

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Yondelis 0,25 mg prášok na infúzny koncentrát.

Yondelis 1 mg prášok na infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Yondelis 0,25 mg

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 0,25 mg trabektedínu.

Jeden ml pripraveného roztoku obsahuje 0,05 mg trabektedínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 2 mg draslíka a 0,1 g sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Yondelis 1 mg

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 1 mg trabektedínu.

Jeden ml pripraveného roztoku obsahuje 0,05 mg trabektedínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 8 mg draslíka a 0,4 g sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Biely až belavý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Yondelis je indikovaný pre liečbu dospelých pacientov s pokročilým sarkómom mäkkého tkaniva (STS) po neúspešnej liečbe antracyklínmi a ifosfamidom, alebo pacientov, ktorí nie sú spôsobilí pre príjem týchto látok. Údaje o účinnosti sú založené prevažne na pacientoch s liposarkómom a leiomyosarkómom.

Yondelis podávaný v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (pegylated liposomal doxorubicin, PLD) je indikovaný pre liečbu pacientov s relapsom ovariálneho karcinómu citlivého na platínu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Yondelis sa musí podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie. Jeho použitie musí byť obmedzené na kvalifikovaných onkológov alebo ďalších odborných lekárov so špecializáciou na podávanie cytotoxických látok.

Dávkovanie

Na liečbu sarkómu mäkkého tkaniva sa odporúča dávka 1,5 mg/m² povrchovej plochy tela, ktorá sa podáva vnútrožilovou infúziou počas 24 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami.

Na liečbu ovariálneho karcinómu sa Yondelis podáva každé tri týždne formou 3-hodinovej infúzie v dávke 1,1 mg/m², ihneď po PLD 30 mg/m². Aby sa minimalizovalo riziko reakcií na PLD infúziu, úvodná dávka sa podáva rýchlosťou nie viac ako 1 mg/min. Ak sa nepozoruje reakcia na infúziu, môže sa podať ďalšia PLD infúzia v 1-hodinovej perióde (presné usmernenie o podávaní nájdete aj v Súhrne charakteristických informácií [SmPC] pre PLD).

Všetci pacienti musia dostať kortikosteroidy, napr. 20 mg dexametazónu vnútrožilovo 30 minút pred PLD (pri kombinovanej liečbe) alebo Yondelisom (pri monoterapii); nielen ako antiemetickú profylaxiu, ale tiež preto, že sa zdá, že má ochranné účinky na pečeň. Podľa potreby sa dajú podávať ďalšie antiemetiká.

Pre povolenie liečby Yondelisom musia byť splnené nasledujúce kritériá:

- Absolútny počet neutrofilov (ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Počet krvných doštičiek $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubín \leq horný limit normálu (ULN)
- Alkalickej fosfatázy $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (zvažujte 5-nukleotidázu hepatických izoenzymov alebo gamaglutamyltranspeptidázu (GGT), ak by zvýšenie mohlo mať kostný pôvod)
- Albumín $\geq 25 \text{ g/l}$
- Alanínová aminotransferáza (ALT) a aspartatová aminotransferáza (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Klírens kreatinínu $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapia), sérový kreatinín $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) alebo klírens kreatinínu $\geq 60 \text{ ml/min}$ (kombinovaná liečba)
- Kreatínfosfokináza (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Hemoglobín $\geq 9 \text{ g/dl}$

Rovnaké kritériá, ako sú vyššie uvedené, musia byť splnené pred opakovanou liečbou. Inak musí byť liečba odložená až o 3 týždne, než budú tieto kritériá splnené.

Dodatočné sledovanie hematologických parametrov bilirubínu, alkalickej fosfatázy, aminotransferáz a CPK musia prebiehať každý týždeň počas prvých dvoch cyklov terapie a najmenej raz medzi liečbami v následných cykloch.

Rovnaká dávka musí byť podávaná vo všetkých cykloch pod podmienkou, že nie sú zistené žiadne toxicity stupňa 3-4 a že pacient spĺňa kritériá na opakovanú liečbu.

Úpravy dávkovania počas liečby

Pred opakovanou liečbou musí pacient spĺňať vyššie definované základné kritériá. Ak sa vyskytne počas ktorejkoľvek doby medzi cyklami niektorý z nasledujúcich javov, musí byť dávka v nasledujúcich cykloch znížená o jeden stupeň, podľa nižšie uvedenej tabuľky 1:

- Neutropénia < 500/mm³ trvajúca dlhšie ako 5 dní alebo spojená s horúčkou či infekciou
- Trombocytopenia < 25 000/mm³
- Zvýšenie bilirubínu > ULN a/alebo alkalickéj fosfatázy > 2,5 x ULN
- Zvýšenie aminotransferáz (AST alebo ALT) > 2,5 x ULN (pri monoterapii) alebo > 5 x ULN (pri kombinovanej liečbe), ktoré sa nevrátilo do pôvodného stavu do 21. dňa
- Akékoľvek iné nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo 4 (ako je nauzea, vracanie, únava)

Ak je dávka znížená kvôli toxicite, neodporúča sa zvýšenie dávky v následných cykloch. Pokiaľ sa ktorákoľvek z týchto toxicít znovu objaví v následných cykloch u pacienta, u ktorého sa prejavuje klinický prínos, môže byť dávka ďalej znížená (pozri nižšie). Faktory stimulujúce kolóny možno podať pre hematologickú toxicitu podľa miestnych štandardných postupov.

Tabuľka 1 Tabuľka úpravy dávky pre Yondelis (ako samostatná látka pre sarkóm mäkkého tkaniva [STS] alebo v kombinovanej liečbe ovariálneho karcinómu) a PLD

	Sarkóm mäkkého tkaniva	Ovariálny karcinóm	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Úvodná dávka	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Prvé zníženie	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Druhé zníženie	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Detailné informácie o úprave dávky PLD nájdete v SmPC pre PLD.

V prípade, keď sú nevyhnutné ďalšie zníženia dávky, malo by sa zväžiť prerušenie liečby.

Trvanie liečby

Pri klinických skúškach neexistovali žiadne vopred definované limity počtu podávaných cyklov. Liečba pokračovala, dokiaľ bol pozorovaný klinický prospech. Yondelis bol podávaný v 6 alebo viacerých cykloch u 29,5 % pacientov liečených monoterapiou a u 52 % pacientov liečeným kombinovanou dávkou a podľa navrhnutého časového plánu. Monoterapia bola použitá u 38 cyklov a kombinované režimy boli použité u 21 cyklov. U pacientov liečených viacnásobnými cyklami sa nepozorovali žiadne kumulatívne toxicity.

Pediatrická populácia

Yondelis sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov s pediatrickými sarkómami z dôvodu účinnosti (pozri výsledky štúdie sarkómov u detí v časti 5.1).

Staršie osoby

Žiadne konkrétne štúdie u starších osôb neboli urobené. Celkovo 20 % z 1 164 pacientov v integrovanej analýze bezpečnosti z klinických štúdií s monoterapiou bolo starších ako 65 rokov. Z 333 pacientov s ovariálnym karcinómom, ktorí dostali trabektedín v kombinácii s PLD, 24 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších a 6 % bolo starších ako 75 rokov. U tejto populácie pacientov sa nenesledovali žiadne relevantné rozdiely v bezpečnostnom profile. Zdá sa, že klírens plazmy a objem distribúcie trabektedínu nie je ovplyvnený vekom. Preto sa bežne neodporúčajú úpravy dávkovania výhradne na základe vekových kritérií.

Poruchy funkcie pečene

Odporúča sa mimoriadna opatrnosť a u pacientov s poruchou funkcie pečene môžu byť nevyhnutné úpravy dávkovania, keďže sa zvyšuje systemická expozícia trabektedínu a môže sa zvyšovať riziko hepatotoxicity. Pacienti so zvýšenou sérovou hladinou bilirubínu na začiatku nesmú byť liečení Yondelisom. Počas liečby Yondelisom treba monitorovať funkciu pečene pomocou testov, pretože môžu byť indikované úpravy dávkovania (pozri tabuľku 1 a časť 4.4).

Poruchy funkcie obličiek

Štúdie zahrňujúce pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min pre monoterapiu a < 60 ml/min pre kombinovaný režim) neboli urobené, a preto sa Yondelis nesmie u tejto populácie pacientov používať (pozri časť 4.4). Pri zvážení farmakokinetických charakteristík trabektedínu (pozri časť 5.2) nie sú oprávnené žiadne úpravy dávkovania u pacientov s mierne alebo stredne poškodenou funkciou obličiek.

Spôsob podávania

Dôrazne sa odporúča intravenózne podávanie centrálnym venóznym katétrom (pozri časti 4.4 a 6.6).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na trabektedín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Súbežná vážna alebo nekontrolovaná infekcia
- Dojčenie (pozri časť 4.6)
- Kombinácia s vakínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.4)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

Pacienti musia splňať špecifické kritériá parametrov funkcie pečene na začatie liečby Yondelisom. Keďže sa kvôli poruche funkcie pečene systémová expozícia trabektedínu v priemere asi zdvojnásobí (pozri časť 5.2), a preto sa môže zvýšiť riziko toxicít, musia byť pacienti s klinicky relevantnými chorobami pečene, ako je aktívna chronická hepatitída, starostlivo sledovaní a dávka musí byť v prípade potreby upravená. Pacienti so zvýšenou sérovou hladinou bilirubínu nesmú byť trabektedínom liečení (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Pred liečbou a počas nej je potrebné sledovať klírens kreatinínu. Yondelis monoterapiu sa nesmie používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a kombinovaný režim sa nesmie používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min (pozri časť 4.2).

Neutropénia a trombocytopenia

Veľmi často boli hlásené neutropénia a trombocytopenia stupňa 3 alebo 4 spojená s liečbou Yondelisom. Kompletné počítanie krviniek, vrátane diferenciálneho počítania a počítania krvných doštičiek, musí byť urobené na začiatku, každý týždeň u prvých dvoch cyklov a potom medzi

cyklami (pozri časť 4.2). Pacienti, u ktorých sa prejaví horúčka, musia okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Ak k tomu dôjde, musí sa ihneď začať aktívna podporná terapia.

