

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trabectedin Accord 0,25 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Trabectedin Accord 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Trabectedin Accord 0,25 mg

Iga pulbri viaal sisaldab 0,25 mg trabektediini.

Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 0,05 mg trabektediini.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga pulbri viaal sisaldab 2 mg kaaliumit ja 0,1 g sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Trabectedin Accord 1 mg

Iga pulbri viaal sisaldab 1 mg trabektediini.

Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 0,05 mg trabektediini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga pulbri viaal sisaldab 8 mg kaaliumit ja 0,4 g sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni valkjas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trabectedin Accord on näidustatud kaugelearenenud pehmekoe sarkoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel eelnenud ravi antratsükliinide ja ifosfamiidiga ei ole andnud ravivastust, või kellele need ravimid ei sobi. Andmed ravimi tõhususe kohta põhinevad peamiselt liposarkoomi ja leiomüosarkoomiga patsientide uuringutel.

Trabectedin Accord koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga on näidustatud plaatina suhtes tundliku retsidiveerinud munasarjavähiga patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Trabectedin Accord'i tuleb manustada eelneva kemoteraapia kogemusega arsti järelevalve all. Ravimi kasutamine on piiratud, seda võivad määrata pädevad onkoloogid või teised arstid, kes on keskendunud tsütotoksiliste ravimite manustamisele.

Annustamine

Soovitav annus pehmekoe sarkoomi raviks on 1,5 mg/m² kehapindala kohta manustatuna veenisiseses infusioonina 24 tunni jooksul kolmenädalaste intervallidega tsüklitena.

Munasarjavähi raviks manustatakse trabektediini iga kolme nädala järel 3-tunnise infusioonina annuses 1,1 mg/m² kohe pärast 30 mg/m² pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini (PLD). PLD infusiooni kõrvaltoimete tekkimise riski minimeerimiseks manustatakse algannus mitte kiiremini kui 1 mg minutis. Kui infusioonireaktsioone ei teki, võib järgmised PLD infusioonid manustada 1 tunni jooksul (konkreetsed nõuandeid manustamiseks vt ka PLD ravimi omaduste kokkuvõttest).

30 minutit enne PLD (kombineeritud ravi korral) või trabektediini (monoteraapia korral) manustamist tuleb kõikidele patsientidele süstida veenisiseselt kortikosteroide, nt 20 mg deksametasooni, seda mitte ainult antiemeetiliseks profülaktikaks, vaid ka selle hepatoprotektiivse toime tõttu. Vajadusel võib manustada täiendavaid antiemeetikume.

Trabectedin Accord'iga ravi alustamiseks peavad olema täidetud järgmised kriteeriumid:

- neutrofiilide absoluutarv (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$
- trombotsüütide arv $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- bilirubiin $\leq$ normi ülemine piir (ULN, *upper limit of normal*)
- aluseline fosfataas $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (kui aktiivsuse suurenemisel on otsene põhjus, hinnatakse maksa isoensüüme 5-nukleotidaasi või gammaglutamültranspeptidaasi (GGT))
- albumiin $\geq 25 \text{ g/l}$
- alaniinaminotransferaas (ALAT) ja aspartaataminotransferaas (ASAT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- kreatiniini kliirens $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoteraapia korral), seerumi kreatiniinisaldus $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) või kreatiniini kliirens $\geq 60 \text{ ml/min}$ (kombineeritud ravi korral)
- kreatiinfosfokinaas (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- hemoglobiin $\geq 9 \text{ g/dl}$.

Nimetatud kriteeriumid peavad olema täidetud ka enne korduvat ravi. Vastasel juhul tuleb ravi edasi lükata kuni 3 nädalat, kriteeriumite täitmiseni.

Kahe esimese ravikuuri vältel ja vähemalt üks kord kahe järjestikuse ravikuuri vahel tuleb veel jälgida hematoloogilisi näitajaid, bilirubiini, aluselise fosfataasi, aminotransferaaside ja kreatiinfosfokinaasi aktiivsust.

Kõikide ravikuuride ajal tuleb ravimit manustada samas annuses juhul, kui ei teki 3...4 astme toksilisust ning patsient täidab korduva ravi kriteeriume.

Annuse kohandamine ravi ajal

Nimetatud algkriteeriumid peavad olema täidetud enne korduva ravi alustamist. Kui mis tahes järgnevalt toodud nähtudest ilmneb mis tahes ajahetkel ravikuuride vahel, tuleb järgmise ravikuuri annust vähendada allpool esitatud tabeli 1 kohaselt ühe taseme võrra:

- neutropeenia $< 500/\text{mm}^3$ kestusega üle 5 päeva, või kui see seostub palaviku või nakkusega
- trombotsütopeenia $< 25\,000/\text{mm}^3$
- bilirubiini sisalduse suurenemine $> \text{ULN}$ ja/või aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine $> 2,5 \times \text{ULN}$

- aminotransferaaside (ASAT ja ALAT) aktiivsuse suurenemine $> 2,5 \times \text{ULN}$ monoterapia korral või $> 5 \times \text{ULN}$ (kombineeritud ravi korral), kui see ei möödu 21 päeva jooksul
- mõni teine 3. või 4. astme kõrvaltoime (näiteks iiveldus, oksendamine, väsimus).

Kui toksiliste kõrvaltoimete tõttu on annust vähendatud, ei ole selle suurendamine järgmiste ravikuuride ajal soovitatav. Kui mõni nimetatud kõrvaltoimetest taas ilmneb järgmise ravikuuri ajal patsiendil, kellel on täheldatud kliinilist paranemist, võib annust veelgi vähendada (vt allpool). Hematoloogilise toksilisuse korral võib manustada kohaliku tava kohaselt kolooniaid stimuleerivaid faktoreid.

Tabel 1 Tabel Trabectedin Accord'i (ainsa ravimina pehmekoe sarkoomi (STS, *soft tissue sarcoma*) ravis või munasarjavähi kombineeritud ravis) ja PLD annuse muutmiseks

	Pehmekoe sarkoom	Munasarjavähk	
	Trabectedin Accord	Trabectedin Accord	PLD
Algannus	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Esimene vähendamine	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Teine vähendamine	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Täpsemat teavet PLD annuse kohandamise kohta vt PLD ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kui tekib vajadus annust veelgi vähendada, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Ravi kestus

Kliinilistes uuringutes ei ole määratletud ravikuuride arvu piiranguid. Ravi jätkati, sest täheldati kliinilist tulemust. Trabectediini manustati 6 või enama ravikuuri jooksul monoterapia ja kombineeritud ravi annuses ja raviskeemi järgi vastavalt 29,5% ja 52% patsientidest. Monoterapia ja kombineeritud ravi skeeme kasutati vastavalt kuni 38 ja 21 ravikuuri ajal. Mitmeid ravikuure saanud patsientidel ei ole täheldatud kumulatiivseid toksilisi toimeid.

Lapsed

Trabectedin Accord'i ei tohi efektiivsuse probleemide tõttu kasutada laste sarkoomidega alla 18-aastastel lastel (vt lõik 5.1 laste sarkoomi uuringu tulemusi).

Eakad

Kliinilisi eriuuringuid ei ole vanematel patsientidel tehtud. Monoterapia kliiniliste uuringute integreeritud ohutusanalüüsis olid 20% 1164 patsiendist üle 65 aasta vanad. 333 munasarjavähiga patsiendist, kellel kasutati trabectediini koos PLD-ga, olid 24% 65-aastased või vanemad ja 6% üle 75 aasta vanused. Selles patsientide populatsioonis ei olnud ohutuse mõttes olulisi erinevusi. Ilmselt ei mõjuta vanus trabectediini plasmakontsentratsiooni ega jaotusruumala. Seetõttu ei ole tavaliselt soovitatav kohandada annust ainuüksi vanusest lähtuvalt.

Maksakahjustus

Eriline ettevaatus ja annuse kohandamine võib olla vajalik maksakahjustusega patsientide puhul, sest süsteemne ekspositsioon trabectediinile on suurenenud ja hepatotoksilisuse tekkeoht võib olla suurem. Trabectedin Accord'i ei tohi kasutada patsientidel, kelle ravieelne bilirubiini sisaldus seerumis on suurenenud. Ravimise ajal Trabectedin Accord'iga tuleb jälgida maksafunktsiooni analüüse, sest vajalikuks võib osutuda annuse kohandamine (vt tabel 1 ja lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega (monoterapia korral kreatiniini kliirens $< 30 \text{ ml/min}$ ja kombineeritud ravi korral $< 60 \text{ ml/min}$) patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid tehtud ja seetõttu ei tohi neil Trabectedin

Accord'i kasutada (vt lõik 4.4). Trabektediini farmakokineetikat arvestades (vt lõik 5.2) ei ole kerge või mõõduka neerukahjustuse korral vaja annust kohandada.

