релевантно влияние на бъбречната функция, измерена чрез креатининов клирънс, върху фармакокинетиката на трабектедин в границите на стойностите ($\geq 30,3 \text{ ml/min}$) при пациентите, включени в клинични проучвания. Няма данни при пациенти с креатининов клирънс под

30,3 ml/min. Ниското възстановяване (< 9% при всички проучени пациенти) на общата радиоактивност в урината след еднократна доза ^{14}C -белязан трабектедин показва, че бъбречното увреждане има слабо влияние върху елиминирането на трабектедин или неговите метаболити.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на трабектедин е оценен при 15 пациенти с рак при дози, вариращи от 0,58 до 1,3 mg/m², прилагани под формата на 3-часова инфузия. Средно геометричната доза на нормализирана експозиция на трабектедин (AUC) се увеличи с 97% (90 % ДИ: 20%, 222%) при 6 пациенти с умерено чернодробно увреждане (повишени нива на серумен билирубин от 1,5 до 3 x ULN и увеличение на аминотрансферазите (AST или ALT) < 8 x ULN) след прилагане на единична доза трабектедин 0,58 mg/m² (n=3) или 0,9 mg/m² (n=3) в сравнение с 9 пациенти с нормална чернодробна функция след прилагане на единична доза трабектедин 1,3 mg/m² (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни сочат, че трабектедин има ограничен ефект върху кардиоваскуларната, респираторната и централната нервна система при експозиции под терапевтичния клиничен диапазон, по отношение на AUC.

Ефектите на трабектедин върху кардиоваскуларната и респираторна функция са изследвани *in vivo* (анестезирани маймуни *cynomolgus*). Схема с 1-часова инфузия е избран за постигане на максимални плазмени нива (C_{\max} стойности) в границите на тези, наблюдавани в клиниката. Достигнатите плазмени нива на трабектедин са с $10,6 \pm 5,4$ (C_{\max}), по-високи от тези, достигнати при пациенти след инфузия на 1 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ за 24 часа (C_{\max} от $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) и подобни на тези, достигнати след прилагане на същата доза в 3-часова инфузия (C_{\max} от $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Миелосупресия и хепатотоксичност са идентифицирани като първични прояви на токсичност за трабектедин. Наблюдаваните находки включват хематопоетична токсичност (тежка левкопения, анемия, лимфоидна и костномозъчна деплация), както и повишения на чернодробните функционални показатели, хепатоцелуларна дегенерация, интестинална епителиална некроза и тежки локални реакции на мястото на инжектиране. Ренални токсикологични промени са открити при мултициклични проучвания за токсичност, проведени при маймуни. Тези находки са вторични на тежка локална реакция на мястото на приложение и поради това не е сигурно, че се дължат на трабектедин. Независимо от това, трябва да се обърне повишено внимание при интерпретиране на тези ренални находки и свързана с лечението токсичност не може да бъде изключена.

Трабектедин е генотоксичен, както *in vitro*, така и *in vivo*. Няма извършени дългосрочни проучвания за канцерогенност.

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета с трабектедин, но ограничени хистопатологични изменения са наблюдавани в гонадите при проучвания за токсичност при многократно приложение. Поради естеството на съединението (цитотоксично и мутагенно), има вероятност да засегне репродуктивната способност.

В проучване при бременни плъхове, на които е приложена еднократна i.v. доза 0,061 mg/kg ^{14}C -трабектедин, се наблюдава преминаване през плацентата и фетална експозиция на трабектедин. Максималната радиоактивна концентрация във феталните тъкани е сходна с тази в майчината плазма или кръв.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза

Калиев дихидрогенфосфат

Фосфорна киселина (за корекция на рН)

Калиев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Yondelis не трябва да се смесва или разрежда с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

60 месеца.

След реконституиране

Демонстрирана е химична и физична стабилност след разтваряне за 30 часа до 25 °С.