Yondelis sa nemá podávať pacientom so základnou hladinou počtu neutrofilov menej ako 1 500 buniek/mm³ a počtom krvných doštičiek menej ako 100 000 buniek/mm³. Ak sa objaví závažná neutropénia (ANC < 500 buniek/mm³) trvajúca dlhšie ako 5 dní alebo ak je spojená s horúčkou alebo infekciou, odporúča sa zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Nauzea a vracanie

Antiemetická profylaxia s kortikosteroidmi ako je dexametazón sa musí podávať všetkým pacientom (pozri časť 4.2).

Rabdomyolýza a výrazné zvýšenia CPK (> 5 x ULN)

Trabektedín sa nesmie používať u pacientov s CPK > 2,5 x ULN (pozri časť 4.2). Rabdomyolýza bola hlásená zriedkakedy, zvyčajne v spojení s myelotoxicitou, výraznými abnormálnosťami pri testoch funkcie pečene a/alebo zlyhaním obličiek alebo multiorgánovým zlyhaním. Preto je potrebné CPK starostlivo sledovať tam, kde sa u pacienta môžu prejavovať niektoré z týchto toxicít alebo slabosť či bolesť svalov. Ak sa vyskytne rabdomyolýza, musia sa okamžite zaviesť podporné opatrenia, ako je parenterálna hydratácia, alkalizácia moču a dialýza tak, ako je to uvedené. Liečbu Yondelisom treba prerušiť, dokiaľ sa pacient plne nezotaví.

Treba dbať na opatrnosť, ak sú súčasne s trabektedínom podávané lieky spájajúce sa s rabdomyolýzou (napr. statíny), pretože sa tým môže zvýšiť riziko rabdomyolýzy.

Test funkcie pečene mimo normy (LFT)

U väčšiny pacientov bolo hlásené reverzibilné akútne zvýšenie aspartátvej aminotransferázy (AST) a alanínovej aminotransferázy (ALT). Yondelis sa nesmie používať u pacientov so zvýšeným bilirubínom. Pacienti so zvýšeným AST, ALT a alkalickou fosfatázou medzi cyklami si môžu vynútiť úpravy dávky (pozri časť 4.2).

Reakcie v mieste podania

Dôrazne sa odporúča použitie centrálného venózneho prístupu (pozri časť 4.2). U pacientov sa môže prejavovať potenciálne silná reakcia v mieste podania, keď sa trabektedín podáva periférnym venóznym katétrom.

Extravazácia trabektedínu môže spôsobovať nekrózu tkaniva, ktorá si vyžaduje debridement. Nie je k dispozícii špecifické antidotum pre extravazáciu trabektedínu. Extravazácia sa má zvládnuť lokálnymi štandardnými postupmi.

Alergické reakcie

Počas skúseností po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s podávaním trabektedínu buď osamote alebo v kombinácii s PLD hlásené reakcie z precitlivenosti s veľmi zriedkavým výskytom fatálnych koncov (pozri časti 4.3 a 4.8).

Srdcová dysfunkcia

Pacienti majú byť sledovaní na nežiaduce účinky súvisiace so srdcom alebo dysfunkciou myokardu.

Pred začatím liečby trabektedínom a následne v intervaloch 2 až 3 mesiacov, až kým sa trabektedín neprestane podávať, sa má vykonať dôkladné vyšetrenie srdca vrátane stanovenia ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF, left ventricular ejection fraction) pomocou echokardiogramu alebo viacnásobného akvizičného skenu (MUGA, multigated acquisition scan).

Pacienti s LVEF menšou ako je dolná hranica normálu (LVEF < LLN), predchádzajúcou kumulatívnou dávkou antracyklínov > 300 mg/m², vo veku > 65 rokov alebo pacienti s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze (najmä u tých, ktorí užívajú kardiologické lieky) môžu mať zvýšené riziko srdcovej dysfunkcie pri liečbe trabektedínom v monoterapii alebo v kombinácii s doxorubicínom.

U pacientov s kardiálnymi nežiaducimi udalosťami 3. alebo 4. stupňa, ktoré naznačujú kardiomyopatiu alebo u pacientov s hodnotou LVEF nižšou ako LLN (hodnotené ako absolútny pokles LVEF o $\geq 15\%$ alebo < LLN s absolútnym poklesom $\geq 5\%$), sa má trabektedín vysadiť.

Syndróm presakovania kapilár (CLS, *Capillary Leak Syndrome*)

Pri používaní trabektedínu boli hlásené prípady syndrómu presakovania kapilár (CLS) (vrátane prípadov s fatálnymi dôsledkami). Ak sa vyvinú symptómy možného CLS, ako je nevysvetliteľný edém s hypotenziou alebo bez nej, ošetrojúci lekár musí znova posúdiť sérovú hladinu albumínu. Rýchly pokles sérovej hladiny albumínu môže naznačovať CLS. Ak sa diagnóza CLS potvrdí po vylúčení iných príčin, ošetrojúci lekár by mal prerušiť liečbu trabektedínom a začať liečbu CLS podľa inštitucionálnych usmernení (pozri časti 4.2 a 4.8).

Iné

Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu Yondelisu s účinnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (pozri časť 4.5). Ak to nie je možné, požaduje sa starostlivé sledovanie toxicít a malo by sa zväžiť zníženie dávkovania trabektedínu.

Treba dbať na opatrnosť, ak sa lieky spojené s hepatotoxicitou podávajú súbežne s trabektedínom, keďže sa môže zvýšiť riziko hepatotoxicity.

Súbežné podávanie trabektedínu s fenytoínom môže znížiť absorpciu fenytoínu, čo vedie k zhoršeniu konvulzií. Kombinácia trabektedínu s fenytoínom alebo oslabenými živými vakcínami sa neodporúča a s vakcínou proti žltej zimnici sa špecificky kontraindikuje (pozri časť 4.3).

Treba sa vyhýbať súbežnému používaniu trabektedínu s alkoholom (pozri časť 4.5).

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po nej a okamžite musia informovať ošetrojúceho lekára, ak dôjde k tehotenstvu (pozri časť 5.3). Muži vo fertílnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 5 mesiacov po liečbe (pozri časť 4.6).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej inječnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Detailné informácie o výstrahách a bezpečnostných opatreniach nájdete tiež v Súhrne charakteristických vlastností PLD.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných látok na trabektedín

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Keďže sa trabektedín metabolizuje prevažne prostredníctvom CYP3A4, je pravdepodobné, že plazmatické koncentrácie trabektedínu budú zvýšené u pacientov, ktorým sa súbežne podávajú lieky, ktoré silne inhibujú aktivitu tohto izoenzýmu. Rovnako súbežné podávanie trabektedínu so silnými induktormi CYP3A4 môže zvýšiť metabolický klírens trabektedínu. Tendenciu k zvýšenej expozícii trabektedínu pri podávaní s ketokonazolom a tendenciu k zníženej expozícii trabektedínu pri podávaní s rifampicínom potvrdili dve štúdie liekových interakcií *in vivo* fázy 1.

Pri súbežnom podávaní ketokonazolu s trabektedínom sa plazmatická expozícia trabektedínu zvýšila o približne 21 % pri C_{max} a o 66 % pri AUC, ale neidentifikovali sa žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti. U pacientov, ktorí dostávajú trabektedín v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. perorálny ketokonazol, flukonazol, ritonavir, klaritromycín alebo aprepitant), sa vyžaduje pozorné sledovanie toxických účinkov a ak je to možné, má sa u nich takýmto kombináciám predísť. Ak sú takéto kombinácie potrebné, v prípade toxických účinkov sa majú vykonať vhodné úpravy dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie rifampicínu s trabektedínom viedlo k zníženej plazmatickej expozícii trabektedínu o približne 22 % pri C_{max} a 31 % pri AUC. Preto ak je to možné, súbežnému užívaniu trabektedínu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) sa má predísť (pozri časť 4.4).

Počas liečby trabektedínom treba sa vyhýbať spotrebe alkoholu vzhľadom na hepatotoxicitu tohto lieku (pozri časť 4.4).

Predklinické údaje preukázali, že trabektedín je substrátom pre P-gp. Súbežné podávanie inhibítorov P-gp, napr. cyklosporínu a verapamilu, môže zmeniť distribúciu trabektedínu a/alebo jeho elimináciu. Relevantnosť tejto interakcie, napr. toxicity centrálného nervového systému (CNS), nebola stanovená. V takýchto situáciách treba dbať na opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku lieku. Avšak na základe známeho mechanizmu účinku môže trabektedín spôsobiť vážne vrodené chyby, ak je podávaný počas tehotenstva. Trabektedín prechádzal placentou, keď sa podal gravidným potkanom. Trabektedín sa nemá používať počas gravidity. Ak pacientka počas liečby otehotnie, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod (pozri časť 5.3) a musí byť starostlivo sledovaná. Ak je trabektedín použitý na konci tehotenstva, u novorodencov treba sledovať potenciálne nežiaduce reakcie.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po nej a okamžite musia informovať ošetrojúceho lekára, ak dôjde k tehotenstvu (pozri časť 5.3).

Ak dôjde počas liečby k tehotenstvu treba zvážiť možnosť genetického poradenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa trabektedín vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie trabektedínu do mlieka u zvierat sa neskúmalo. Dojčenie je kontraindikované počas liečby a 3 mesiace po nej (pozri časť 4.3).

Fertilita

Muži vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 5 mesiacov po liečbe (pozri časť 4.4).

Trabektedín môže mať genotoxické účinky. Pred liečbou sa má zvážiť konzervácia spermií alebo vajíčok vzhľadom na možnosť nezvratnej neplodnosti spôsobenej liečbou Yondelisom. Genetické poradenstvo sa odporúča i pacientom, ktorí chcú mať po liečbe deti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí dostávali trabektedín, bola hlásená únava a/alebo asténia. Pacienti, u ktorých sa počas liečby vyskytne ktorýkoľvek z týchto nežiaducich účinkov, nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

U väčšiny pacientov liečených Yondelisom sa dá očakávať výskyt nežiaducich reakcií ľubovoľného stupňa (91 % v prípade monoterapie a 99,4 % v prípade kombinovanej liečby) a menej ako tretina závažné nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo 4 (10 % v prípade monoterapie a 25 % v prípade kombinovanej liečby). Medzi najčastejšie nežiaduce reakcie ktoréhokoľvek stupňa prudkosti patrila neutropénia, nauzea, zvracanie, zvýšené hladiny AST/ALT, anémia, únava, trombocytopénia, anorexia a hnačka.