Manustamisviis

On tungivalt soovitatav manustada ravim intravenoosselt tsentraalveeni kateetri kaudu (vt lõigud 4.4 ja 6.6).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus trabektediini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Samaaegne raske või kontrollimatu nakkus.
- Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).
- Kombinatsioonis kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Trabectedin Accord'iga ravimise alustamiseks peavad patsientide maksafunktsiooni näitajad vastama kindlatele kriteeriumitele. Kliiniliselt olulise maksahaiguse (nt aktiivne krooniline hepatiit) korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida ning annust vajadusel kohandada, sest maksakahjustuse tõttu on süsteemne ekspositsioon trabektediinile keskmiselt ligikaudu kaks korda suurem (vt lõik 5.2) ning seetõttu võib suureneda ka toksilisuse oht. Trabektediini ei tohi kasutada bilirubiini suurenenud seerumisisaldusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Enne ravi ja selle ajal tuleb jälgida kreatiiniini kliirensit. Trabectedin Accord'i ei tohi kasutada monoterapiana ja kombineeritud raviskeemis, kui kreatiiniini kliirens on vastavalt < 30 ml/min ja < 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Neutropeenia ja trombotsütopeenia

Väga sageli on kirjeldatud trabektediini raviga seotud 3. või 4. astme neutropeeniat ja trombotsütopeeniat. Enne ravi alustamist, iga nädal kahe esimese ravikuuri ajal ja seejärel üks kord ravikuuride vahel tuleb teha vererakkude täisanalüüs, sh määrata trombotsüütide arv (vt lõik 4.2). Palaviku tekkimisel tuleb viivitamatult otsida meditsiinilist abi. Kui tekib palavik, tuleb kohe alustada aktiivset toetavat ravi.

Trabectedin Accord'i ei tohi manustada patsientidele, kellel on ravi algul neutrofiilide arv vähem kui 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv vähem kui 100 000 rakku/mm³. Raske neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv < 500 rakku/mm³) tekkimisel, mis püsib kauem kui 5 päeva või millega kaasneb palavik või infektsioon, on soovitatav annust vähendada (vt lõik 4.2).

Iiveldus ja oksendamine

Kõikidele patsientidele tuleb oksendamise ennetuseks manustada kortikosteroide, näiteks deksametasooni (vt lõik 4.2).

Rabdomüolüüs ja tõsine kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemine (> 5 x ULN)

Trabektediini ei tohi kasutada, kui CPK on > 2,5 x ULN (vt lõik 4.2). Aeg-ajalt on kirjeldatud rabdomüolüüsi, mis on tavaliselt seotud müelotoksilisuse, maksafunktsiooni näitajate tõsise häirimisega ja/või neerupuudulikkuse või hulgiorganupuudulikkusega. Seetõttu tuleb nimetatud

mürgistusnähtude või lihasnõrkuse või -valu ilmnemisel CPK taset hoolikalt jälgida. Kui tekib rabdomüolüüs, siis on viivitamatult näidustatud toetavad meetmed: parenteraalne hüdratsioon, uriini alkaliseerimine ja dialüüs. Ravi Trabectedin Accord'iga tuleb katkestada, kuni patsient taastub täielikult.

Trabektediini ja rabdomüolüüsiga seostatud ravimeid (nt statiinid) koos manustades tuleb olla ettevaatlik, sest rabdomüolüüsi oht võib suurened.

Maksafunktsiooni testide hálbed

Enamikul patsientidest kirjeldati aspartaaminotransferaasi (ASAT) jaalaniinaminotransferaasi (ALAT) pöörduvat akuutset aktiivsuse suurenemist. Trabectedin Accord'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel on suurenenud bilirubiini sisaldus. Patsiendid, kellel ASAT, ALAT ja alkaalse fosfataasi aktiivsus ravikuuride vahel suureneb, võivad vajada annuse kohandamist (vt lõik 4.2).

Süstekoha reaktsioonid

On tungivalt soovitatav manustada ravim tsentraalveeni (vt lõik 4.2). Trabektediini manustamisel perifeersesse veeni võivad tekkida rasked süstekoha reaktsioonid.

Trabektediini ekstravasatsioon võib põhjustada koenekroosi, mille tõttu on vajalik koe eemaldamine. Spetsiaalne antidoot trabektediini ekstravasatsioonile puudub. Ekstravasatsiooni tuleb ravida tavapäraste meetoditega.

Allergilised reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on seoses trabektediini manustamisega, eraldi või koos PLD-ga, teatatud ülitundlikkusreaktsiooni juhtudest, mis väga harvadel juhtudel lõppesid surmaga (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Südame funktsioonihálired

Patsiente tuleb jälgida südamega seotud kõrvaltoimete või müokardi düsfunktsiooni suhtes.

Enne trabektediiniga alustamist ja seejärel 2-...3-kuuliste intervallidega, kuni trabektediini kasutamise lõpetamiseni, tuleb läbi viia põhjalik südamehindamine, sealhulgas vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) määramine ehk hokardiogrammi või mitmetasandilise omandamise skaneerimise (*multigated acquisition scan*, MUGA) abil.

Patsientidel, kellel on LVEF väiksem kui normaalne alampiir ($LVEF < LLN$), enne kumulatiivset antratsükliini annust $> 300 \text{ mg/m}^2$, kes on vanuses > 65 aastat, või kellel on anamneesis südameveresoonkonna haigused (eriti need, kes kasutavad südameravimeid), võib ravi ajal olla suurem risk südamepuudulikkuse tekkeks trabektediini monoterapiiana või kombinatsioonis doksorubitsiiniga.

Patsientidel, kellel on 3. või 4. raskusastmega südamega seotud kõrvaltoimed, mis viitavad kardiomiopaatiale, või patsientide puhul, kelle LVEF on langenud alla LLN-i (hinnatakse kas LVEF absoluutse vähenemisena $\geq 15\%$ või $< LLN$ -i absoluutse langusega $\geq 5\%$), tuleb trabektediini manustamine katkestada.

Kapillaaride lekke sündroom

Trabektediini kasutamisel on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest (sh surmaga lõppenutest). Võimaliku kapillaaride lekke sündroomi sümptomite tekkimisel, näiteks seletamatu turse hüpotensiooniga või ilma, peab raviarst uuesti hindama seerumi albumiinisaldust. Seerumi albumiinisalduse kiire langus võib viidata kapillaaride lekke sündroomile. Kui kapillaaride lekke sündroomi diagnoos on pärast teiste põhjuste välistamist kinnitust leidnud, peab raviarst ravi trabektediiniga lõpetama ja alustama kapillaaride lekke sündroomi juhiste kohast ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Muud

Tuleb vältida Trabectedin Accord'i ja võimalike CYP3A4 ensüümi inhibiitorite koos manustamist (vt lõik 4.5). Kui see ei ole võimalik, siis tuleb hoolikalt jälgida toksilisusereaktsioonide teket ja kaaluda trabektediini annuse vähendamist.

Trabektediini ja hepatotoksilisusega seostatud ravimite koos manustamisel tuleb olla ettevaatlik, sest hepatotoksilisuse oht võib suurened.

Trabektediini ja fenütoiini samaaegne kasutamine võib vähendada fenütoiini imendumist ja põhjustada krambihoogude ägenemist. Trabektediini manustamine koos fenütoiini või nõrgestatud elusvaktsiinidega ei ole soovitatav, koos kollapalaviku vaktsiiniga on see aga eriti vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tuleb vältida trabektediini ja alkoholi samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, rasestumise korral peaksid naised viivitamatult rääkima sellest oma raviarstile (vt lõik 5.3).

Fertiilses eas mehed peavad ravi ajal ja 5 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Täpsemat teavet hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta vt ka PLD ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju trabektediinile

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kuna trabektediin metaboliseerub peamiselt CYP3A4 kaudu, tõusevad trabektediini plasmakontsentratsioonid tõenäoliselt patsientidel, kellele manustatakse samaaegselt ravimeid, mis omavad sellele isoensüümile tugevalt inhibeerivat toimet. Sarnaselt võib trabektediini koosmanustamine tugevate CYP3A4 indutseerijatega kiirendada trabektediini metaboolset kliirensit. Kaks *in vivo* I faasi ravimitevaheliste koostoimete uuringut on kinnitanud tendentsi trabektediini ekspositsiooni suurenemisele ja vähenemisele koosmanustamisel vastavalt kas ketokonasooli või rifampitsiiniga.

Ketokonasooli koosmanustamisel trabektediiniga tõusis trabektediini plasmaekspositsioon ligikaudu 21% (C_{max}) ja 66% (AUC) võrra, uusi ohutusega seotud probleeme aga ei tuvastatud. Toksilisusenähte tuleb hoolikalt jälgida patsientidel, kes saavad trabektediini kombinatsioonis tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, flukonasool, ritonaviir, klaritromütsiin või aprepitant) ning selliseid kombinatsioone tuleb võimalusel vältida. Juhul kui selliste kombinatsioonide kasutamine on vältimatu, tuleb toksilisuse ilmnemisel rakendada asjakohaseid annuse kohandamise meetmeid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Rifampitsiini koosmanustamisel trabektediiniga langes trabektediini plasmaekspositsioon ligikaudu 22% (C_{max}) ja 31% (AUC) võrra. Seetõttu tuleb trabektediini samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenobarbitaal, naistepuna) võimalusel vältida (vt lõik 4.4).

Trabektediini hepatotoksilisuse tõttu tuleb vältida alkoholi kasutamist ravi ajal (vt lõik 4.4).