От микробиологична гледна точка реконституираният разтвор трябва да бъде разреден и употребен незабавно. Ако не бъде разреден и употребен незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба на реконституирания продукт са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2 до 8 °С, освен ако реконституирането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност след разреждане за 30 часа до 25 °С.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °С - 8 °С).

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Yondelis 0,25 mg

Флакони от безцветно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, покрита с отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащи 0,25 mg трабектедин.

Всяка картонена кутия съдържа един флакон.

Yondelis 1 mg

Флакони от безцветно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, покрита с отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащи 1 mg трабектедин.

Всяка картонена кутия съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подготовка за интравенозна инфузия

Yondelis трябва да се реконституира и допълнително да се разрежда преди интравенозна инфузия. Трябва да се използва подходяща асептична техника за приготвяне на инфузионния разтвор (вж. Инструкции за реконституиране и за разреждане).

Когато се използва в комбинация с PLD, интравенозния път трябва да се промива добре с инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) след приложението на PLD и преди приложението на Yondelis. Употребата на всеки друг разредител освен инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) за промиване на този интравенозен път може да причини преципитация на PLD (вж. Кратка характеристика на продукта на PLD за специфични инструкции за работа).

Инструкции за реконституиране

Yondelis 0,25 mg

Всеки флакон, съдържащ 0,25 mg трабектедин, се реконституира с 5 ml вода за инжекции. Полученият разтвор има концентрация 0,05 mg/ml и е само за еднократна употреба.

Използва се спринцовка, за да се инжектират 5 ml стерилна вода за инжекции във флакона. Флаконът да се разклати до пълно разтваряне. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен или леко жълтеникав, практически без видими частици.

Този реконституиран разтвор съдържа 0,05 mg/ml трабектедин. Той се нуждае от допълнително разреждане и е само за еднократна употреба.

Yondelis 1 mg

Всеки флакон, съдържащ 1 mg трабектедин, се реконституира с 20 ml вода за инжекции. Полученият разтвор има концентрация 0,05 mg/ml и е само за еднократна употреба.

Използва се спринцовка, за да се инжектират 20 ml стерилна вода за инжекции във флакона. Флаконът трябва да се разклати до пълно разтваряне. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен или леко жълтеникав, практически без видими частици.

Този реконституиран разтвор съдържа 0,05 mg/ml трабектедин. Той се нуждае от допълнително разреждане и е само за еднократна употреба.

Инструкции за разреждане

Реконституираният разтвор трябва да се разрежда с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). Необходимият обем трябва да се изчисли, както следва:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{индивидуална доза (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = телесна повърхност

Ако приложението ще се извършва чрез централен венозен път, съответното количество реконституиран разтвор трябва да се изтегли от флакона и да се добави към инфузионен сак, съдържащ ≥ 50 ml разтворител (инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)), при което концентрацията на трабектедин в инфузионния разтвор е $\leq 0,030$ mg/ml.

Ако не е възможен централен венозен достъп и трябва да се използва периферен венозен път, реконституираният разтвор трябва да се добави към инфузионен сак, съдържащ $\geq 1\ 000$ ml разтворител (инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)).

Парентералните разтвори трябва да се огледат за видими частици преди прилагане. След като се приготви, инфузията трябва да се приложи незабавно.

Инструкции за работа и изхвърляне

Yondelis е цитотоксичен противораков лекарствен продукт и, както и при други потенциално токсични съединения, се изисква повишено внимание при работа. Трябва да се следват процедурите за правилна работа и изхвърляне на цитотоксични лекарствени продукти. Персоналът трябва да бъде обучен в правилните техники за реконституиране и разреждане на лекарствения продукт и трябва да носи защитно облекло, включващо маска, защитни очила и ръкавици по време на реконституиране и разреждане. Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.

При случаен контакт с кожата, очите или лигавици, мястото трябва незабавно да се изплакне с обилно количество вода.