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 1,9 % pacientov liečených monoterapiou a u 0,6 % pacientov liečených kombinovanou liečbou. Boli často dôsledkom kombinácie javov, vrátane pancytopénie, febrilnej neutropénie, niekedy so sepsou, postihnutím pečene, zlyhaním obličiek, multiorgánovým zlyhaním a rabdomyolýzou.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nasledujúci bezpečnostný profil Yondelisu sa zakladá na nežiaducich reakciách hlásených v klinických skúšaníach, štúdiách bezpečnosti po uvedení na trh a spontánneho hlásenia.

Nižšie uvedená tabuľka uvádza nežiaduce reakcie ohlásené u pacientov so sarkómom mäkkých tkanív a rakovinou vaječníkov liečených Yondelisom v režime odporúčanom pre liečbu v každej z týchto indikácií. Na získanie frekvencií boli použité nežiaduce reakcie a laboratórne hodnoty

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sa klasifikujú ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia	Sepsa	Septický šok	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia Trombocytopenia Anémia Leukopénia	Febrilná neutropénia		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita		
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Dehydratácia Hypokaliémia		
Psychické poruchy		Insomnia		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat Dysgeuzia Periférna senzoričná neuropatia Synkopa*		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácie* Porucha funkcie ľavej komory*		
Poruchy ciev		Hypotenzia Návaly horúčavy	Syndróm presakovania kapilár	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe Kašeľ	Pľúcna embólia*	Pľúcny edém	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha Nauzea Vracanie Zápcha Hnačka Stomatitída	Dyspepsia		
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená alanínaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Hyperbilirubinémia	Zvýšená gama-glutamyltransferáza		Zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm palmárnej-plantárnej erytrodyzestézie*	Vyrážka Alopécia Hyperpigmentácia kože*		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy spojivového tkaniva	Bolesť chrbta Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi	Artralgia Myalgia	Rabdomyolýza	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava Pyrexia Edém Mukózny zápal*	Reakcie v mieste podania	Extravazácia Nekróza mäkkého tkaniva	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený kreatinín v krvi Znížený albumín v krvi	Znížená hmotnosť		

*Nežiaduca reakcia len pre pacientky s rakovinou vaječníkov zahŕňajúca údaje z randomizovaného klinického skúšania ET743-OVA-301 vo fáze 3 so 672 pacientkami, ktoré dostávali trabectedín (1,1 mg/m²) a PLD (30 mg/m²) každé 3 týždne alebo PLD (50 mg/m²) každé 4 týždne, a z klinického skúšania ET743-OVC-3006, ktoré zahŕňalo 576 pacientok dostávajúcich PLD (30 mg/m²) nasledovaný trabectedínom (1,1 mg/m²) každé 3 týždne alebo samostatný PLD (50 mg/m²) každé 4 týždne.

V skupine s liečbou Yondelisom+PLD klinického skúšania ET743-OVA-301 mali pacienti, ktorí neboli belosi (hlavne Ázijci) vyšší výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3 a 4 (96 % *versus* 87 %) a závažných nežiaducich reakcií (44 % *versus* 23 % všetky stupne) ako pacienti-belosi. Rozdiely sa pozorovali hlavne v súvislosti s neutropéniou (93 % *versus* 66 %), anémiou (37 % *versus* 14 %) a trombocytopéniou (41 % *versus* 19 %). Výskyt klinických komplikácií súvisiacich s hematologickou toxicitou ako sú závažné infekcie alebo krvácanie, alebo tých, ktoré viedli k smrti alebo ukončeniu liečby, boli však v oboch subpopuláciách podobné.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Najčastejšie nežiaduce reakcie

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neutropénia:

Neutropénia je najčastejšia hematologická toxická reakcia. Nasledovala predvídateľný priebeh s rýchlym nástupom a reverzibilitou a bola zriedkavo sprevádzaná horúčkou alebo infekciou. Nadír neutrofilov sa objavil pri strednej hodnote 15 dní a stav sa vrátil do normálu počas jedného týždňa. Analýza podľa cyklov uskutočnená u pacientov liečených režimom monoterapie ukázala neutropéniu stupňa 3 asi v 19 % a stupňa 4 asi v 8 % cyklov. V tejto populácii sa febrilná neutropénia vyskytla u 2 % pacientov a v < 1 % cyklov.

Trombocytopénia:

Príhody krvácania súvisiace s trombocytopéniou sa objavili u < 1 % pacientov liečených režimom monoterapie. Analýza podľa cyklov uskutočnená u týchto pacientov ukázala trombocytopéniu stupňa 3 zhruba v 3 % a stupňa 4 asi v < 1 % cyklov.

Anémia:

Anémia sa vyskytla u 93 % pacientov liečených monoterapiou a u 94 % pacientov liečených kombinovaným režimom. Percento pacientov s anémiou vo východiskovom stave bolo 46 % pri monoterapii a 35 % pri kombinovanom režime. Analýza podľa cyklov uskutočnená u pacientov liečených režimom monoterapie ukázala anémiu stupňa 3 u asi 3 % a stupňa 4 u asi 1 % cyklov.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zvýšenia AST/ALT:

Stredná doba dosiahnutia vrcholových hodnôt bola 5 dní u AST i ALT. Väčšina hodnôt sa znížila na stupeň 1 alebo vymizla do dňa 14-15 (pozri časť 4.4). Analýza podľa cyklov uskutočnená u pacientov liečených režimom monoterapie ukázala zvýšenia AST na stupeň 3 v 12 % cyklov a ALT v 20 % cyklov. Zvýšenia AST na stupeň 4 sa vyskytli v 1 % a ALT v 2 % cyklov. Väčšina zvýšenia transaminázy sa zlepšila na stupeň 1 alebo na úrovne pred liečbou počas 15 dní a menej ako 2 % cyklov mali regeneračné doby dlhšie ako 25 dní. Zvýšenia ALT a AST nesledovali kumulatívny model, ale preukazovali tendenciu k miernejším zvýšeniam v priebehu času.

Hyperbilirubinémia:

Bilirubín dosahuje vrcholu zhruba jeden týždeň po nástupe a vymizne zhruba dva týždne po nástupe.

Funkčné testy pečene predpovedajúce závažnú toxicitu (zhoda s pravidlo Hy) a klinické prejavy ťažkého poškodenia pečene neboli časté s menej než 1 % výskytom individuálnych príznakov a symptómov, vrátane žltacky, hepatomegálie alebo bolesti pečene. Úmrtnosť pri prítomnosti poškodenia pečene sa vyskytla u menej než 1 % pacientov liečených oboma režimami.

Iné nežiaduce reakcie

Zlyhanie pečene: U pacientov so závažnými základnými zdravotnými stavmi liečenými trabektedínom v klinických štúdiách a aj po uvedení lieku na trh sa hlásili zriedkavé prípady zlyhania pečene (zahŕňajúce prípady s fatálnymi koncami). Niektoré potenciálne rizikové faktory, ktoré mohli prispieť ku zvýšenej toxicite trabektedínu, pozorované v týchto prípadoch, boli spôsobené dávkou, ktorá bola v rozpore s odporúčanými usmerneniami, možnou interakciou CYP3A4 z dôvodu viacerých súperiach substrátov CYP3A4 alebo inhibítorov CYP3A4 alebo z dôvodu nedostatočnej profylaxie dexametazónom.

Syndróm presakovania kapilár (CLS, Capillary Leak Syndrome): Pri používaní trabektedínu boli hlásené prípady syndrómu presakovania kapilár (CLS) (vrátane prípadov s fatálnymi dôsledkami) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Existujú obmedzené údaje o účinkoch predávkovania trabektedínom. Hlavné očakávané toxicity sú gastrointestinálna toxicita, potlačenie kostnej drene a hepatická toxicita. V súčasnosti nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum pre trabektedín. V prípade predávkovania je potrebné pacientov starostlivo sledovať a podľa potreby zaviesť opatrenia symptomatickej podpornej starostlivosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, ATC kód: L01CX01.

Mechanizmus účinku

Trabektedín sa viaže na malý žliabok deoxyribonukleovej kyseliny (DNA), čím ohýba skrutkovicu k veľkému žliabku. Táto väzba na DNA spúšťa kaskádu javov ovplyvňujúcich niekoľko transkripčných faktorov, DNA viažucich proteínov a korekčných ciest DNA, čo vedie k poruche bunkového cyklu.

Farmakodynamické účinky

Ukázalo sa, že trabektedín vyvíja antiproliferatívnu *in vitro* a *in vivo* činnosť proti celému radu línii ľudských nádorových buniek a experimentálnych nádorov, vrátane malignít ako je sarkóm, rakovina prsníka, nemalobunečný pľúcny karcinóm, rakovina vaječníkov a melanóm.

Vyšetrenia elektrokardiogramu (ECG)

V placebom kontrolovanej QT/QTc štúdií, trabektedín neproloval QTc interval u pacientov s pokročilými pevnými nádormi.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť trabektedínu v liečbe sarkómu mäkkého tkaniva vychádza z randomizovanej skúšky u pacientov s miestne pokročilým alebo metastatickým lipo- alebo leiomyosarkómom, ktorých choroba pokročila alebo sa znovu zhoršila po liečbe prinajmenšom antracyklínmi a ifosfamidom. Pri tejto skúške bol trabektedín podávaný buď pri 1,5 mg/m² ako 24-hodinová vnútrožilová infúzia každé 3 týždne alebo pri 0,58 mg/m² týždenne ako 3-hodinová vnútrožilová infúzia po 3 týždne v 4-týždennom cykle. Protokolovo špecifikovaná konečná analýza času do zlepšenia (TTP) preukázala 26,6 % zníženie relatívneho rizika progresie u pacientov liečených v skupine 24-hod. q3týž. [pomer rizika (hazard ratio, HR) = 0,734; interval spoľahlivosti (CI): 0,554-0,974]. Stredné hodnoty TTP boli 3,7 mesiacov (CI: 2,1-5,4 m.) v skupine 24-hod. q3týž. a 2,3 mesiaca (CI: 2,0-3,5 m.) v skupine 3-hod. q3týž. (p=0,0302). V celkovom prežití (overall survival, OS) neboli zistené významné rozdiely. Stredné OS pri režime 24-hod. q3týž. bolo 13,9 mesiacov (CI: 12,5-18,6) a 60,2 % pacientov bolo nažive po 1 roku (CI: 52,0-68,5 %).