Prekliiniliste uuringute andmed näitavad, et trabektediin on P-gp substraat. P-gp pärssivate ravimite (nt tsüklosporiin, verapamiil) samaaegne manustamine võib muuta trabektediini jaotumist ja/või

eritumist. Selle koostoime kliiniline tähtsus, nt kesknärvisüsteemi (KNS) toksilisus, ei ole selge. Nimetatud olukordades tuleb olla ettevaatlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Trabektediini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Raseduse ajal kasutatuna võib trabektediin oma toimetehhanismi tõttu põhjustada tõsiseid väärenguid. Tiinetele rottidele manustamisel läbis trabektediin platsenta. Trabektediini ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui patsient rasestub ravi ajal, tuleb talle rääkida võimalikest ohtudest lootele (vt lõik 5.3) ja patsienti hoolikalt jälgida. Raseduse lõpus kasutatuna tuleb vastündinut hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, rasestumise korral peavad naised viivitamatult rääkima sellest oma raviarstile (vt lõik 5.3).

Ravi ajal rasestudes tuleb kaaluda geneetilise nõustamise võimalust.

Imetamine

Ei ole teada, kas trabektediin eritub rinnapiima. Loomadel ei ole trabektediini eritumist piimaga uuritud. Ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist on imetamine keelatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Fertiilses eas mehed peavad ravi ajal ja 5 kuud (vt lõik 4.4) pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Trabektediinil võib olla genotoksilisi toimeid. Trabectedin Accord'iga ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, seetõttu tuleb patsientidele soovitada munarakkude või sperma külmutamist enne ravi algust.

Geneetiline nõustamine on soovitatav ka patsientidele, kes tahavad lapsi saada pärast ravi lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Trabektediini saanud patsientidel on siiski kirjeldatud väsimust ja/või asteeniat. Patsiendid, kellel ravi ajal tekivad nimetatud kõrvaltoimed, ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Enamikul (monoteraapia korral 91% ja kombineeritud ravi korral 99,4%) trabektediiniga ravitud patsientidest võivad tekkida mis tahes astme kõrvaltoimed ja vähem kui kolmandikul patsientidest (monoteraapia korral 10% ja kombineeritud ravi korral 25%) võivad tekkida tõsised 3. või 4. astme kõrvaltoimed. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed mis tahes tõsidusastmes olid neutropeenia, iiveldus, oksendamine, ASAT/ALAT aktiivsuse suurenemine, aneemia, väsimus, trombotsütopeenia, isutus ja kõhulahtisus.

1,9% ja 0,6% vastavalt monoteraapia ja kombineeritud raviskeemiga ravitud patsientidest tekkisid surmaga lõppenud kõrvaltoimed. Neid põhjustasid sageli nähtude kombinatsioonid nagu

pantsütopeenias, febrilne neutropeenias, sepsis, maksahäired, neerupuudulikkus või hulgiorganapuudulikkus ja rabdomüolüüs.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Järgnev trabektediini ohutusprofiil põhineb kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgsetes uuringutes ja spontaansestestest teatistest teatatud kõrvaltoimetel.

Juuresolevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mis tekkisid pehmekoe sarkoomi ja munasarjavähiga patsientidel, keda raviti trabektediiniga soovitatava raviskeemiga kummagi näidustuse puhul. Sageduste kirjeldamisel on näidatud nii kõrvaltoimed kui ka laborianalüüsides väärtused.

Kõrvaltoimed on rühmitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon	Sepsis	Septiline šokk	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenias Trombotsütopeenias Aneemias Leukopeenias	Febrilne neutropeenia		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus	Dehüdratsioon Hüpokaleemia		
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus Maitsetundlikkuse häired Perifeerne sensoorne neuropaatia Sünkoop*		
Südamehäired		Südamepekslemine* Vasaku vatsakese funktsioonihäire*		
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Nahaõhetus	Kapillaaride lekkesündroom	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe Köha	Kopsuemboolia*	Kopsuturse	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu Iiveldamine Oksendamine Kõhukinnisus Stomatiit Kõhulahtisus	Düspepsia		

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres Bilirubiini sisalduse suurenemine veres	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine		Maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Palmaar-plantaarse erütrodüssteesia sündroom*	Lööve Alopeetsia Naha hüperpigmentatsioon*		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres	Artralgia Müalgia	Rabdomüolüüs	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus Pürekia Turse Limaskestapõletik*	Süstekoha reaktsioonid	Ekstravasatsioon Pehmekoe nekroos	
Uuringud	Kreatiini sisalduse suurenemine veres Albumiini sisalduse vähenemine veres	Kehakaalu vähenemine		

* Ravimi kõrvaltoime ainult munasarjavähiga patsientidel, muu hulgas uuringu ET743-OVA-301 andmed, mis on randomiseeritud 3. faasi uuring, kus registreeriti 672 patsienti, kes manustasid kas trabektediini (1,1 mg/m²) ja PLD-d (30 mg/m²) iga kolme nädala järel või PLD-d (50 mg/m²) iga nelja nädala järel; ja uuringu ET743-OVC-3006 andmed, kuhu registreerus 576 patsienti, kes manustasid kas PLD-d (30 mg/m²) ja selle järel trabektediini (1,1 mg/m²) iga kolme nädala järel või ainult PLD-d (50 mg/m²) iga nelja nädala järel.

Uuringu ET743-OVA-301 trabektediini + PLD ravirühmas esines mittevalgenahalistel patsientidel (peamiselt asiadid) suurema esinemissagedusega kui valgenahalistel patsientidel 3. või 4. astme kõrvaltoimeid (96% vs 87%) ja tõsiseid kõrvaltoimeid (kõiki astmeid 44% vs 23%). Erinevusi täheldati põhiliselt seoses neutroopenia (93% vs 66%), aneemia (37% vs 14%) ja trombotsütoopeeniaga (41% vs 19%). Kuid hematoloogilise toksilisusega seotud kliiniliste tüsistuste, näiteks raskete infektsioonide või verejooksude või surmaga lõppevate või ravi lõpetamist põhjustavate tüsistuste esinemissagedus oli mõlemas alampopulatsioonis sarnane.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõige sagedamad kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired

Neutroopenia

Neutroopenia on kõige sagedam hematoloogiline toksilisus. Neutroopenia oli ennustatava muustriga: kiire algusega ning pöörduv, harva seotud palaviku või nakkusega. Mediaanne aeg neutrofiilide

madalaima tasemeni oli 15 päeva ning nende tasemed taastusid nädalaga. Monoteraapia raviskeemiga ravitud patsientide ravikuuride analüüsid näitasid, et 3. ja 4. astme neutropeenia ilmnes vastavalt ligikaudu 19% ja 8% ravikuuridest. Febriilne neutropeenia tekkis selles populatsioonis 2% patsientidest ja < 1% ravikuuridest.

Trombotsütopeenia

Trombotsütopeeniaga seotud veritsemisnähte esines < 1% monoteraapia raviskeemiga ravitud patsientidest. Nende patsientide ravikuuride analüüsid näitasid 3. ja 4. astme trombotsütopeenia tekkimist vastavalt ligikaudu 3% ja < 1% ravikuuridest.

Aneemia

Aneemia ilmnes monoteraapia ja kombineeritud raviskeemi kasutamisel vastavalt 93% ja 94% patsientidest. Vastavalt 46% ja 35% patsientidest olid juba uuringu alguses aneemilised. Monoteraapiaga ravitud patsientide ravikuuride analüüsid näitasid 3. ja 4. astme aneemia tekkimist vastavalt ligikaudu 3% ja 1% ravikuuridest.

Maksa ja sapiteede häired

ASAT/ALAT aktiivsuse suurenemine

Nii ASAT kui ka ALAT puhul oli maksimaalse väärtuse saavutamise mediaanne aeg 5 päeva. Enamik väärtustest vähenes esimese astmeni või lahenes 14. kuni 15. päevaks (vt lõik 4.4). Monoteraapia raviskeemiga ravitud patsientide ravikuuride analüüs näitas 3. astme ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemist vastavalt 12% ja 20% ravikuuridest. 4. astme ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemine ilmnes vastavalt 1% ja 2% ravikuuridest. Enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemisest taandus esimese astmeni või ravieelsele tasemele 15 päeva jooksul, vähem kui 2% ravikuuride puhul kulus selleks üle 25 päeva. ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine ei olnud kumulatiivne, aja jooksul ilmnes suundumus vähem väljendunud tõusule.

Hüperbilirubineemia

Bilirubiini sisalduse maksimaalne väärtus saavutati ligikaudu ühe nädala möödudes ja see lahenes ligikaudu kahe nädala jooksul pärast esmast teket.

Aeg-ajalt (esinemissagedusega vähem kui 1% üksiknähtudest) tekkisid rasket toksilisust prognoosivad maksafunktsiooni analüüsides tulemused (Hy seaduspärasuse kohaselt) ja raskele maksakahjustusele viitavad kliinilised nähud, sealhulgas ikterus, hepatomegalia või valud maksa piirkonnas. Vähem kui 1% patsientidest tekkis mõlema ravikuuri kasutamisel surmaga lõppenud maksakahjustus.

Muud kõrvaltoimed

Maksapuudulikkus: trabektediini ravi saanud raskete haigusseisunditega patsientidel on harva teatatud maksapuudulikkuse juhtudest (sh surmaga lõppenutest) nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt. Mõned riskitegurid, mis võisid neil juhtudel trabektediini toksilisust tugevdada, olid suunistele mittevastav annustamine, võimalik koostoime CYP3A4-ga mitme konkureeriva CYP3A4 substraadi või CYP3A4 inhibiitori tõttu, või ennetava deksametasooni mittekasutamine.