Не са наблюдавани несъвместимости между Yondelis и бутилки от стъкло тип I, поливинилхлоридни (PVC) и полиетиленови (PE) сакове и тръбички, както и полиизопренови резервоари и титанови системи за васкуларен достъп за имплантиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 септември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 03 август 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия – 0,25 mg флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yondelis 0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трабектедин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 0,25 mg трабектедин.
1 ml от реконституирания разтвор съдържа 0,05 mg трабектедин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: захароза, калиев дихидрогенфосфат, фосфорна киселина и калиев хидроксид.
За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон 0,25 mg трабектедин

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след реконституиране и допълнително разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. За условията на съхранение след реконституирането и разреждането на лекарствения продукт вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/417/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакон – 0,25 mg флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Yondelis 0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трабектедин i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,25 mg трабектедин

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия – 1 mg флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yondelis 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трабектедин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 mg трабектедин.
1 ml от реконституирания разтвор съдържа 0,05 mg трабектедин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: захароза, калиев дихидрогенфосфат, фосфорна киселина и калиев хидроксид.
За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон 1 mg трабектедин

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след реконституиране и допълнително разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. За условията на съхранение след реконституирането и разреждането на лекарствения продукт вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/417/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакон – 1 mg флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Yondelis 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трабектедин i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 mg трабектедин

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Yondelis 0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор Yondelis 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор trabectedin (трабектедин)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Yondelis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Yondelis
3. Как да използвате Yondelis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yondelis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Yondelis и за какво се използва

Yondelis съдържа активното вещество трабектедин. Yondelis е противораково лекарство, който действа, като възпрепятства размножаването на туморните клетки.

Yondelis се използва за лечение на пациенти с напреднал сарком на меките тъкани, при които прилаганите преди това лекарства не са дали резултат или пациенти, при които тези лекарства не могат да бъдат прилагани. Саркомът на меките тъкани е злокачествено заболяване, което започва някъде в меките тъкани, като мускулите, мастната тъкан или другите тъкани (например хрущяли или кръвоносни съдове).

Yondelis в комбинация с пегилиран липозомен доксорубицин (PLD – друго противораково лекарство) се използва за лечение на пациенти с рак на яйчника, рецидивирал след най-малко 1 предишно лечение, които не са резистентни на противоракови лекарства, съдържащи съединения на платина.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Yondelis

Не приемайте Yondelis

- ако сте алергични към трабектедин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате тежки инфекции;
- ако кърмите;
- ако Ви предстои ваксинация срещу жълта треска.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Yondelis.

Yondelis или неговата комбинация с PLD не трябва да се използва, ако имате тежко чернодробно, бъбречно или сърдечно увреждане.

Кажете на Вашия лекар, ако знаете или подозирате, че имате някой от следните проблеми преди започване на лечение с Yondelis:

- чернодробни или бъбречни проблеми;
- сърдечни проблеми или анамнеза за сърдечни проблеми;
- левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) под долната граница на нормата;
- в миналото сте получавали лечение с висока доза антрациклин.

Трябва незабавно да потърсите медицинска помощ при поява на следните състояния:

- Ако развиете треска, тъй като Yondelis може да причини нежелани реакции, засягащи кръвта и черния дроб.
- Ако продължава да Ви се гади, повръщате или не сте в състояние да пиете течности и поради това отделяте по-малко урина, въпреки че са Ви дадени лекарства против повръщане.
- Ако изпитвате тежка мускулна болка или слабост, тъй като тя може да бъде признак на поражение на мускулите (рабдомиолиза, вижте точка 4).
- Ако забележите, че инфузията Yondelis изтича извън вената Ви по време на вливане. Това може да причини увреждане и смърт на тъканните клетки около мястото на инжектиране (тъканна некроза, вижте също точка 4) което може да наложи хирургична операция.
- Ако имате алергична реакция (свръхчувствителност). В този случай при Вас може да възникнат един или повече от следните симптоми: повишена температура, затруднено дишане, червенина или зачервяване на кожата, или обрив, гадене или повръщане (вижте точка 4).
- Ако забележите необясним частичен или генерализиран оток (едем) с възможно прималвяване, замаяност или жажда (ниско кръвно налягане). Това може да е признак за заболяване (синдром на нарушена капилярна пропускливост), което може да причини прекомерно натрупване на течност в тъканите, и изисква спешна медицинска оценка от Вашия лекар.