Dodatočné údaje o účinnosti sú k dispozícii z 3 jednorazových skúšok fázy II s podobnými populáciami liečenými pri rovnakom režime. Tieto skúšky vyhodnotili celkovo 100 pacientov s lipo- a leiomyosarkómom a 83 pacientov s inými typmi sarkómu.

Výsledky z rozšíreného prístupového programu pre pacientov s STS (štúdia ET743-SAR-3002) ukazujú, že u 903 osôb, u ktorých sa vyhodnocoval čas celkového prežitia (OS), bola stredná doba prežitia 11,9 mesiacov (95 % CI: 11,2; 13,8). Stredná doba prežitia podľa typu nádoru na základe histológie bola 16,2 mesiacov [95 % CI: 14,1; 19,5] pre osoby s leiomyosarkómami a liposarkómami a 8,4 mesiacov [95 % CI: 7,1; 10,7] pre osoby s inými typmi sarkómov. Stredná doba prežitia pre osoby s liposarkómami bola 18,1 mesiacov [95 % CI: 15,0; 26,4] a pre osoby s leiomyosarkómami 16,2 mesiacov [95 % CI: 11,7; 24,3].

Z randomizovanej štúdie fázy III s aktívnou kontrolou skúmajúcej trabektedín v porovnaní s dakarbazínom (štúdia ET743-SAR-3007) sú k dispozícii ďalšie údaje o účinnosti u pacientov liečených na neresekovateľný alebo metastatický lipo- alebo leiomyosarkóm, ktorí boli v minulosti

liečeni minimálne režimom obsahujúcim antracyklín a ifosfamid alebo režimom obsahujúcim antracyklín a jedným ďalším režimom cytotoxickej chemoterapie. Pacienti v skupine liečenej trabektedínom museli pred každou infúziou trabektedínu dostať intravenóznú injekciu dexametazónu 20 mg. Celkovo bolo 384 pacientov randomizovaných do skupiny liečenej trabektedínom [1,5 mg/m² každé 3 týždne (q3týždne 24-h)] a 193 pacientov do skupiny liečenej dakarbazínom (1 g/m² každé 3 týždne). Priemerný vek pacientov bol 56 rokov (rozsah 17 až 81 rokov), 30 % boli muži, 77 % belosi, 12 % Afroameričania a 4 % Ázijci. Pacienti v skupine liečenej trabektedínom dostali priemerne 4 a v skupine liečenej dakarbazínom dostali priemerne 2 cykly liečby. Primárnym parametrom účinnosti v štúdiu bolo celkové prežitie (OS), ktoré zahŕňalo 381 úmrtí (66 % všetkých randomizovaných pacientov): 258 (67,2 %) úmrtí v skupine liečenej trabektedínom a 123 (63,7 %) úmrtí v skupine liečenej dakarbazínom (HR 0,927 [95 % IS: 0,748; 1,150; *p* = 0,4920]). Záverečná analýza nepreukázala významný rozdiel v priemernom prežití. Sledovanie počas 21,2 mesiaca viedlo k priemeru 13,7 mesiaca (95 % IS: 12,2; 16,0) v skupine liečenej trabektedínom a 13,1 mesiaca [95 % IS: 9,1; 16,2] v skupine liečenej dakarbazínom. Hlavné sekundárne parametre sú zhrnuté ďalej v tabuľke:

Výsledky účinnosti zo štúdie ET743-SAR-3007

Parametre/Populácia štúdie	Trabektedín	Dakarbazín	Pomer rizík/Pomer pravdepodobnosti	<i>p</i> hodnota
Primárny parameter	n = 384	n = 193		
Celkové prežitie, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Sekundárny parameter	n = 345	n = 173		
PFS (mesiace; 95 % IS)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	< 0,0001
ORR, n (%); Pomer pravdepodobnosti (95 % IS)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
DOR (mesiace; 95 % IS)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
CBR, n (%); Pomer pravdepodobnosti (95 % IS)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45; 3,7)	< 0,0002

Ďalšie údaje o účinnosti pochádzajú z randomizovanej, nezaslepanej, multicentrickej štúdie fázy II [JapicCTI-121850], ktorá bola realizovaná na japonských pacientoch so sarkómom asociovaným s translokáciou (TRS), pričom najčastejšie sa vyskytoval myxoidný guľatobunkový liposarkóm (n = 24), synoviálny sarkóm (n = 18), mezanchymálny chondrosarkóm (n = 6) a extraskeletálny Ewingov sarkóm/PNET, alveolárny sarkóm mäkkých častí, alveolárny rhabdomyosarkóm a svetlobunkový sarkóm (každý n = 5). Štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť trabektedínu v porovnaní s najlepšou podpornou liečbou (BSC) v druhej línii alebo v neskoršej liečbe u pacientov s pokročilým TRS, ktorí nereagovali na štandardnú chemoterapiu alebo ju netolerovali. Pacienti dostávali trabektedín v dávke 1,2 mg/m² odporúčanej pre japonských pacientov [1,2 mg/m² raz za 3 týždne (q3wk 24-h)]. Celkovo bolo do štúdie zaradených 76 japonských pacientov, z čoho 73 bolo zaradených do súboru pre konečnú analýzu. Primárnym hodnotiacim parametrom štúdie bola hodnota PFS (prežívanie bez progresie), kde sa ukázalo štatisticky významné zlepšenie v prospech trabektedínu v porovnaní s BSC [HR = 0,07; 95 % CI: 0,03 – 0,16; *p* < 0,0001], s mediánom PFS v skupine liečenej trabektedínom na úrovni 5,6 mesiaca [95 % CI: 4,1 – 7,5] a v skupine BSC na úrovni 0,9 mesiaca [95 % CI: 0,7 – 1,0]. Sekundárne hodnotiace parametre zahŕňali objektívnu odpoveď, ktorá sa analyzovala na základe kritériá RECIST a Choi. Pri použití kritéria RECIST bola

hodnota ORR u pacientov liečených trabektedínom na úrovni 3 (8,1 %; 95 % CI: 1,7 – 21,9 %) a 0 (0%, 95 % CI: 0,0 – 9,7 %) u pacientov liečených najlepšou podpornou starostlivosťou, zatiaľ čo hodnota CBR bola 24 (64,9 %, 95 % CI: 47,5 – 79,9 %), resp. 0 (0 %, 95 % CI: 0,0 – 9,7 %). Pri použití kritéria Choi bola hodnota ORR u pacientov liečených trabektedínom 4 (10,8 %; 95 % CI: 3,0 – 25,4 %) a 0 (0 %, 95 % CI: 0,0 – 9,7 %) u pacientov liečených najlepšou podpornou starostlivosťou, zatiaľ čo hodnota CBR bola 7 (18,9 %, 95 % CI: 8,0 – 35,2 %) resp. 0 (0 %, 95 % CI: 0,0 – 9,7 %).

Účinnosť Yondelis/PLD kombinácie v liečbe relabovaného ovariálneho karcinómu je založená na ET743-OVA-301, t.j. randomizovanej štúdii fázy 3 s 672 pacientami, ktorí dostali buď trabektedín (1,1 mg/m²) a PLD (30 mg/m²) každé 3 týždne alebo PLD (50 mg/m²) každé 4 týždne. Primárna analýza prežitia bez progresie (progression free survival, PFS) sa uskutočnila u 645 pacientov s merateľným ochorením a bola podrobená nezávislej rádiologickej revízií. Liečba v skupine s kombináciou viedla k 21 % zníženiu rizika progresie ochorenia v porovnaní so samotným PLD (HR = 0,79; CI: 0,65-0,96, p = 0,0190). Sekundárne analýzy PFS a miery odpovede uprednostňujú tiež skupinu s kombinovanou liečbou. Výsledky hlavných analýz účinnosti sú zhrnuté v dole uvedenej tabuľke:

Analýzy účinnosti z ET743-OVA-301

	Yondelis+PLD	PLD	Riziko/pomer pravdepodobnosti	p-hodnota
Prežitie bez progresie				
Nezávislá rádiologická revízia, merateľné ochorenie *	n = 328	n = 317		
Stredná hodnota PFS (95 % CI) (mesiace)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
12 mesačný PFS pomer (95 % CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Nezávislá onkologická revízia všetci randomizovaní	n = 336	n = 335		
Stredná hodnota PFS (95 % CI) (mesiace)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Celkové prežitie (Konečná analýza – n = 522 príhod)				
Všetci randomizovaní	n = 337	n = 335		
Stredná hodnota OS (95 % CI) (mesiace)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Celkové prežitie v platina-senzitívnej populácii (konečná analýza n=316 príhod)				
	n = 218	n = 212		
Stredná hodnota OS (95 % CI) (mesiace)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Celkový podiel s odzvou (ORR)				
Nezávislá rádiologická revízia všetci 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

* Analýza primárnej účinnosti

^a Log rank test

^b Fisherov test

Podľa nezávislej onkologickej revízie mali pacienti s intervalom bez platiny (platinum-free interval, PFI) < 6 mesiacov (35 % v skupine s Yondelis+PLD a 37 % v skupine s PLD) podobné PFS v oboch skupinách so strednou hodnotou PFS 3,7 mesiacov v oboch skupinách (HR=0,89; CI: 0,67-1,20). U pacientov s PFI ≥ 6 mesiacov (65 % v skupine s Yondelis+PLD a 63 % v skupine s PLD) bola stredná hodnota PFS 9,7 mesiacov v skupine Yondelis+PLD v porovnaní so 7,2 mesiacmi skupine s PLD monoterapiou (HR=0,66; CI: 0,52-0,85).