Kapillaaride lekke sündroom: trabektediini kasutamisel on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest (sh surmaga lõppenutest) (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Trabektediini üleannustamise kohta on andmed piiratud. Peamised oodatavad toksilised reaktsioonid on seedetrakti nähud, luuüdi supressioon ja maksatoksisus. Praegu ei ole olemas trabektediinile

spetsiifilist antidooti. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel rakendada sümptomaatilisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, ATC-kood: L01CX01.

Toimemehhanism

Trabektediin seondub deoksüribonukleiinhappe (DNA) spiraali väikese vaoga ja painutab spiraali suure vao poole. Nimetatud seondumine DNA-ga vallandab toimekaskaadi, mis mõjutab mitmeid transkriptsioonifaktoreid, DNA-ga seonduvaid valke ja DNA reparatsiooni. Selle tulemusena rakutsüklil häirub.

Farmakodünaamilised toimed

Trabektediin avaldab antiproliferatiivset toimet nii *in vitro* kui ka *in vivo* inimese mitmesuguste kasvajate rakuliinidele ning eksperimentaalsetele vähkkasvajatele, sealhulgas sarkoomi, rinnavähi, mitte-väikerakulise kopsuvähi, munasarjavähi ja melanoomi puhul.

Elektrokardiogrammi (EKG) uuringud

Platseebokontrolliga QT/QTc uuringus trabektediin ei pikendanud QTc-intervalli kaugelearenenud soliidtuumoritega patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Trabektediini tõhususe ja ohutuse andmed selle kasutamise kohta pehmekoe sarkoomi ravis põhinevad randomiseeritud uuringul, milles osalesid patsiendid lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud lipo- või leiomüosarkoomidega, ja kelle haigus oli progresseerunud või taastekkinud pärast eelnevat ravi vähemalt antratsükliinide ja ifosfamiidiga. Selles uuringus manustati trabektediin kas annuses 1,5 mg/m² 24 tundi kestva veenisiseses infusioonina iga kolme nädala järel, või annuses 0,58 mg/m² nädalas 3 tundi kestva veenisiseses infusioonina kolmel nädalal 4-nädalasest ravikuurist. Uuringus tehti progressioonini kuluva lõpliku aja analüüs (*final time to progression*, TTP), milles näidati suhtelise progressiooniohu vähenemist 26,6% võrra 24t/3n rühma patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,734, usaldusintervall (CI): 0,554...0,974). Mediaansed TTP väärtused olid 3,7 kuud (CI: 2,1...5,4 k) 24t/3n rühmas ja 2,3 kuud (CI: 2,0...3,5 k) 3t-n rühmas (p=0,0302). Üldises elulemuses (ÜE) olulist erinevust ei täheldatud. Keskmine ÜE oli 24t/3n raviskeemi korral 13,9 kuud (CI: 12,5...18,6) ja ühe aasta möödudes oli elus 60,2% patsientidest (CI: 52,0...68,5%).

Täiendavad andmed ravimi tõhususe kohta on kättesaadavad samasuguses populatsioonis ja sama ravirežiimiga tehtud kolmest 2. faasi uuringust. Nimetatud uuringutes osales kokku 100 patsienti lipo- ja leiomüosarkoomiga ja 83 patsienti teist tüüpi sarkoomiga.

Pehmete kudede sarkoomiga patsientidele mõeldud laiendatud juurdepääsu programmi tulemused (uuring ET743-SAR-3002) näitavad, et 903 uuringus osalejale, kelle üldist elulemust hinnati, oli elulemuse mediaan 11,9 kuud (95% CI: 11,2; 13,8). Kasvaja histoloogilise tüübi alusel oli elulemuse mediaan leiomüosarkoomidega ja liposarkoomidega uuringus osalejatel 16,2 kuud [95% CI: 14,1; 19,5] ning muude sarkoomi tüüpidega uuringus osalejatel 8,4 kuud [95% CI: 7,1; 10,7]. Liposarkoomiga uuringus osalejate elulemuse mediaan oli 18,1 kuud [95% CI: 15,0; 26,4] ja leiomüosarkoomiga uuringus osalejatel 16,2 kuud [95% CI: 11,7; 24,3].

Täiendavaid andmeid efektiivsuse kohta saadi randomiseeritud, aktiivse kontrolli 3. faasi uuringust, milles võrreldi trabektediini ja dakarbasiini (uuring ET743-SAR-3007) mitte-eemaldatava või

metastaatilise lipo- või leiomyosarkoomiga patsientidel, keda oli varem ravitud vähemalt antratsükliini ja ifosfamiidi sisaldava raviskeemiga või antratsükliini sisaldava raviskeemiga ja ühe täiendava tsütotoksilise keemiaraviskeemiga. Trabektediini rühma patsientidele tuli manustada enne iga trabektediini infusiooni 20 mg deksametasooni intravenoosse süstena. Trabektediini rühma [1,5 mg/m² iga 3 nädala järel (iga 3 nädala järel 24 tundi)] randomiseeriti kokku 384 patsienti ja dakarbasiini rühma (1 g/m² iga 3 nädala järel) 193 patsienti. Patsientide vanuse mediaan oli 56 aastat (vahemik 17 kuni 81), 30% olid mehed, 77% europiidsest rassist, 12% afroameeriklased ja 4% asiaadid. Trabektediini ja dakarbasiini rühma patsientide ravi kestuse mediaan oli vastavalt 4 ja 2 tsüklit. Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mis hõlmas 381 surmajuhtumit (66% kõigist randomiseeritud patsientidest): 258 (67,2%) surmajuhtumit trabektediini rühmas ja 123 (63,7%) surmajuhtumit dakarbasiini rühmas (riskisuhe 0,927 [95% usaldusvahemik: 0,748, 1,150; $p = 0,4920$]). Lõppanalüüsis olulisi erinevusi ei olnud, kusjuures järelkontrolli mediaan (21,2 kuud) andis trabektediini rühmas tulemuseks elulemuse mediaani 13,7 kuud (95% usaldusvahemik: 12,2, 16,0) ja dakarbasiini rühmas 13,1 kuud [95% usaldusvahemik: 9,1, 16,2]. Allpool tabelis on esitatud peamiste teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte:

Uuringu ET743-SAR-3007 efektiivsuse näitajad

Tulemusnäitajad / uuringu populatsioon	Trabektediin	Dakarbasiin	Riskitiheduste / šansside suhe	p -väärtus
Esmane tulemusnäitaja	n = 384	n = 193		
Üldine elulemus, n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748...1,150)	0,4920
Teised tulemusnäitajad	n = 345	n = 173		
Progresseerumiseta elulemus (kuudes; 95% usaldusvahemik)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	< 0,0001
Ravivastuse üldine esinemissagedus, n (%); šansside suhe (95% usaldusvahemik)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
Ravivastuse kestus (kuudes; 95% usaldusvahemik)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
Kliinilise kasu määr, n (%); šansside suhe (95% usaldusvahemik)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45; 3,7)	< 0,0002

Täiendavad efektiivsusega seotud andmed saadi randomiseeritud, avatud mitmekeskuselises 2. faasi uuringust [JapicCTI-121850], mis viidi läbi translokatsiooniga seotud sarkoomiga jaapanlastest patsientidel, kellel esines kõige sagedamini müksoidne ümarrakuline liposarkoom (n = 24), sünoviaalne sarkoom (n = 18), mesenhümaalne kondrosarkoom (n = 6) ja skeletiväline Ewingi sarkoom/PNET, alveolaarne pehmete kudede sarkoom, alveolaarne rabdomüosarkoom ja selgerakk-sarkoom (igat n = 5). Uuringus hinnati trabektediini efektiivsust ja ohutust võrreldes parima toetava raviga teise valiku või hilisema ravina kaugelearenenud translokatsiooniga seotud sarkoomiga patsientidel või patsientidel, kellel ei tekkinud ravivastust standardsele keemiaravile või kes seda ei talunud. Patsientidele manustati jaapanlastest patsientidele soovitatud trabektediini annus 1,2 mg/m² [1,2 mg/m² üks kord iga 3 nädala järel (iga 3 nädala järel 24 h)]. Uuringusse registreeriti kokku 76 jaapanlasest patsienti, kellest 73 patsienti hõlmati lõplike analüüside kogumiga. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progresseerumiseta elulemus, mis oli trabektediini kasutamisel statistiliselt oluliselt parem võrreldes parima toetava raviga [riskitiheduste suhe = 0,07; 95% usaldusvahemik: 0,03...0,16; $p < 0,0001$], progresseerumiseta elulemuse mediaan oli trabektediini rühmas 5,6 kuud [95% usaldusvahemik: 4,1...7,5] ja parima toetava ravi rühmas 0,9 kuud [95% usaldusvahemik: 0,7...1,0]. Teised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse analüüs RECIST-i ja Choi kriteeriumite alusel. RECIST-i kriteeriumeid kasutades oli trabektediiniga ravitud patsientide üldise ravivastuse esinemissagedus 3 (8,1%; 95% usaldusvahemik: 1,7...21,9%) ja parima toetava raviga ravitud patsientidel 0 (0%, 95% usaldusvahemik: 0,0...9,7%) ning kliinilise kasu määr oli vastavalt 24 (64,9%, 95% usaldusvahemik: 47,5...79,9%) võrreldes 0-ga (0%, 95% usaldusvahemik: 0,0...9,7%).