Деца и юноши

Yondelis не трябва да се използва при пациенти със саркоми в детска възраст, под 18 години.

Други лекарства и Yondelis

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да използвате Yondelis, ако Ви предстои ваксинация срещу жълта треска и не се препоръчва да използвате Yondelis, ако Ви предстои ваксинация с ваксина, съдържаща живи вирусни частици. Ефектът на лекарства, съдържащи фенитоин (при епилепсия), може да бъде намален, ако се прилагат заедно с Yondelis, поради което това не се препоръчва.

Ако използвате някое от следните лекарства по време на лечението си с Yondelis, е необходимо да бъдете внимателно наблюдавани, тъй като ефектите на Yondelis са:

- намалени (например лекарства, съдържащи рифампицин (при бактериални инфекции), фенобарбитал (при епилепсия) или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билково лекарство при депресия) или
- повишени (например лекарства, съдържащи кетоконазол или флуконазол (при гъбични инфекции), ритонавир (при инфекция с вируса на човешкия имунен дефицит [HIV]), кларитромицин (при бактериални инфекции), апрепитант (за предотвратяване на гадене и повръщане), циклоспорин (потиска защитната система на организма) или верапамил (при високо кръвно налягане и сърдечни заболявания).

Поради това, използването на тези лекарства заедно с Yondelis трябва да се избягва, ако е възможно.

Ако приемате Yondelis или комбинацията Yondelis+PLD заедно с лекарство, което може да причини увреждане на черния дроб или мускулите (рабдомиолиза), може да се нуждаете от внимателно наблюдение, тъй като е възможен повишен риск за увреждане на черния дроб или мускулите. Лекарства, съдържащи статини (за понижаване нивата на холестерола и предпазване от сърдечносъдови болести) са пример за лекарства, които могат да причинят мускулно увреждане.

Yondelis с алкохол

Консумацията на алкохол трябва да се избягва при лечение с Yondelis, тъй като това може да увреди черния дроб.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Yondelis не трябва да се използва по време на бременност. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефикасна контрацепция, докато приемат Yondelis и 3 месеца след края на лечението.

Ако настъпи бременност, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар и се препоръчва генетична консултация, тъй като Yondelis може да причини генетично увреждане.

Кърмене

Yondelis не трябва да се дава на пациентки, които кърмят. Поради това трябва да преустановите кърменето, преди да започнете лечението и не трябва да започвате отново да кърмите, преди Вашият лекар да потвърди, че това е безопасно.

Фертилитет

Ефикасна контрацепция трябва да бъде използвана при мъже във фертилна възраст, докато приемат Yondelis и 5 месеца след края на лечението.

Пациентите трябва да потърсят съвет относно запазване на яйцеклетки или сперма преди лечението, поради риск от необратимо безплодие, дължащо се на лечението с Yondelis.

Генетична консултация се препоръчва също и при пациенти, които биха искали да имат деца след лечението.

Шофиране и работа с машини

По време на лечението с Yondelis може да се чувствате уморени и да изпитвате слабост. Недейте да шофирате или да работите с инструменти или машини, ако изпитвате някои от тези ефекти.

Yondelis съдържа калий

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на флакон и поради това може да се счита, че практически не съдържа калий.

3. Как да използвате Yondelis

Yondelis се прилага под наблюдението на лекар, който има опит при прилагане на химиотерапия. Употребата му трябва да се ограничи до квалифицирани онколози или други медицински специалисти, специализирани в прилагането на цитотоксични лекарства.

Обичайната доза за лечение на сарком на меките тъкани е 1,5 mg/m² телесна площ. По време на лечебния период, лекарят ще Ви наблюдава внимателно и ще установи най-подходящата доза Yondelis, която да приемате. Препоръчителната доза за пациентите от японски произход е по-ниска от обичайната доза за всички други раси и е 1,2 mg/m² телесна площ.