Podľa koncovkej analýzy bol účinok kombinácie Yondelis+PLD verus PLD osamotený na celkové prežitie očividnejší u pacientov s PFI \geq 6 mesiacov (platina senzitívna populácia 27,0 vs. 24,1 mesiacov, HR=0,83; CI: 0,67-1,04) ako u pacientov s PFI $<$ 6 mesiacov (platina rezistentná populácia 14,2 vs 12,4 mesiacov, HR=0,92; CI: 0,70-1,21).

Benefit v OS s Yondelis plus PLD nebol efekt subsekventnej terapie, ktorá bola balancovaná medzi dvoma líniami liečby.

V multivariačných analýzach vrátane PFI bol účinok liečby na celkové prežitie štatisticky významný uprednostňujúc kombináciu Yondelis+PLD nad PLD osamotený (všetci randomizovaní, $p = 0,0285$; platina senzitívna populácia, $p = 0,0319$).

Medzi liečebnými skupinami neboli v celkových meradlách kvality života nájdené žiadne štatisticky významné rozdiely.

Kombinácia Yondelis+PLD pri relabovanom ovariálnom karcinóme bola tiež hodnotená v klinickej štúdií ET743-OVC-3006 vo fáze 3, v ktorej boli ženy s ovariálnym karcinómom po zlyhaní druhého režimu s obsahom platiny randomizované do skupiny s Yondelis (1,1 mg/m²) a skupiny s PLD (PLD (30 mg/m²) podávaným každé 3 týždne alebo PLD (50 mg/m²) podávaným každé 4 týždne. Účastníčky štúdie museli byť citlivé na platinu (PFI \geq 6 mesiacov) po prvom režime s obsahom platiny a mať úplnú alebo čiastočnú odpoveď na chemoterapiu založenú na platine druhej línie (bez obmedzení PFI), čo znamená, že tieto pacientky mohli byť citlivé na platinu (PFI \geq 6 mesiacov) alebo rezistentné voči platine (PFI $<$ 6 mesiacov) po druhom režime s obsahom platiny. Ako stanovila post hoc analýza, 42 % účastníčok bolo rezistentných voči platine (PFI $<$ 6 mesiacov) po poslednom režime s obsahom platiny.

Primárny koncový ukazovateľ štúdie ET743-OVC-3006 bol OS a sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali PFS a ORR. Štúdia bola navrhnutá tak, aby do nej bolo zaradených približne 670 pacientok s cieľom pozorovať 514 úmrtí na účely detekcie HR 0,78 pre OS so silou 80 % na obojstrannej úrovni významnosti 0,05 v rámci dvoch plánovaných analýz OS: priebežná (60 % alebo 308/514 úmrtí) a záverečná analýza (514 úmrtí). Na žiadosť nezávislej komisie pre monitorovanie údajov (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) boli vykonané dve skoré neplánované analýzy zbytočnosti. Po druhej analýze zbytočnosti vykonanej pri 45 % plánovaných udalostí (232/514 úmrtí) odporučila komisia IDMC ukončiť klinickú štúdiu z dôvodu (1) zbytočnosti primárnej analýzy OS a (2) nadmerného rizika na základe nerovnováhy nežiaducich udalostí, ktoré neboli v prospech Yondelis+PLD. Pri predčasnom ukončení štúdie bola u 9 % (52/572 liečených) účastníčok ukončená liečba, u 45 % (260/576 randomizovaných) účastníčok bolo ukončené následné sledovanie a 54 % (310/576 randomizovaných) účastníčok bolo cenzurovaných z hodnotenia OS, čo zabránilo spoľahlivým odhadom koncových ukazovateľov PFS a OS.

Nie sú k dispozícii údaje porovnávajúce Yondelis+PLD s režimom založeným na platine u pacientok citlivých na platinu.

Pediatriká populácia

Do štúdie SAR-2005 fáza I-II bolo zaradených celkom 50 pediatrických pacientov s rabdomyosarkómom, Ewingovým sarkómom alebo sarkómom mäkkého tkaniva nerabdomyosarkómového typu. Osem pacientov sa liečilo s dávkou 1,3 mg/m² a 42 s dávkou 1,5 mg/m². Trabektedín sa podával ako 24-hodinová intravenózna infúzia každých 21 dní. U štyridsiatich pacientov sa odozva dala v plnej miere vyhodnotiť. Pozorovala sa jedna centrálne potvrdená čiastočná odozva (partial response, PR): celkový podiel s odozvou: 2,5 % CI 95 % (0,1 %-13,2 %). PR bola u pacienta s alveolárnym rabdomyosarkómom. Odozva trvala 6,5 mesiaca. Pre Ewingov sarkóm a NRSTS sa nezistila žiadna odozva [RR: 0 % CI 95 % (0 %-30,9 %)]. Traja pacienti dosiahli ustálené ochorenie (jeden s rabdomyosarkómom po 15 cykloch, jeden so

sarkómom buniek svalových vretienok po 2 cykloch a jeden s Ewingovým sarkómom po 4 cykloch).

Nežiaduce reakcie zahrňovali reverzibilné zvýšenie pečeneových enzýmov a hematologické javy; boli hlásené aj horúčka, infekcia, dehydratácia a trombóza/embólia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Systemická expozícia po intravenóznom podaní ako infúzia so stálou rýchlosťou je dávkovo proporčná pri dávkach až do 1,8 mg/m² vrátane. Farmakokinetický profil trabektedínu je konzistentný s viacoddielovým dispozičným modelom.

Trabektedín po vnútrožilovom podaní prejavuje vysoký zjavný objem distribúcie konzistentný s rozsiahlou väzbou na tkanivový a plazmový proteín (94 až 98 % trabektedínu v plazme je viazaných na proteín). Distribučný objem pri stacionárnom stave trabektedínu u ľudských subjektov presahuje 5000 l.

Biotransformácia

Cytochróm P450 3A4 je hlavný izozým cytochrómu P450 zodpovedným za oxidačný metabolizmus trabektedínu pri klinicky relevantných koncentráciách. K metabolizmu môžu prispievať i ďalšie enzýmy P450. Trabektedín neindikuje ani neinhibuje hlavné enzýmy cytochrómu P450.

Eliminácia

Renálna eliminácia nezmeneného trabektedínu u človeka je nízka (menej ako 1 %). Terminálny polčas je dlhý (populačná hodnota terminálnej populačnej fázy: 180 hod.). Po dávke rádioaktívneho trabektedínu podávaného pacientom s rakovinou je fekálne stredne (SD) izolovanie celkovej rádioaktivity 58 % (17 %) a urinárne stredne (SD) izolovanie je 5,8 % (1,73 %). Na základe populačného odhadu plazmatického klírensu u trabektedínu (30,9 l/hod.) a pomeru krvi/plazmy (0,89) je klírens trabektedínu vo všetkej krvi zhruba 35 l/hod. Táto hodnota je zhruba polovičnou hodnotou toku ľudskej hepatickej krvi. Preto sa dá pomer extrakcie trabektedínu považovať za mierny. Medzipacientská variabilita populačného odhadu u plazmatického klírensu trabektedínu bola 49 % a medzipacientská variabilita bola 28 %.

Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že keď sa liek podáva v kombinácii s PLD, plazmatický klírens trabektedínu poklesol o 31 %; farmakokinetika PLD v plazme nebola súbežným podaním trabektedínu ovplyvnená.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetická analýza populácie naznačila, že plazmatický klírens trabektedínu nie je ovplyvnený vekom (rozsah 19-83 rokov), pohlavím, celkovou telesnou hmotnosťou (v rozpätí 36 až 148 kg) alebo plochou povrchu tela (v rozpätí 0,9 až 2,8 m²).

Populačná analýza farmakokinetiky preukázala, že plazmatické koncentrácie trabektedínu pozorované v japonskej populácii na úrovni dávky 1,2 mg/m² boli ekvivalentné hodnotám dosiahnutým u nejaponskej západnej populácie na úrovni 1,5 mg/m².

Porucha funkcie obličiek

Neexistuje žiadny relevantný vplyv renálnej funkcie meranej klírensom kreatinínu na farmakokinetiku trabektedínu v rozsahu hodnôt ($\geq 30,3$ ml/min.) prítomných u pacientov zahrnutých do klinických štúdií. Žiadne údaje nie sú k dispozícii u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30,3 ml/min. Nízke izolovanie ($< 9\%$ u všetkých študovaných pacientov) celkovej rádioaktivity v moči po jedinej dávke trabektedínu značeného ^{14}C naznačuje, že poškodenie obličiek má nepatrný vplyv na elimináciu trabektedínu alebo jeho metabolitov.

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku trabektedínu sa posudzoval u 15 pacientov s rakovinou pri dávkach v rozsahu od 0,58 do 1,3 mg/m² podávaných ako 3-hodinová infúzia. Expozícia trabektedínu normalizovaná na geometrický priemer dávky (AUC) sa zvýšila o 97 % (90 % IS: 20 %, 222 %) u 6 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (sérové hladiny bilirubínu sa zvýšili z 1,5 až 3 x ULN a hladina aminotransferáz (AST alebo ALT) sa zvýšila < 8 x ULN) po podaní jednej dávky trabektedínu 0,58 mg/m² (n = 3) alebo 0,9 mg/m² (n = 3) v porovnaní s 9 pacientmi s normálnou funkciou pečene po podaní jednej dávky trabektedínu 1,3 mg/m² (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje naznačujú, že trabektedín má obmedzujúci účinok na kardiovaskulárny, dýchací a centrálny nervový systém pri expozíciách pod terapeutickým klinickým rozsahom, pokiaľ ide o AUC.