Choi kriteeriumite põhjal oli trabektediiniga ravitud patsientide üldise ravivastuse esinemissagedus 4 (10,8%; 95% usaldusvahemik: 3,0...25,4%) ja parima toetava raviga ravitud patsientidel 0 (0%, 95% usaldusvahemik: 0,0...9,7%), ning kliinilise kasu määr oli vastavalt 7 (18,9%, 95% usaldusvahemik: 8,0...35,2%) võrreldes 0-ga (0%, 95% usaldusvahemik: 0,0...9,7%).

Trabektediini ja PLD kombineeritud ravi efektiivsus munasarjavähi korral põhineb randomiseeritud 3. faasi uuringu ET743-OVA-301 andmeil, milles 672 patsienti said kas iga 3 nädala järel trabektediini (1,1 mg/m²) ja PLD-d (30 mg/m³) või iga 4 nädala järel PLD-d (50 mg/m³). Progresseerumiseta elulemuse esmane analüüs tehti 645 patsiendi kohta, kelle haigus oli mõõdetav, ning seda hindasid sõltumatud röntgenoloogid. Kombineeritud ravi rühmas vähenes haiguse progresseerumise risk 21% võrreldes ainult PLD kasutamisega (riskitiheduste = 0,79, CI: 0,65...0,96, p = 0,0190). Ka progresseerumiseta elulemuse ja ravivastuse määra sekundaarne analüüs näitas kombineeritud ravi paremust. Põhiliste efektiivsuse analüüside tulemused on esitatud kokkuvõtlikult järgmises tabelis:

Efektiivsuse analüüsid uuringust ET743-OVA-301

	Trabektediin + PLD	PLD	Riskitiheduste/šansside suhe	p- väärtus
Progresseerumiseta elulemus				
Sõltumatute röntgenoloogide hinnang, mõõdetav haigus *	n = 328	n = 317		
Progresseerumiseta elulemuse mediaan (95% usaldusvahemik) (kuudes)	7,3 (5,9...7,9)	5,8 (5,5...7,1)	0,79 (0,65...0,96)	0,0190 ^a
Progresseerumiseta elulemus 12 kuud (95% usaldusvahemik) (%)	25,8 (19,7...32,3)	18,5 (12,9...24,9)		
Sõltumatute röntgenoloogide hinnang, kõik randomiseeritud	n = 336	n = 335		
Progresseerumiseta elulemuse mediaan (95% usaldusvahemik) (kuudes)	7,4 (6,4...9,2)	5,6 (4,2...6,8)	0,72 (0,60...0,88)	0,0008 ^a
Üldine elulemus (lõplik analüüs – n = 522 sündmust)				
Kõik randomiseeritud	n = 337	n = 335		
Üldise elulemuse mediaan (95% usaldusvahemik) (kuudes)	22,2 (19,3...25,0)	18,9 (17,1...21,5)	0,86 (0,72...1,02)	0,0835 ^a
Üldine elulemus plaatina suhtes tundlikus populatsioonis (lõplik analüüs n=316 sündmust)				
	n=218	n=212		
Üldise elulemuse mediaan (95% usaldusvahemik) (kuudes)	27,0 (24,1...31,4)	24,1 (20,9...25,9)	0,83 (0,67...1,04)	0,1056 ^a
Ravivastuse üldine esinemissagedus (ORR)				
Sõltumatute röntgenoloogide hinnang, kõik randomiseeritud	n = 337	n = 335		
Ravivastuse üldine esinemissagedus (95% usaldusvahemik) (%)	27,6 (22,9...32,7)	18,8 (14,8...23,4)	1,65 (1,14...2,37)	0,0080 ^b

* Esmane efektiivsuse analüüs

^a Logaritmiline astaktest

^b Fisheri test

Sõltumatu onkoloogilise hinnangu kohaselt oli patsientidel, kellel oli plaatinavaba intervall < 6 kuud (35% trabektediin + PLD ja 37% PLD ravirühmas), progresseerumiseta elulemus mõlemas ravirühmas sarnane – progresseerumiseta elulemuse mediaan oli 3,7 kuud (riskitiheduste suhe = 0,89, CI: 0,67...1,20). Patsientidel, kellel oli plaatinavaba intervall ≥ 6 kuud (65% trabektediin + PLD ja 63% PLD ravirühmas), oli progresseerumiseta elulemuse mediaan trabektediin + PLD rühmas 9,7 kuud võrreldes 7,2 kuuga PLD monoterapia rühmas (riskitiheduste suhe = 0,66, CI: 0,52...0,85).

Lõplikus analüüsis avaldus trabektediin + PLD kombinatsiooni toime võrreldes ainult PLD kasutamisega üldisele elulemusele selgemini patsientidel, kellel oli plaatinavaba intervall ≥ 6 kuud (plaatina suhtes tundlik populatsioon: 27,0 vs 24,1 kuud, riskitiheduste suhe = 0,83, CI: 0,67...1,04), kui patsientidel, kellel oli plaatinavaba intervall < 6 kuud (plaatina suhtes tundlik populatsioon: 14,2 vs 12,4 kuud, riskitiheduste suhe = 0,92, CI: 0,70...1,21).

Trabektediin + PLD kasu üldisele elulemusele ei tulenenud järgmiste ravide mõjust, mis olid kahes ravirühmas hästi tasakaalustatud.

Mitmemõõtmelistes analüüsides, mis hõlmasid ka plaatinavaba intervalli, oli ravi statistiliselt üldise elulemuse suhtes oluliselt efektiivsem trabektediin + PLD kombinatsiooniga võrreldes ainult PLD kasutamisega (kõik randomiseeritud: $p = 0,0285$; plaatina suhtes tundlik populatsioon: $p = 0,0319$).

Elukvaliteedi üldiste näitajate osas ravirühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud.

Trabektediin + PLD kombinatsiooniga ravi retsidiveerunud munasarjavähi vastu hinnati samuti uuringus ET743-OVC-3006, faasi uuringus, milles uuriti munasarjavähiga naisi, kellele randomiseeriti pärast teise plaatina sisaldava ravi nurjumist trabektediin ($1,1 \text{ mg/m}^2$) ja PLD-d (30 mg/m^2) iga 3 nädala järel või PLD-d (50 mg/m^2) iga 4 nädala järel. Uuringus osalejad pidid olema plaatina suhtes tundlikud (plaatinavaba intervall ≥ 6 kuud) pärast esimest plaatina sisaldavat ravi ja neil pidi olema täielik või osaline reaktsioon plaatina sisaldavale teise valiku keemiaravile (ilma plaatinavaba intervalli piiranguteta), mis tähendab, et need patsiendid võisid olla kas plaatina suhtes tundlikud (plaatinavaba intervall ≥ 6 kuud) või plaatina suhtes resistentsed (plaatinavaba intervall < 6 kuud) pärast teist plaatina sisaldavat ravi. Järeanalüüsiga tehti kindlaks, et 42% registreeritud uuringus osalejatest olid plaatina suhtes resistentsed (plaatinavaba intervall < 6 kuud) pärast nende viimast plaatina sisaldavat ravi.

Uuringu ET743-OVC-3006 esmane tulemusnäitaja oli üldine elumus ja teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid progresseerumiseta elumus ja üldise ravivastuse esinemissagedus. Uuringusse registreeriti ligikaudu 670 patsienti, kellest 514 surid, mistõttu tuvastati üldise elulemuse riskimäär 0,78 80% jõuga kahepoolse märkimisväärsuse tasemega 0,05, mis hajutati kahe plaanitud elulemuse analüüsi vahel, vahepealne (60% või 308/514 surmast) ja lõplik analüüs (514 surma). Sõltumatu Andmejärelvalvekomitee (IDMC) palvel tehti kaks varast plaanimata ebatõhususe analüüsi. Teise ebatõhususe analüüsi järel, mille tulemus oli 45% plaanitud sündmustest (232/514 surmast) soovitas IDMC uuringa lõpetada: 1) üldise elulemuse esmase analüüsi ebatõhususe ja 2) liigse ohu tõttu, mis tuleneb kõrvaltoimete tasakaalutusest mitte trabektediin + PLD heaks. Pärast uuringu ennetähtaegset lõpetamist lõpetas 9% (52/572 ravisaajast) ravi, 45% (260/576 randomiseeritud) peatas järelkontrollid ja 54% (310/576 randomiseeritud) eemaldati elulemuse hinnangust, mis välistas progresseerumiseta elulemuse ja üldise elulemuse tulemusnäitajate usaldusväärse hindamise.

Trabektediin + PLD võrdlemiseks plaatinaval põhineva raviskeemiga plaatina suhtes tundlikel patsientidel puuduvad andmed.

Lapsed

I...II faasi uuringus SAR-2005 osales kokku 50 rabadomüosarkoomi, Ewingi sarkoomi või mitte-rabadomüosarkoomse pehme koe sarkoomiga last. Kaheksat patsienti raviti annusega $1,3 \text{ mg/m}^2$ ja 42 patsienti annusega $1,5 \text{ mg/m}^2$. Trabektediini manustati 24-tunnise intravenoosse infusioonina iga 21 päeva järel. Neljakümnel patsiendil oli ravivastus täielikult hinnatav. Täheldati üht tsentraalselt kinnitatud osalist ravivastust: üldine ravivastuse esinemissagedus: 2,5% usaldusvahemik 95% (0,1%...13,2%). Osaline ravivastus vastas alveolaarse rabadomüosarkoomiga patsiendile. Ravivastuse kestus oli 6,5 kuud. Ravivastust ei täheldatud Ewingi sarkoomi ja mitte-rabadomüosarkoomse pehme koe sarkoomi puhul [ravivastuse esinemissagedus: 0%, usaldusvahemik 95% (0%...30,9%)]. Kolm patsienti saavutasid stabiilse haiguse (üks rabadomüosarkoomiga pärast 15 tsüklit, üks käävrakulise sarkoomiga pärast 2 tsüklit ja üks Ewingi sarkoomiga pärast 4 tsüklit).