Обичайната доза за лечение на рак на яйчника е 1,1 mg/m² телесна повърхност след приложение на 30 mg/m² телесна повърхност PLD.

Преди да Ви бъде приложен, Yondelis е приготвен и разреден за интравенозно приложение. Всеки път, когато Ви прилагат Yondelis за лечение на сарком на меките тъкани, ще са необходими около 24 часа, докато целият разтвор навлезе в кръвта. При лечение на рак на яйчника ще са необходими 3 часа.

За да се избегне дразнене на мястото на инжектиране се препоръчва Yondelis да се прилага чрез централна венозна линия.

Преди, както и при нужда по време на лечението с Yondelis, ще Ви бъде дадено лекарство, което да предпази черния дроб и да намали риска от нежелани реакции като гадене и повръщане.

Инфузията се прави на всеки 3 седмици, но понякога Вашият лекар може да препоръча отлагане на дозата, за да Ви се осигури получаването на най-подходящата доза Yondelis.

Продължителността на целия лечебен период ще зависи от Вашето повлияване и от това колко добре се чувствате. Вашият лекар ще Ви уведоми колко дълго ще продължи лечението. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство или неговата комбинация с PLD може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако не сте сигурни какво представляват нежеланите реакции, описани по-долу, трябва да помолите Вашия лекар да Ви ги обясни по-подробно.

Сериозни нежелани реакции, предизвикани от лечението с Yondelis:

Много чести: може да засегнат повече от 1 от 10 пациенти

- Може да имате повишени нива на жълтия пигмент билирубин в кръвта, което може възможно да причини жълтеница (пожълтяване на кожата, лигавиците и очите).
- Вашият лекар ще назначи редовни изследвания на кръвта за откриване на отклонения в показателите.

Чести: може да засегнат до 1 от 10 пациенти

- Може също да имате инфекции на кръвта (сепсис), ако имунната Ви система е много слаба. *Ако имате повишена температура, трябва незабавно да потърсите медицинска помощ.*
- Бихте могли също така да изпитвате болка в мускулите (миалгия). Може да имате и увреждане на нервите, което води до мускулна болка, слабост и изтръпване. Може да имате общо подуване или подуване на крайниците и мравучкане по кожата.
- Може да имате реакция на мястото на инжектиране. Инфузията Yondelis може да изтече извън вената Ви по време на вливане и да причини увреждане и смърт на тъканните клетки около мястото на инжектиране (тъканна некроза, вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”), което може да наложи хирургична операция.
- Може да имате алергична реакция. В този случай при Вас може да се появят повишена температура, затруднено дишане, червенина или зачервяване на кожата или обрив, гадене или повръщане.
- Когато Yondelis се използва в комбинация с PLD, може да имате синкоп, наречен също припадък. Освен това може да имате усещане, че сърцето Ви бие твърде силно или твърде бързо в гърдите (палпитации), да имате слабост на камерите – главните изпомпващи камери на сърцето (дисфункция на лявата камера), или внезапно запушване на белодробна артерия (белодробна емболия).

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- Може да усетите силни мускулни болки и болка, скованост и слабост в мускулите. При Вас може да се появи и потъмняване на цвета на урината. Всички описани симптоми може да са признак на увреждане на мускулите (рабдомиолиза).
- В някои случаи Вашият лекар може да назначи изследвания на кръвта, за да предотврати развитието на мускулно поражение (рабдомиолиза). При много тежки случаи това може да доведе до бъбречна недостатъчност. *Ако изпитвате силна мускулна болка или слабост, трябва незабавно да потърсите медицинска помощ.*
- При Вас може да възникнат затруднено дишане, неправилен сърдечен ритъм, намалено отделяне на урина, рязка промяна в психичното състояние, зони с различна оцветка на кожата, силно понижено кръвно налягане, свързано с отклонения в резултатите от лабораторни изследвания (понижение на броя на тромбоцитите). Ако получите някой от изброените по-горе симптоми или признаци, **потърсете незабавно медицинска помощ.**
- При Вас може да се появи необичайно събиране на течност в белите дробове, което води до оток (белодробен едем).