Účinky trabektedínu na kardiovaskulárnu a dýchaciu funkciu boli skúmané *in vivo* (anestézované opice *Cynomolgus*). Zvolil sa 1-hodinový rozvrh infúzie, aby sa dosiahli maximálne plazmatické úrovne (hodnoty C_{max}) v rozsahu úrovni pozorovaných na klinike. Získané úrovne plazmatického trabektedínu boli $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), vyššie, ako úrovne dosiahnuté u pacientov po infúzii 1500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ po dobu 24 hodín (C_{max} 1,8 \pm 1,1 ng/ml), a podobné úrovniam dosiahnutým po podaní rovnakej dávky 3-hodinovou infúziou (C_{max} 10,8 \pm 3,7 ng/ml).

Myelosupresia a hepatotoxicita boli identifikované ako primárna toxicita pre trabektedín. Pozorované nálezy zahrnovali hematopoetickú toxicitu (ťažkú leukopéniu, anémiu a lymfoidnú depléciu a depléciu kostnej drene) a ďalej zvýšenia v testoch funkcie pečene, hepatocelulárnu degeneráciu, nekrózu intestinálnej výstelky a prudké miestne reakcie v mieste vpichu. Renálne toxikologické nálezy boli zistené vo viaccyklových štúdiách toxicity urobených u opíc. Tieto nálezy boli sekundárne v porovnaní s prudkou miestnou reakciou v mieste podania, a preto sú neurčito pripisované trabektedínu, avšak musí byť zaručená opatrnosť pri výklade týchto renálnych nálezov, a toxicitu vzťahujúcej sa na liečbu nemožno vylúčiť.

Trabektedín je genotoxický ako *in vitro*, tak *in vivo*. Dlhodobé štúdie karcinogenosti neboli urobené.

Štúdie plodnosti s trabektedínom sa nevykonali, ale pozorovali sa obmedzené histopatologické zmeny v gonádach v štúdiách toxicity pri opakovaných dávkach. Ak vezmeme do úvahy povahu zlúčeniny (cytotoxická a mutagénna) je pravdepodobné, že ovplyvňuje reprodukčnú schopnosť.

V štúdií s gravidnými potkanmi, ktoré dostali jednu i.v. dávku 0,061 mg/kg ^{14}C -trabektedínu, sa pozoroval prechod placentou a expozícia plodu. Maximálna koncentrácia rádioaktivity vo fetálnom tkanive bola podobná koncentrácii v plazme alebo krvi matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza

Dihydrogenfosforečnan draselný

Kyselina fosforečná (pre úpravu pH)

Hydroxid draselný (pre úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Yondelis sa nesmie miešať ani riediť inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

60 mesiacov.

Po príprave

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stálosť počas 30 hodín pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska by mal byť pripravený roztok okamžite nariadený a použitý. Ak nie je okamžite nariadený a použitý, je doba a podmienky aktívneho skladovania pred použitím pripraveného produktu zodpovednosťou užívateľa a normálne by nemala byť dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ príprava neprebehne v riadených a overených aseptických podmienkach.

Po zriedení

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stálosť počas 30 hodín pri teplote do 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Yondelis 0,25 mg

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I so zátkou z butylovej gumy a hliníkovým tesnením.

0,25 mg trabektedínu.

Jeden kartónový obal obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Yondelis 1 mg

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I so zátkou z butylovej gumy a hliníkovým tesnením.

1 mg trabektedínu.

Jeden kartónový obal obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava na vnútrožilovú infúziu

Yondelis sa pred intrevenóznou infúziou musí rekonštituovať a ďalej nariediť. Pri príprave infúzneho roztoku je potrebné dodržať príslušné aseptické postupy (pozri Pokyny na rekonštitúciu a na riedenie).

Keď sa Yondelis používa v kombinácii s PLD, intravenózný katéter sa musí dobre opláchnuť 50 mg/ml (5 %) infúznym roztokom glukózy po podaní PLD a pred podaním Yondelisu. Použitie iných diluentov ako je 50 mg/ml (5 %) infúzny roztok glukózy môže pri preplachovaní tejto linky spôsobiť zrážanie PLD (presné inštrukcie o zaobchádzaní s liekom nájdete v Súhrne charakteristických vlastností pre PLD)

Pokyny na prípravu

Yondelis 0,25 mg

Jedna injekčná liekovka obsahujúca 0,25 mg trabektedínu sa rozpustí v 5 ml sterilnej vody na injekciu. Získaný roztok má koncentráciu 0,05 mg/ml a je iba na jednorazové použitie.

Na vstreknutie 5 ml sterilnej vody pre injekcie do injekčnej liekovky sa používa injekčná striekačka. Injekčnú liekovku sa musí potriasť do úplného rozpustenia. Pripravený roztok vedie k číremu, bezfarebnému alebo až slabo žltému roztoku, v podstate bez viditeľných častíc.

Tento pripravený roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedínu. Vyžaduje si ďalšie riedenie a je iba na jednorazové použitie.

Yondelis 1 mg

Jedna injekčná liekovka obsahujúca 1 mg trabektedínu sa rozpustí v 20 ml sterilnej vody na injekciu. Získaný roztok má koncentráciu 0,05 mg/ml a je iba na jednorazové použitie.

Na vstreknutie 20 ml sterilnej vody pre injekcie do injekčnej liekovky sa používa injekčná striekačka. Injekčnú liekovku sa musí potriasť do úplného rozpustenia. Pripravený roztok vedie k číremu, bezfarebnému alebo až slabo žltému roztoku, v podstate bez viditeľných častíc.

Tento pripravený roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedínu. Vyžaduje si ďalšie riedenie a je iba na jednorazové použitie.

Pokyny na riedenie

Pripravený roztok sa musí riediť infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %). Požadovaný objem musí byť vypočítaný nasledovne:

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

BSA = Body Surface Area (povrchová plocha tela)

Ak sa podanie uskutoční cez centrálny venóznym katéter, príslušné množstvo pripraveného roztoku treba natiahnuť z injekčnej liekovky a pridať do infúzneho vrečka obsahujúceho ≥ 50 ml riedidla (infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)), s koncentráciou trabektedínu v infúznom roztoku $\leq 0,030$ mg/ml.

Ak nie je centrálny venóznym prístup možný a ak sa musí použiť periférny venóznym katéter, pripravený roztok sa musí pridať do infúzneho vrečka obsahujúceho $\geq 1\,000$ ml riedidla (infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)).

Parenterálne roztoky treba pred podaním vizuálne kontrolovať, či neobsahujú častice. Keď je infúzia pripravená, musí sa okamžite podať.

Pokyny na manipuláciu a likvidáciu

Yondelis je cytotoxický protirakovinový liečivý výrobok, a rovnako ako u ostatných potenciálne toxických zlúčenín, musí sa pri manipulácii s ním zachovávať opatrnosť. Treba dodržiavať postupy pre správnu manipuláciu a likvidáciu cytotoxických liečivých výrobkov. Personál musí byť preškolený o správnych postupoch pri príprave a riedení tohto liečivého výrobku a počas prípravy a riedení musí mať na sebe ochranný odev, vrátane masky, okuliarov a rukavíc. Tehotné pracovníčky musia byť z práce s týmto liečivým výrobkom vylúčené.

Náhodný styk s pokožkou, očami alebo sliznicami je potrebné okamžite ošetriť veľkým množstvom vody.

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Yondelisom a sklenenými fľašami typu I, polyvinylchloridovými (PVC) a polyetylénovými (PE) vrečkami a hadičkami, polyizoprénovými rezervoármi a titánovými implantabilnými systémami vaskulárneho prístupu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. septembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. augusta 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší kartónový obal – injekčná liekovka 0,25 mg

1. NÁZOV LIEKU

Yondelis 0,25 mg prášok na infúzny koncentrát
trabektedín

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,25 mg trabektedínu.
1 ml pripraveného roztoku obsahuje 0,05 mg trabektedínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje: sacharózu, dihydrogenfosforečnan draselný, kyselinu fosforečnú a hydroxid draselný.
Pozri písomnú informáciu s ďalšími informáciami.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka 0,25 mg trabektedínu

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODÁVANIA

Pre vnútrožilové použitie po príprave a ďalšom zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický (používajte s opatrnosťou).

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/417/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18.ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok injekčnej liekovky – injekčná liekovka 0,25 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA/CESTY PODÁVANIA

Yondelis 0,25 mg prášok na infúzny koncentrát
trabektedín
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,25 mg trabektedínu

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší kartónový obal – injekčná liekovka 1 mg

1. NÁZOV LIEKU

Yondelis 1 mg prášok na infúzny koncentrát
trabektedín

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg trabektedínu.
1 ml pripraveného roztoku obsahuje 0,05 mg trabektedínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje: sacharózu, dihydrogenfosforečnan draselný, kyselinu fosforečnú a hydroxid draselný.
Pozri písomnú informáciu s ďalšími informáciami.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka 1 mg trabektedínu

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODÁVANIA

Pre vnútrožilové použitie po príprave a ďalšom zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický (používajte s opatrnosťou).

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/417/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok injekčnej liekovky – injekčná liekovka 1 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA/CESTY PODÁVANIA

Yondelis 1 mg prášok na infúzny koncentrát
trabektedín
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 mg trabektedínu

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Yondelis 0,25 mg prášok na infúzny koncentrát Yondelis 1 mg prášok na infúzny koncentrát trabektedín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Yondelis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Yondelis
3. Ako používať Yondelis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yondelis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Yondelis a na čo sa používa

Yondelis obsahuje liečivo trabektedín. Yondelis je protirakovinový liek, ktorý funguje tak, že zabraňuje rozmnožovaniu nádorových buniek.

Yondelis sa používa na liečbu pacientov s pokročilým sarkómom mäkkého tkaniva tam, kde predchádzajúce lieky neboli úspešné, alebo pacientov, ktorí nie sú spôsobilí pre ich príjem. Sarkóm mäkkého tkaniva je zhubná choroba, ktorá začína niekde v mäkkých tkanivách, ako sú svaly, tuk alebo iné tkanivá (napr. chrupavky alebo cievy).

Yondelis podávaný v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (PLD: iný liek na liečbu rakoviny) sa používa pre liečbu pacientov s karcinómom vaječníkov, ktorý sa vrátil po aspoň 1 predchádzajúcej liečbe a nie sú rezistentní na protinádorové lieky s obsahom platiny.