Kõrvaltoimete hulka kuulusid pöörduv maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja hematoloogilised nähud, lisaks teatati ka palavikust, infektsioonist, dehüdratsioonist ja tromboosist/embooliast.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Pärast ravimi intravenooset manustamist püsiva infusioonina on süsteemne ekspositsioon võrdelises seoses annusega, seda kuni annuseni 1,8 mg/m² (kaasa arvatud). Trabektediini farmakokineetiline profiil on kooskõlas mitmeosalise dispositsiooni mudeliga.

Pärast veenisest manustamist on trabektediinil märkimisväärselt suur jaotusmaht, mis on kooskõlas laialdase seondumisega kudede ja plasmavalkudega (94 kuni 98% trabektediinist on plasmavalkudega seondunud). Trabektediini tasakaalukontsentratsiooni juures ületab selle jaotusmaht 5000 liitrit.

Biotransformatsioon

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral vastutab trabektediini oksüdatiivse metabolismi eest tsütokroom P450 3A4, mis on tsütokroom P450 isoensüüm. Teised P450 ensüümid võivad metabolismi soodustada. Trabektediin ei indutseeri ega pärsi põhilisi tsütokroom P450 ensüüme.

Eritumine

Inimestel eritub trabektediin muutumatul kujul vähesel määral neerude kaudu (vähem kui 1%). Lõplik poolväärtusaeg on pikk (lõpliku eritumisfaasi väärtus populatsioonis on 180 tundi). Pärast radioaktiivselt märgistatud trabektediini manustamist vähihaigetele patsientidele oli keskmine (SD) üldradioaktiivsusest taastumise väärtus väljaheites 58% (17%) ja keskmine (SD) väärtus uriinis 5,8% (1,73%). Trabektediini kogu keha kliirens on ligikaudu 35 l/h, mis põhineb populatsiooni trabektediini plasmakliirensi (30,9 l/h) ja vere/plasma suhte (0,89) hinnangulistel arvutustel. See väärtus võrdub ligikaudu ühe poolega inimese maksa verevoolutuse mahust. Seega on trabektediini ekstraktsiooni ulatus mõõdukas. Trabektediini plasmakliirensi hinnanguline varieeruvus populatsioonis on patsientide vahel 49% ja patsientide siseselt 28%.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et manustamisel koos PLD-ga vähenes trabektediini plasmakliirens 31%; samaaegne manustamine trabektediiniga PLD farmakokineetikat vereplasmas ei mõjutanud.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilised uuringud näitavad, et trabektediini plasmakliirens ei sõltu vanusest (ulatuses 19...83 aastat), soost, kehakaalust (vahemikus 36 kuni 148 kg) ega kehapindalast (vahemikus 0,9 kuni 2,8 m²). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt olid jaapanlastest patsientidel annusetaseme 1,2 mg/m² korral trabektediini kontsentratsioonid vereplasmas samaväärsed lääneriikide mittejaapanlastest populatsioonide kontsentratsioonidega 1,5 mg/m² korral.

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel mõõdeti kreatiniini kliirensi väärtused ($\geq 30,3$ ml/min), asjakohaseid tõendeid neerufunktsiooni mõjust trabektediini farmakokineetikale ei leitud. Andmed patsientide kohta kreatiniini kliirensiga alla 30,3 ml/min puuduvad. ¹⁴C-märgistatud trabektediini ühekordse annuse manustamise järel on taastumine üldradioaktiivsusest uriinis vähenenud (kõikidel uuritud patsientidel < 9%), see näitab neerukahjustuse vähest mõju trabektediini ja selle metaboliitide eliminatsioonile.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju trabektediini farmakokineetikale hinnati 15 vähiga patsiendil annusevahemikus 0,58...1,3 mg/m², mida manustati 3-tunniste infusioonidena. Trabektediini ühekordse annuse 0,58 mg/m² (n = 3) või 0,9 mg/m² (n = 3) manustamise järgselt suurenes geomeetriline keskmine annuse suhtes normaliseeritud trabektediini ekspositsioon (AUC) 97% (90% CI: 20%, 222%) kuuel

mõõduka maksakahjustusega (bilirubiini sisaldus seerumis suurenenud $1,5 \dots 3 \times \text{ULN}$ ja aminotransferaaside (ASAT või ALAT) aktiivsus suurenenud $< 8 \times \text{ULN}$) patsiendil võrreldes üheksa normaalse maksafunktsiooniga patsiendiga pärast trabektediini ühekordse annuse $1,3 \text{ mg/m}^2$ manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed näitasid trabektediini vähest mõju südameveresoontele, respiratoorsele ja kesknärvisüsteemile, seda ekspositsioonide korral, mis jäid allapoole terapeutilist kliinilist piiri (AUC tingimustes).

Trabektediini toimet kardiovaskulaarsele ja respiratoorsele funktsioonile uuriti *in vivo* (narkoosis pikasabalistel makaakidel). Saavutamaks maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max} väärtused) kliinikus nähtud ulatuses, valiti 1-tunnine infusioonigraafik. Saavutatud trabektediini plasmakontsentratsiooni väärtused olid $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), mis olid suuremad kui annusega $1500 \text{ } \mu\text{g/m}^2$ 24 t infusiooni järgselt saadud väärtused (C_{max} $1,8 \pm 1,1 \text{ ng/ml}$) ja sarnased sama annuse manustamisel 3 t infusiooniga (C_{max} $10,8 \pm 3,7 \text{ ng/ml}$).

Trabektediini esmane toksilisus väljendus müelosupressiooni ja hepatotoksilisusena. Ilmnud nähud olid hematopoeetiline toksilisus (raske leukopeenia, aneemia, lümfi ja luuüdi kahjustus), maksafunktsiooni näitajate suurenemine, hepatotsellulaarne degeneratsioon, soole epiteelirakkude nekroos, süstekoha tõsised lokaalsed reaktsioonid. Neerude toksikoloogilised nähud tehti kindlaks ahvidel mitmekuulistes toksilisuse uuringutes. Need leiud olid sekundaarsed rasketele lokaalsetele süstekoha reaktsioonidele ning seetõttu ei saa neid kindlalt seostada trabektediiniga. Siiski tuleb nimetatud neeruleidude tõlgendamisel olla ettevaatlik ning ei saa välistada raviga seotud toksilisust.

Trabektediin on genotoksiline nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Pikaajalisi kartsinogeneesuse uuringuid ei ole tehtud.

Fertiilsuse uuringuid ei ole trabektediiniga tehtud, kuid toksilisuse uuringutes on korduvate annuste kasutamisel täheldatud väheseid histopatoloogilisi muutusi gonadides. Arvestades liituvate toimete loomust (tsütotoksilisus ja mutageensus), võib ravim tõenäoliselt mõjutada reproduktiivset funktsiooni.

Uuringus, mille raames manustati tiinetele rottidele intravenoosselt ^{14}C -trabektediini ühekordne annus $0,061 \text{ mg/kg}$, täheldati trabektediini platsenta läbimist ja loote kokkupuudet trabektediiniga. Loote kudede radioaktiivsuse maksimaalne kontsentratsioon sarnanes ema plasmas või veres oleva kontsentratsiooniga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Kaaliumdivesinikfosfaat
Fosforhape (pH reguleerimiseks)
Kaaliumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Trabectedin Accord'i ei tohi segada ega lahjendada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

Trabectedin Accord 0,25 mg

18 kuud.

Trabectedin Accord 1 mg

24 kuud

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 tunni jooksul temperatuuril 20 °C kuni 25 °C ja 2 °C kuni 8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim kohe lahjendada ja ära kasutada. Kui ravimit ei lahjendata ja kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodis ei välista mikrooboloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Trabectedin Accord 0,25 mg

Bromobutüülkummist punnkorgiga ja alumiiniumist eemaldatava katte ja tumesinise plastist kettaga I tüüpi klaasviaal, mis sisaldab 0,25 mg trabektediini.

Iga karp sisaldab ühte viaali.

Trabectedin Accord 1 mg

Bromobutüülkummist punnkorgiga ja alumiiniumist eemaldatava katte ja tumesinise plastist kettaga I tüüpi klaasviaal, mis sisaldab 1 mg trabektediini.

Iga karp sisaldab ühte viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Veenisisese infusiooni ettevalmistus

Trabectedin Accord tuleb enne veeniinfusiooni manustamiskõlblikuks muuta ja täiendavalt lahjendada. Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada sobivaid aseptilisi töövõtteid (vt manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhiseid).

Kombineeritud ravi kasutamisel koos PLD-ga tuleb veenitee pärast PLD manustamist ja enne Trabectedin Accord'i manustamist hoolikalt loputada 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahusega. Muu lahjendi kasutamisel veenitee loputamiseks peale 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse võib PLD sadestuda. (konkreetsed käsitlemisjuhiseid vt ka PLD ravimi omaduste kokkuvõttest).