- Може да забележите необясним частичен или генерализиран оток (едем) с възможно прималвяване, замаяност или жажда (ниско кръвно налягане). Това може да е признак за заболяване (синдром на нарушена капилярна пропускливост), което може да причини прекомерно натрупване на течност в тъканите. Ако получите тези симптоми или признаци, **потърсете незабавно медицинска помощ.**
- Може да забележите, че има изтичане извън вената на инфузията Yondelis (екстравазация), докато се извършва вливането. След това ще забележите известна червенина, подуване, сърбеж и дискомфорт на мястото на инжектиране. Ако получите някой от тези симптоми или признаци, **уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра.**

Това би могло да доведе до увреждане или загиване на клетки на тъканта около мястото на инжектиране (тъканна некроза), което може да наложи хирургична намеса.

Някои от симптомите или признаците на екстравазация може да не са видими няколко часа след настъпването им. Може да има образуване на мехури, обелване или потъмняване на кожата над мястото. Възможно е пълната тежест на тъканното увреждане да стане видима след няколко дни. Ако получите някой от описаните симптоми или признаци, **потърсете незабавно медицинска помощ.**

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- При Вас може да се появи пожълтяване на кожата и очните ябълки (жълтеница), болка в горната дясна част на корема, гадене, повръщане, общо неразположение, затруднена концентрация, дезориентация или обърканост, сънливост. Тези признаци може да показват неспособност на черния дроб да изпълнява нормалните си функции. Ако получите някой от описаните симптоми или признаци, **потърсете незабавно медицинска помощ.**

Други по-малко сериозни нежелани лекарствени реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 от 10 пациенти

- Може:
 - да се чувствате уморени
 - да имате затруднено дишане и кашлица
 - да изпитвате болка в гърба
 - да чувствате, че в тялото Ви има прекомерно количество течност (оток)
 - да получавате лесно синини
 - да ви тече кръв от носа
 - да сте по-склонни към инфекции. Инфекцията може да причини и повишаване на температурата(треска).

Ако развиете някои от тези симптоми, трябва незабавно да потърсите медицинска помощ.

- При Вас може да се проявят някои храносмилателни симптоми, като загуба на апетит, гадене или повръщане, болка в корема, диария или запек. *Ако продължава да Ви се гади, повръщате или не сте в състояние да пиете течности и поради това отделяте по-малко урина, въпреки че приемате лекарства против повръщане, трябва незабавно да потърсите медицинска помощ.*
- Може да имате главоболие.

- Може да имате възпаление на лигавицата, като зачервяване и оток в устата, което води до възпаление на устата с болезнени язви и афти (стоматит), или като проява на възпаление на стомашно-чревния тракт, когато Yondelis се използва заедно с PLD.
- Пациентките, получаващи Yondelis плюс PLD за рак на яйчника, може да имат също и синдрома ръка-крак. Той може да се прояви със зачервена кожа на дланите, пръстите и ходилата на краката, които по-късно може да се подуят и да станат лилави. Засегнатите участъци от кожата може или да изсъхнат и да се излющят, или да станат на мехури с образуване на язви.

Чести: може да засегнат до 1 от 10 пациенти

- Може да имате обезводняване на организма, загуба на тегло, дискомфорт след хранене и промяна на вкуса.
- Може да имате косопад (алопеция).
- Може също така да получите замаяност, ниско кръвно налягане и зачервяване на лицето или кожен обрив.
- При пациентки, получаващи Yondelis заедно с PLD за рак на яйчника, може да се появи повишена кожна пигментация.
- Може да изпитвате болка с ставите.
- Може да имате проблеми със съня.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва , уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Yondelis

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Информация за стабилността в периода на използване на приготвения и разрежения разтвор е включена в раздела за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици след приготвяне или разреждане на лекарството.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yondelis

- Активно вещество: трабектедин.
Yondelis 0,25 mg: Всеки флакон с прах съдържа 0,25 mg трабектедин.
Yondelis 1 mg: Всеки флакон с прах съдържа 1 mg трабектедин.
- Други съставки: захароза, калиев дихидрогенфосфат, фосфорна киселина (за корекция на рН) и калиев хидроксид (за корекция на рН).