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako vám podajú Yondelis

Nepoužívajte Yondelis

- ak ste alergický na trabektedín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte akúkoľvek vážnu infekciu.
- ak dojčíte.
- ak dostávate vakcínu proti žltej zimnici.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Yondelis, obráťte sa na svojho lekára.

Yondelis alebo jeho kombinácie s PDL sa nesmiú používať, ak trpíte vážnym poškodením pečene, obličiek alebo srdca.

Pred začatím liečby Yondelisom povedzte svojmu lekárovi, ak viete alebo sa domnievate, že máte niektorý z nasledujúcich stavov:

- problémy s pečeňou alebo obličkami,
- problémy so srdcom alebo problémy so srdcom v anamnéze,
- ejekčnú frakciu ľavej komory (LVEF, z angl. left ventricular ejection fraction) nižšiu ako dolná hranica normálu,
- v minulosti ste boli liečený vysokou dávkou antracyklínov.

Musíte okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sa objavia niektoré z nasledujúcich stavov:

- Ak dostanete horúčku, lebo Yondelis môže vyvolať vedľajšie účinky ovplyvňujúce vašu krv a pečeň.
- Ak je vám i naďalej zle, vraciate alebo nemôžete piť tekutiny, a preto vylučujete menej moču, napriek tomu, že dostávate lieky proti nevoľnosti.
- Ak trpíte prudkou bolesťou alebo slabosťou svalov, lebo by to mohol byť prejav poškodenia vašich svalov (rabdomyolýza: pozri časť 4).
- Ak si všimnete, že infúzia Yondelisu vyteká z vašej žily počas jej podávania. Môže to viesť k poškodeniu a odumretiu tkanivových buniek v okolí podania injekcie (nekróza tkaniva, pozri tiež časť 4), ktorá si môže vyžadovať operáciu.
- Ak máte alergickú reakciu (precitlivosť). V tomto prípade sa u vás môže objaviť jeden alebo viacero z nasledujúcich znakov: horúčka, ťažkosti s dýchaním, začervenanie alebo sčervenanie pokožky alebo vyrážka, pocit nevoľnosti (nauzea) alebo vracanie (pozri časť 4).
- Ak spozorujete nevysvetliteľný čiastočný alebo celkový opuch (edém) s možným točením hlavy, závratom alebo smädom (nízky krvný tlak). Mohol by to byť prejav stavu (syndróm presakovania kapilár), ktorý môže spôsobiť nadmerné hromadenie tekutín v tkanivách a ktorý vyžaduje urgentné lekárske vyšetrenie lekárom.

Deti a dospelí

Yondelis sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov s pediatrickými sarkómami.

Iné lieky a Yondelis

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Yondelis nesmiete používať, ak dostávate vakcínu proti žltej zimnici, a neodporúča sa, aby ste Yondelis používali, ak dostávate vakcínu obsahujúcu živé vírusové častice. Pôsobenie liekov

obsahujúcich fenytoín (na epilepsiu) sa môže znížiť, ak sa podávajú súčasne s Yondelisolom, a preto sa to neodporúča.

Ak počas vašej liečby Yondelisolom užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, bude potrebné, aby vás starostlivo sledovali, pretože účinky Yondelisu sa môžu:

- znížiť (ako príklad uveďme lieky obsahujúce rifampicín (na bakteriálne infekcie), fenobarbital (na epilepsiu) alebo ľubovník (*Hypericum perforatum*, bylinkový liek na depresiu)), alebo
- zvýšiť (ako príklad uveďme lieky obsahujúce ketokonazol alebo flukonazol (na plesňové infekcie), ritonavir (na infekciu vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti [HIV]), klaritromycín (na bakteriálne infekcie), aprepitant (k predchádzaniu nutkania na vracanie a vracania), cyklosporín (inhibuje obranný systém tela) alebo verapamil (na vysoký krvný tlak a srdcové choroby)).

Preto ak je to možné, užívaniu ktoréhokoľvek z týchto liečiv spolu s Yondelisolom sa má predísť.

Ak dostanete Yondelis alebo Yondelis + PDL spolu s liekom, ktorý môže spôsobiť poškodenie pečene alebo svalov (rabdomyolýzu), bude možno potrebné starostlivo vás sledovať, pretože by mohlo nastať zvýšené riziko poškodenia pečene alebo svalu. Príkladom liekov, ktoré môžu spôsobiť poškodenie svalov, sú lieky obsahujúce statíny (na zníženie hladiny cholesterolu a predchádzanie kardiovaskulárnym chorobám).

Yondelis a alkohol

Počas liečby Yondelisolom je potrebné vyhýbať sa konzumácii alkoholu, pretože to môže poškodiť pečeň.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Yondelis sa nemá používať počas tehotenstva. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ženy v plodnom veku musia používať primeranú antikoncepciu, keď dostávajú Yondelis a 3 mesiace po skončení liečby.

Ak dôjde k otehotneniu, musíte to ihneď oznámiť svojmu lekárovi a odporúča sa genetické poradenstvo, pretože Yondelis môže spôsobiť genetické poškodenie.

Dojčenie

Yondelis sa nesmie podávať pacientkam, ktoré dojčia. Preto musíte pred začatím liečby prestať dojčiť a nesmiete znovu začať, dokiaľ vám lekár nepotvrdí, že je to bezpečné.

Plodnosť

Muži musia používať primeranú antikoncepciu, keď dostávajú Yondelis a ďalších 5 mesiacov po ukončení liečby.

Pacienti majú vyhľadať poradenstvo o konzervácii spermií a vajíčok vzhľadom na riziko nezvratnej neplodnosti spôsobenej liečbou Yondelisolom.

Genetické poradenstvo sa odporúča aj pacientom, ktorí si po liečbe želajú mať deti.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas liečby Yondelisom môžete pociťovať únavu a stratu sily. Ak pociťujete niektoré z týchto vedľajších účinkov, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje či stroje.

Yondelis obsahuje draslík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

3. Ako používať Yondelis

Yondelis vám bude podaný pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie. Jeho použitie musí byť obmedzené na kvalifikovaných onkológov alebo ďalších odborných lekárov so špecializáciou na podávanie cytotoxických liekov.

Odporúčaná dávka na liečbu sarkómu mäkkého tkaniva je 1,5 mg/m² povrchovej plochy tela. Počas liečby vás bude lekár pozorne sledovať a určí pre vás vhodnú dávku Yondelisu. Odporúčaná dávka pre japonských pacientov je nižšia než je zvyčajná dávka pre ostatné rasy, a je to 1,2 mg/m² telesného povrchu.

Odporúčaná dávka na liečbu karcinómu vaječníkov je 1,1 mg/m² povrchovej plochy tela po podaní 30 mg/m² povrchovej plochy tela PLD.

Pred podaním sa Yondelis pripraví a zriedi na vnútrožilové použitie. Vždy, keď dostanete Yondelis na liečbu sarkómu mäkkého tkaniva, potrvá asi 24 hodín, než sa všetok roztok dostane do krvi. Potrvá to 3 hodiny v prípade liečby karcinómu vaječníkov.

Aby sa zabránilo podráždeniu v mieste vpichu, odporúča sa, aby vám bol Yondelis podaný centrálnym venóznym katétrom.

Pred liečbou Yondelisom a podľa potreby i počas liečby budete dostávať liek, ktorý vám ochráni pečeň a zníži riziko vedľajších účinkov, ako je nevoľnosť (nauzea) a vracanie.

Infúziu budete dostávať každé 3 týždne, aj keď občas môže lekár odporučiť oneskorenia dávky, aby sa zabezpečilo, že dostanete najvhodnejšiu dávku Yondelisu.

Dĺžka celého obdobia liečby bude závisieť od dosiahnutého pokroku a od toho, ako dobre sa cítite. Váš lekár vám oznámi, ako dlho vaša liečba trvá. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek alebo jeho kombinácia s PDL môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak si nie ste istý, aké sú nižšie uvedené vedľajšie účinky, mali by ste požiadať svojho lekára, aby vám ich vysvetlil podrobnejšie.

Vedľajšie účinky spôsobené liečbou Yondelisom:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Mohli by ste mať zvýšené hladiny žltového farbiva (žltého pigmentu) bilirubínu v krvi, čo by mohlo spôsobiť žltáčku (zožltnutie kože alebo pokožky, slizníc a očí).
- Váš lekár nariadi pravidelné krvné skúšky, aby zistil akékoľvek nezvyčajné hodnoty v krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Ak je činnosť vášho imunitného systému vážne oslabená, môžete mať taktiež infekcie krvi (sepsa). *Ak máte horúčku, musíte ihneď vyhľadať lekársku pomoc.*
- Mohli by ste pociťovať aj bolesť vo svaloch (myalgia). Mohlo by tiež dôjsť k poškodeniu nervov, ktoré by mohlo viesť k bolesti svalov, slabosti a znecitliveniu. Mohli by ste pociťovať celkové opuchnutie alebo opuchnutie končatín a pocit mravčenia na koži.
- Môžete pociťovať reakciu v mieste vpichu. Infúzia Yondelisu môže z vašej žily vytekať počas jej podávania, čo vedie k poškodeniu alebo odumretiu vašich tkanivových buniek v okolí vpichu injekcie (nekróza tkaniva, pozri tiež časť 2 “**Upozornenia a opatrenia**”), ktoré si môže vyžadovať operáciu.
- Môžete mať alergickú reakciu. V tomto prípade sa u vás môže vyskytnúť horúčka, problémy s dýchaním, začervenanie alebo sčervenanie pokožky alebo vyrážka, pocit nevoľnosti (nauzea) alebo vracanie.
- Keď sa Yondelis používa v kombinácii s PLD, môžete mať synkopu, ktorá sa tiež nazýva mdloby. Okrem toho môžete mať v hrudníku pocit, že vaše srdce bije príliš silno alebo príliš rýchlo (palpitácie), mať slabosť v komorách, hlavných pumpujúcich dutinách srdca (porucha funkcie ľavej komory) alebo náhlu blokáciu pľúcnej tepny (pľúcna embólia).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Môžete pociťovať silné bolesti svalov, stuhnutosť a svalovú slabosť. Môže sa u vás tiež objaviť stmavnutie moču. Všetky zo spomenutých môžu byť prejavom poškodenia vašich svalov (rabdomyolýzy).
- Váš lekár si môže v určitých situáciách vyžiadať krvné skúšky, aby sa predišlo vývoju poškodenia svalov (rabdomyolýze). Vo veľmi závažných prípadoch by to mohlo viesť k zlyhaniu obličiek. *Ak pociťujete silnú bolesť svalov alebo svalovú slabosť, musíte ihneď vyhľadať lekársku pomoc.*
- Môžu sa u vás objaviť ťažkosti s dýchaním, nepravidelný rytmus srdca, znížené vylučovanie moču, náhla zmena duševného stavu, škrvnité plochy na pokožke, veľmi nízky tlak krvi spojený s nezvyčajnými výsledkami laboratórnych vyšetrení (pokles počtu krvných doštičiek). Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z príznakov alebo prejavov uvedených vyššie, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**
- Môžete mať abnormálne nahromadenie tekutiny v pľúcach, ktoré vedie k ich opuchu (pľúcny edém).