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

Trabectedin Accord 0,25 mg

Iga viaal sisaldab 0,25 mg trabektediini, mis tuleb lahjendada 5 ml steriilse süsteveega. Valmistatud lahuse kontsentratsioon on 0,05 mg/ml ning see on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Viaali süstitakse süstlaga 5 ml steriilset süstevett. Viaali tuleb raputada, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Valmistatud lahus on selge, värvitu või kergelt kollakas, nähtavate osakesteta.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 0,05 mg/ml trabektediini. Vajalik on edasine lahjendamine ja lahus on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Trabectedin Accord 1 mg

Iga viaal sisaldab 1 mg trabektediini, mis tuleb lahjendada 20 ml steriilse süsteveega. Valmistatud lahuse kontsentratsioon on 0,05 mg/ml ning see on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Viaali süstitakse süstlaga 20 ml steriilset süstevett. Viaali tuleb raputada, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Valmistatud lahus on selge, värvitu või kergelt kollakas, nähtavate osakesteta.

Valmistatud lahus sisaldab 0,05 mg/ml trabektediini. See nõuab edasist lahjendamist ja on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahjendamise juhised

Valmistatud lahus tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuses. Vajalik maht arvutatakse järgmise valemi abil:

$$\text{Maht (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individuaalne annus (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA= kehapindala (*body surface area*)

Kui ravim manustatakse tsentraalveeni kateetri kaudu, tuleb süstlaga viaalist tõmmata sobiv kogus manustamiskõlblikuks muudetud ravimit ning süstida see infusioonikotti, mis sisaldab ≥ 50 ml kas 0,9% füsioloogilist infusioonilahust (9 mg/ml naatriumkloriidi) või 5% glükoosi infusioonilahust (50 mg/ml), saades trabektediini kontsentratsiooniks infusioonilahuses $\leq 0,030$ mg/ml.

Kui tsentraalveeni ei ole võimalik ravimit manustada ja tuleb kasutada perifeerseid veene, siis tuleb valmistatud ravim süstida infusioonikotti, mis sisaldab ≥ 1000 ml kas 0,9% füsioloogilist infusioonilahust (9 mg/ml naatriumkloriidi) või 5% glükoosi infusioonilahust (50 mg/ml). Enne manustamist tuleb kontrollida, et parenteraalses lahuses ei ole nähtavaid osakesi. Valmis infusioonilahust tuleb manustada kohe.

Käsitsemise ja hävitamise juhised

Trabectedin Accord on tsütotoksiline vähivastane ravim. Nii nagu teisi võimalike toksiliste toimetega ravimeid, tuleb ka Trabectedin Accord'i käsitseda ettevaatusega. Tuleb järgida tsütotoksilise ravimi õige käsitsemise ja hävitamise toiminguid. Personalile tuleb õpetada õigeid ravimi valmistamise ja lahjendamise töömeetodeid. Personal peab ravimi valmistamisel ja lahjendamisel kandma kaitseriietust, sealhulgas maski, kaitseprille ja kummikindaid. Rasedad ei tohi selle ravimiga töötada.

Ravimi juhuslikul kokkupuutel naha, silmade või limaskestaga tuleb neid kohti kohe loputada rohke veega.

Trabectediini ja I tüüpi klaasist pudelite, polüvinüülkloriidist (PVC) ja polüetüleenist (PE) kottide ning tuubide, polüisopreenist anumate, samuti titaani sisaldavate veenisüsteemide vahel ei ole täheldatud sobimatust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Trabectedin Accord 0,25 mg
EU/1/24/1902/001

Trabectedin Accord 1 mg
EU/1/24/1902/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poola

või

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA3000, Malta

või

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Kreeka

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE PAPPKARP – 0,25 mg viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trabectedin Accord 0,25 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
trabectedinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 0,25 mg trabektediini.
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 0,05 mg trabektediini.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, kaaliumdivesinikfosfaat, fosforhape ja kaaliumhüdroksiid
Täiendavat infot vaadake pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja edasist lahjendamist kasutada intravenoosselt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline. Käsitleda ettevaatlikult.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt pakendi infolehtelt.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1902/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE`KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaali märgistus – 0,25 mg viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Trabectedin Accord 0,25 mg kontsentraadi pulber

Trabectedinum

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,25 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE PAPPKARP – 1 mg viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trabectedin Accord 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
trabectedinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 1 mg trabektediini.
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 0,05 mg trabektediini.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, kaaliumdivesinikfosfaat, fosforhape ja kaaliumhüdroksiid.
Täiendavat infot vaadake pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja edasist lahjendamist kasutada intravenoosselt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline. Käsitleda ettevaatlikult.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt pakendi infoleht.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1902/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE`KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaali märgistus – 1 mg viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Trabectedin Accord 1 mg kontsentradi pulber

Trabectedinum

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Trabectedin Accord 0,25 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Trabectedin Accord 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trabektediin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Trabectedin Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trabectedin Accord'i kasutamist
3. Kuidas Trabectedin Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trabectedin Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Trabectedin Accord ja milleks seda kasutatakse

Trabectedin Accord sisaldab toimeainet trabektediin. Trabectedin Accord on vähivastane ravim, mis takistab vähirakkude paljunemist.

Trabectedin Accord'i kasutatakse kauglearenenud pehmekoe sarkoomide raviks, kui puudub ravivastus eelnenud ravile teiste ravimitega või need patsiendile ei sobi. Pehmekoe sarkoom on pahaloomuline haigus, mis algab kuskil pehmetes kudedes: lihastes, rasvas või teistes kudedes (näiteks kõõlustes või veresoontes).

Trabectedin Accord'i kasutatakse koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (PLD: samuti vähiravim) munasarjavähiga patsientide raviks, kelle haigus on pärast vähemalt ühte varasemat ravikuuri tagasi tulnud ning kes ei ole plaatina sisaldavate vähiravimite suhtes resistentsed.

2. Mida on vaja teada enne Trabectedin Accord'i kasutamist

Trabectedin Accord'i ei tohi kasutada

- kui olete trabektediini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske nakkus;
- kui te toidate last rinnaga;
- kui teil on plaanis end vaktsineerida kollapalaviku vastu.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Trabectedin Accord'i kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Trabectedin Accord'i ega seda ravimit koos PLD-ga ei tohi kasutada raske maksa-, neeru- või südamekahjustuse korral.

Kui teil on või te kahtlustate endal olevat mis tahes järgmistest probleemidest, siis rääkige sellest oma arstile enne Trabectedin Accord'i kasutamist:

- maksa või neerudega seotud probleemid;
- südameprobleemid või varem esinenud südameprobleemid;
- vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) on madalam normivahemiku alumisest piirist;
- varem saadud suur antratsükliini annus.

Pöörduge kohe arsti poole, kui tekivad mis tahes siin nimetatud nähud:

- kui tekib palavik, sest Trabectedin Accord võib põhjustada verd ja maksa mõjutavaid kõrvalnähte;
- kui vaatamata ravimite võtmisele tunnete end endiselt haiglasena, teil on iiveldus või te ei suuda juua vedelikke ning seetõttu urineerite tavalisest vähem;
- kui tekib tõsine lihasevalu või -nõrkus, sest see võib viidata lihaste kahjustusele (rabdomüolüüs; vt lõik 4);
- kui märkate, et Trabectedin Accord'i infusiooni ajal lekib ravimit veenist välja. See võib põhjustada süstekoha ümbruses kudede kahjustust ja hävimist (koenekroosi, vt ka lõik 4), mis võib vajada opereerimist;
- Kui teil on allergiline reaktsioon (ülitundlikkus). Sellisel juhul võib teil ilmned üks või mitu järgnevat haigusnähtu: palavik, hingamisraskused, nahapunetus, -õhetus või lööve, iiveldus või oksendamine (vt lõik 4);
- Kui märkate seletamatut osalist või üldist turset (ödeemi) koos võimaliku uimasuse, pearingluse või januga (madal vererõhk). See näht võib viidata seisundile (kapillaaride lekked sündroom), mis võib põhjustada vedeliku liigset kogunemist kudedesse ja vajab kiiresti arstipoolset meditsiinilist hindamist.

Lapsed ja noorukid

Trabectedin Accord'i ei tohi kasutada laste sarkoomidega alla 18-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Trabectedin Accord

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Trabectedin Accord'i ei tohi kasutada, kui teil on plaanis vaktsineerida end kollapalaviku vastu. Trabectedin Accord'i ei ole soovitatav kasutada, kui planeerite end vaktsineerida mis tahes viirusi sisaldava elusvaktsiiniga. Trabectedin Accord võib vähendada fenütoiini sisaldavate ravimite (krambivastaste ravimite) tõhusust, seetõttu ei ole soovitatav manustada neid koos.

Kui kasutate ükskõik millist alltoodud ravimite, siis tuleb teid hoolikalt jälgida, sest Trabectedin Accord'i toime:

- väheneb (näiteks rifampitsiini sisaldavate ravimite (bakteriaalsete nakkuste ravimid), fenobarbitaali (krambivastane ravim), naistepuna (*Hypericum perforatum*, depressiooni taimne ravim) kasutamise tagajärjel) või,
- suureneb (näiteks ketokonasooli ja flukonasooli sisaldavate ravimite (seennakkuste ravimid), ritonaviiri (inimese immuunpuudulikkuse viiruse [HIV] nakkuse ravim), klaritromütsiini (bakteriaalsete nakkuste ravim), aprepitandi (iivelduse ja oksendamise ennetamiseks), tsüklosporiini (pärsib keha kaitsesüsteemi) või verapamiili (kõrgvererõhutõve ja südame häirete ravim) kasutamise tagajärjel).