Как изглежда Yondelis и какво съдържа опаковката

Yondelis е прах за концентрат за инфузионен разтвор. Прахът е с бял до почти бял цвят и се предлага в стъклени флакони.

Всяка картонена кутия съдържа 1 флакон от 0,25 mg или 1 mg трабектедин.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Tel: +34 91 846 60 00

Fax: +34 91 846 60 01

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за употреба – приготвяне, работа и изхвърляне

Трябва да се следват съответните процедури за правилна работа и изхвърляне на цитотоксични лекарства. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.

Трябва да сте обучени в правилните техники за реконституиране и разреждане на Yondelis или неговата комбинация с PLD и трябва да носите защитно облекло, включващо маска, защитни очила и ръкавици по време на реконституиране и разреждане. При случаен контакт с кожата, очите или лигавици, мястото трябва незабавно да се изплакне с обилно количество вода. Не трябва да работите с това лекарство, ако сте бременна.

Подготовка за интравенозна инфузия

Yondelis трябва да се реконституира и допълнително да се разрежда преди инфузия. (вижте също точка 3). *Трябва да се използват подходящи асептични техники.*

Yondelis не трябва да се прилага смесен в една инфузия с други лекарства, освен с разредителя. Не са наблюдавани несъвместимости между Yondelis и стъклени бутилки тип I, поливинилхлоридни (PVC) и полиетиленови (PE) сакове и тръбички, както и полиизопренови резервоари и титанови системи за васкуларен достъп за имплантиране.

Когато се използва в комбинация, интравенозният път трябва да се промива добре с инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) след приложението на PLD и преди приложението на Yondelis. Употребата на всеки друг разредител освен инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) може да причини преципитация на PLD. (Вижте Кратка характеристика на продукта на PLD за специфични инструкции за работа.)

Инструкции за реконституиране

Yondelis 0,25 mg: Инжектирайте 5 ml стерилна вода за инжекции във флакона.

Yondelis 1 mg: Инжектирайте 20 ml стерилна вода за инжекции във флакона.

Използва се спринцовка, за да се инжектира необходимото количество стерилна вода за инжекции във флакона. Разклатете флакона до пълно разтваряне. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен или леко жълтеникав, без видими частици.

Този реконституиран разтвор съдържа 0,05 mg/ml трабектедин. Той се нуждае от допълнително разреждане и е само за еднократна употреба.

Инструкции за разреждане

Разредете реконституирания разтвор с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). Необходимият обем трябва да се изчисли, както следва:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{индивидуална доза (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = телесна повърхност

Изтеглете съответното количество реконституиран разтвор от флакона. Ако интравенозното приложение ще се извърши чрез централен венозен път, добавете реконституирания разтвор към инфузионен сак, съдържащ ≥ 50 ml разтворител (инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)), при което концентрацията на трабектедин в инфузионния разтвор е $\leq 0,030$ mg/ml.

Ако не е възможен централен венозен достъп и трябва да се използва периферен венозен път, добавете реконституирания разтвор към инфузионен сак, съдържащ $\geq 1\ 000$ ml разтворител (инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)).

Огледайте внимателно парентералния разтвор за видими частици преди интравенозно приложение. След като се приготви, инфузията трябва да се приложи незабавно.

Стабилност на разтворите в период на използване

Реконституиран разтвор

Доказано е, че след реконституиране продуктът е химически и физически стабилен за 30 часа до 25 °С.

От микробиологична гледна точка, реконституираният разтвор трябва да бъде разреден и употребен незабавно. Ако не бъде разреден и употребен незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба на реконституирания разтвор са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8 °С, освен ако реконституирането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Разреден разтвор

Доказано е, че след разреждане продуктът е химически и физически стабилен за 30 часа до 25 °С.