- Môžete spozorovať nevysvetliteľný čiastočný alebo celkový opuch (edém) s možným točením hlavy, závratom alebo smädom (nízky krvný tlak). Mohol by to byť prejav stavu (syndróm presakovania kapilár), ktorý môže spôsobiť nadmerné hromadenie tekutín v tkanivách. Ak sa u vás vyskytnú uvedené príznaky alebo prejavy, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**
- Môžete si všimnúť, že infúzia lieku Yondelis tečie mimo žilu (extravazácia) počas toho, ako vám ju podávajú. Neskôr spozorujete určité začervenanie, opuch, svrbenie a nepríjemný pocit v mieste podania infúzie. Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov alebo znakov, **okamžite to povedzte svojej zdravotnej sestre alebo lekárovi.**

Môže to viesť k poškodeniu alebo k odumretiu buniek vášho tkaniva v okolí miesta podania infúzie (nekróza tkaniva), ktoré môže vyžadovať chirurgický zákrok.

Niektoré z príznakov alebo prejavov extravazácie nemusia byť viditeľné do niekoľkých hodín potom, ako došlo k extravazácii. Môže sa objaviť tvorba pľuzgierov, olupovanie a stmavnutie pokožky nad miestom podania. Je možné, že bude trvať niekoľko dní, kým bude viditeľný celý rozsah poškodenia tkaniva. Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z príznakov alebo prejavov uvedených vyššie, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- Môže sa u vás objaviť zožltnutie pokožky a očných gúľ (žltáčka), bolesť v hornej pravej časti vášho brucha, nevoľnosť, vracanie, celkový pocit choroby, ťažkosti so sústredením sa, dezorientácia alebo zmätenosť, spavosť. Tieto znaky môžu poukazovať na neschopnosť pečene správne fungovať. Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z príznakov alebo prejavov uvedených vyššie, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

Ostatné menej vážne vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Môžete:
 - pociťovať únavu
 - mať problémy s dýchaním a kašeľ
 - pociťovať bolesť chrbta
 - mať nadmerné množstvo tekutiny v tele (edém)
 - mať ľahšiu tvorbu podliatín
 - krváčať z nosa
 - byť náchyľnejší na infekcie. Infekcia by mohla viesť aj k zvýšenej teplote (horúčke):

Ak sa prejaví u vás niektorý z týchto príznakov, musíte ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

- Rovnako môžete mať nejaké príznaky problémov s tráviacim traktom, ako sú strata chuti do jedla, pocit nevoľnosti (nauzea) alebo vracanie, bolesť brucha, hnačka alebo zápcha. *Ak je vám i naďalej zle, vraciate alebo nemôžete piť tekutiny, a preto vylučujete menej moču, napriek tomu, že dostávate lieky proti nevoľnosti, musíte ihneď vyhľadať lekársku pomoc.*
- Môžete pociťovať bolesť hlavy.
- Keď sa Yondelis používa s PLD, môžete mať zápal slizníc vo forme opúchajúceho sčervenania vo vnútri úst, ktoré vedie k bolestivým vredom a ústnym oparom, zápalu úst (stomatitíde) alebo zápalu tráviaceho traktu.

- Pacienti dostávajúci Yondelis spolu s PLD na rakovinu vaječníkov môžu tiež mať syndróm rúk a nôh. Môže sa prejavovať vo forme červenej kože na dlaniach, prstoch a chodidlách, ktoré môžu neskôr opuchnúť a sfialovieť. Lézie môžu byť vyschnúť a odlupovať sa, alebo sa môžu vytvoriť pľuzgiere, ktoré zvreduvajú.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Môžete trpieť stratou vody z tela, stratou telesnej hmotnosti, zažívacími ťažkosťami a zmenou chuti.
- Mohli by vám vypadávať vlasy (alopécia).
- Rovnako môžete pociťovať závrat, nízky krvný tlak a návaly horúčavy alebo mať kožnú vyrážku.
- U pacientov dostávajúcich Yondelis s PLD na rakovinu vaječníkov môže dochádzať k zvýšenej pigmentácii.
- Môžete pociťovať bolesť kĺbov.
- Môžete mať problémy so spaním.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Yondelis

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a kartónovom obale po EXP (skratka používaná pre dátum expirácie). Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Informácie o stálosti pripravených a nariadených roztokov pri použití sú zaradené do časti pre odborných lekárov a zdravotníkov.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné častice po rozpustení alebo zriedení lieku.

Nepoužitý liek alebo odpadový materiál treba likvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami na cytotoxické lieky.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Yondelis obsahuje

- Liečivo je trabektedín.
Yondelis 0,25 mg: jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 0,25 mg trabektedínu.
Yondelis 1 mg: jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 1 mg trabektedínu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, dihydrogenfosforečnan draselný, kyselina fosforečná a hydroxid draselný (pre úpravu pH).

Ako vyzerá Yondelis a obsah balenia

Yondelis je prášok na infúzy koncentrát. Prášok má bielu až belavú farbu a dodáva sa v sklenej injekčnej liekovke.

Každý kartónový obal obsahuje jednu injekčnú liekovku s 0,25 mg alebo 1 mg trabektedínu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Návod na používanie – príprava, manipulácia a likvidácia

Treba dodržiavať postupy stanovené pre správnu manipuláciu a likvidáciu cytotoxických liekov. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické liečivé výrobky.

Musíte byť vyškolení o správnych postupoch pri príprave a riedení Yondelisu alebo jeho kombinácie s PDL a počas prípravy a riedenia musíte mať na sebe ochranný odev, vrátane masky, okuliarov a rukavíc. Pri náhodnom kontakte s pokožkou, očami alebo sliznicami je potrebné tieto miesta okamžite ošetriť veľkým množstvom vody. S týmto liekom by ste nemali pracovať, ak ste tehotná.

Príprava na vnútrožilovú infúziu:

Yondelis musí byť pred infúziou pripravený a ďalej nariedený (pozri tiež časť 3). *Je potrebné použiť príslušné aseptické postupy.*

Yondelis sa nesmie podávať ako zmes s inými liekmi v rovnakej infúzii, s výnimkou riedidla. Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Yondelisom a sklenenými fľašami typu I, polyvinylchloridovými (PVC) a polyetylénovými (PE) vreckami a hadičkami, polyizoprénovými rezervoármi a titánovými implantabilnými systémami vaskulárneho prístupu.

Keď sa Yondelis používa v kombinácii s PLD, intravenóznym katéter sa musí dobre opláchnuť 50 mg/ml (5 %) infúznym roztokom glukózy po podaní PLD a pred podaním Yondelisu. Použitie iných riedidiel ako je 50 mg/ml (5 %) infúzny roztok glukózy môže spôsobiť zrážanie PLD. (Presné inštrukcie o zaobchádzaní s liekom nájdete v Súhrne charakteristických informácií pre PLD).

Pokyny na prípravu:

Yondelis 0,25 mg: Vstrieňte 5 ml sterilnej vody pre injekcie do injekčnej liekovky.

Yondelis 1 mg: Vstrieňte 20 ml sterilnej vody pre injekcie do injekčnej liekovky.

Na vstreknutie správneho množstva sterilnej vody pre injekcie do injekčnej liekovky sa používa injekčná striekačka. Injekčnou liekovkou potriasajte do úplného rozpustenia. Pripravený roztok vedie k číremu, bezfarebnému alebo až slabo žltému roztoku, v podstate bez viditeľných častíc.

Tento pripravený roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedínu. Vyžaduje si ďalšie riedenie a je iba na jednorazové použitie.

Pokyny na riedenie:

Pripravený roztok zriedte infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %). Požadovaný objem vypočítajte nasledovne:

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

BSA = Body Surface Area (povrchová plocha tela)

Natiahnite príslušné množstvo pripraveného roztoku z injekčnej liekovky. Ak sa má intravenózne podávanie urobiť centrálnym venóznym katétrom, pridajte pripravený roztok do infúzneho vrečka obsahujúceho ≥ 50 ml riedidla (infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)), s koncentráciou trabektedínu v infúznom roztoku $\leq 0,030$ mg/ml.

Ak nie je centrálny venóznym prístup možný a ak sa musí použiť periférny venóznym katéter, pridajte pripravený roztok do infúzneho vrečka obsahujúceho $\geq 1\,000$ ml riediaceho roztoku (infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)).

Parenterálny roztok pred intravenóznym podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice. Keď je infúzia pripravená, musí sa okamžite podať.

Stálosť roztokov pri použití:

Prípravený roztok:

Po príprave bola preukázaná chemická a fyzikálna stálosť počas 30 hodín pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska by mal byť prípravený roztok okamžite zriedený a použitý. Ak nie je okamžite zriedený a použitý, je doba a podmienky aktívneho skladovania pred použitím prípraveného produktu zodpovednosťou užívateľa a normálne by nemala byť dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ príprava neprebehne v riadených a overených aseptických podmienkach.

Zriedený roztok:

Po zriedení sa preukázala chemická a fyzikálna stálosť počas 30 hodín pri teplote do 25 °C.