Seega tuleb mis tahes ülalnimetatud ravimi kasutamist koos Trabectedin Accord'iga võimalusel vältida.

Kui kasutate Trabectedin Accord'iga ravi või Trabectedin Accord'i + PLD kombineeritud ravi ajal mõnda ravimit, mis võib põhjustada maksa- või lihaste kahjustusi (rabdomüolüüsi), tuleb teid hoolikalt jälgida, sest maksa- või lihaste kahjustuste oht võib olla suurenenud. Lihaste kahjustusi võivad

põhjustada näiteks statiine sisaldavad ravimid (kolesterooli taset vähendavad ja südameveresoonkonna haigusi ennetavad ravimid).

Trabectedin Accord koos alkoholiga

Trabectedin Accord'iga ravi ajal tuleb vältida alkoholi tarbimist, sest see võib kahjustada maksa.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Trabectedin Accord'i ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Viljakas eas naised peavad Trabectedin Accord'i võtmise ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Rasestumisel peate sellest kohe oma arstile rääkima ja soovitatav on geneetiline nõustamine, kuna Trabectedin Accord võib põhjustada geneetilisi kahjustusi.

Imetamine

Rinnaga toitvad naised ei tohi Trabectedin Accord'i kasutada. Seetõttu tuleb enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada, imetamist võib jätkata ainult arsti loal, kui arst on veendunud selle ohutuses.

Viljakus

Viljakas eas mehed peavad Trabectedin Accord'iga ravi ajal ja 5 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kuna Trabectedin Accord'iga ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, tuleb patsiente enne ravi alustamist nõustada munarakkude või sperma külmutamise suhtes.

Geneetiline nõustamine on soovitatav ka patsientidele, kes tahavad saada lapsi pärast ravi lõpetamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Trabectedin Accord'iga ravi ajal võite tunda end väsinuna ning jõuetuna. Nimetatud kõrvaltoimete korral ei tohi juhtida autot ega käsitseda tööriistu ja masinaid.

Trabectedin Accord sisaldab kaaliumit

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) viaalis, st põhiliselt kaaliumivaba.

3. Kuidas Trabectedin Accord'i kasutada

Trabectedin Accord'i määrab teile arst, kellel on piisavalt kogemusi keemiaraviga. Ravimi kasutamine on piiratud, seda võivad määrata pädevad onkoloogid või teised arstid, kes on spetsialiseerunud tsütotoksiliste ravimite manustamisele.

Tavaline annus pehmekoe sarkoomi raviks on 1,5 mg/m² kehapindala kohta. Ravikuuri ajal jälgib arst hoolikalt teie seisundit ning määrab teile kõige sobivama Trabectedin Accord'i annuse. Jaapanlastest patsientidele soovitatav annus on väiksem kui kõikidel teistel rassidel kasutatav tavaline annus ning on 1,2 mg/m² kehapindala kohta.

Tavaline annus munasarjavähi raviks on 1,1 mg/m² kehapindala kohta pärast PLD manustamist 30 mg/m² kehapindala kohta.

Enne Trabectedin Accord'i intravenooset manustamist tuleb see muuta manustamiskõlblikuks ja lahjendada. Trabectedin Accord'i manustamiseks pehmekoe sarkoomi raviks kulub iga kord 24 tundi, et kogu lahus jõuaks teie vereringesse. Munasarjavähi raviks kulub selleks 3 tundi.

Et vältida süstekoha ärritust, on soovitatav manustada Trabectedin Accord'i kateetri kaudu tsentraalsesse veeni.

Enne Trabectedin Accord'iga ravi ja vajadusel ka selle ajal antakse teile ravimeid, mis kaitsevad maksa ja vähendavad kõrvaltoimete teket – haiglast olekut (iiveldust) ja oksendamist.

Infusioon tehakse iga 3 nädala järel, kuigi arst võib vahel soovitada annust edasi lükata, et tagada teile Trabectedin Accord'i kõige sobivama annuse manustamine.

Kogu raviaja pikkus sõltub tulemustest ja teie enesetundest. Arst ütleb teile, kui kaua ravi kestab. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim või see ravim koos PLD-ga põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te pole kindel järgnevalt mainitud kõrvaltoimete olemuses, siis paluge oma arstil neid teile üksikasjalikumalt selgitada.

Trabectedin Accord'iga ravimisel esinevad tõsised kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida rohkem kui 1 isikul 10-st

- Veres võib suureneda kollase pigmendi ehk bilirubiini sisaldus, mis põhjustab ikterust (nahk, limaskestad ja silmad muutuvad kollaseks).
- Arst tellib korrapärased vereanalüüsid, et avastada kõrvalekaldumised verepildis.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni 1 isikul 10-st

- Teil võivad tekkida ka vereinfektsioonid (sepsis), kui teie immuunsüsteem on oluliselt nõrgenenud. *Kui teil kehatemperatuur tõuseb, siis pöörduge kohe arsti poole.*
- Teil võib ka tekkida valu lihastes (müalgia). Võib esineda ka närvikahjustusi, mis võib põhjustada lihasvalu, nõrkust ja tuimust. Võivad tekkida üldised tursed või jäsemete tursed, nahakipitus.
- Võib ilmned a süstekoha reaktsioon. Trabectedin Accord'i infusiooni ajal võib lekkida ravimit veenist välja. See võib põhjustada süstekoha ümbruses kudede kahjustust ja hävimist (koenekroosi, vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“), mis võib vajada opereerimist.
- Teil võib tekkida allergiline reaktsioon. Sellisel juhul võib ilmned a palavik, hingamisraskused, nahapunetus, -õhetus või lööve, iiveldus või oksendamine.
- Kui Trabectedin Accord'i kasutatakse koos PLD-ga, võib teil tekkida süngoop ehk minestamine. Peale selle võib teil tekkida tunne, et süda lööb rinnus liiga tugevasti või liiga kiiresti (südamepekslemine), samuti vatsakeste kui südame põhiliste verd pumpavate kambrite nõrkus (vasaku vatsakese funktsioonihäire) või kopsuarteri äkki tekkiv ummistus (kopsuemboolia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad ilmned kuni 1 patsiendil 100st

- Võite tunda tugevat lihasevalu, -kangust ja -nõrkust. Samuti võite täheldada uriini tumenemist. Kõik kirjeldatud nähud võivad olla märk lihaskahjustustest (rabdomüolüüs).
- Teatud olukordades võib arst võtta teilt vereanalüüsid, et välistada lihasekahjustust (rabdomüolüüs). Väga rasketel juhtudel võib see põhjustada neerupuudulikkust. *Kui teil tekib tugev lihasevalu või -nõrkus, siis pöörduge viivitamatult arsti poole.*
- Teil võivad ilmned hingamisraskused, südame rütmihäired, uriinierituse vähenemine, järsud vaimse seisundi muutused, nahalaigud, väga madal vererõhk koos kõrvalekalletega laborianalüüside tulemustes (vereliistakute hulga vähenemine). Kui teil tekib ükskõik milline ülaltoodud sümptomitest või haigusnähtudest, **pöörduge kohe arsti poole.**
- Teil võib tekkida vedeliku ebanormaalne kogunemine kopsudesse, mis tekitab turset (kopsuturse).
- Võite märgata seletamatut osalist või üldist turset (ödeemi) koos võimaliku uimasuse, pearingluse või janu (madal vererõhk). See näht võib viidata seisundile (kapillaaride lekke sündroom), mis võib põhjustada vedeliku liigset kogunemist kudesse. Eelnimetatud sümptomite või tunnuste tekkimisel **pöörduge kohe arsti poole.**
- Võite täheldada Trabectedin Accord'i infusiooni leket veenist (ekstrasvasatsiooni) manustamise ajal. Seejärel täheldate süstekohal mõningast punetust, paistetust, sügelust ja ebamugavustunnet. Kui teil tekib ükskõik milline nimetatud sümptomitest või haigusnähtudest, **pidage kohe nõu oma meditsiiniõe või arstiga.**

Olukord võib viia operatsiooni vajava koekahjustuse ja -kärbumiseni (koenekroosini) süstekoha ümber.

Mõned ekstrasvasatsiooni sümptomid ei pruugi olla nähtavad enne mitme tunni möödumist nende tekkest. Süstekohal võib esineda vilt, naha koorumist ja tumenemist. Koekahjustuse koguulatus võib olla nähtav alles mõne päeva pärast. Kui teil tekib ükskõik milline eelpool kirjeldatud sümptomitest või haigusnähtudest, **pöörduge kohe arsti poole.**

Harva esinevad kõrvaltoimed - võivad ilmned kuni 1 patsiendil 1000st

- Teil võivad ilmned naha ja silmavalgete kollasus (kollatõbi), valu kõhu paremas ülaosas, iiveldus, oksendamine, üldine halb enesetunne, keskendumisraskused, orientatsioonikaotus või segasustunne, unisus. Need nähud võivad viidata maksaprobleemidele. Kui teil tekib ükskõik milline eelpool kirjeldatud sümptomitest või haigusnähtudest, **pöörduge kohe arsti poole.**

Muud vähem tõsised kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida rohkem kui 1 isikul 10-st

- Võimalikud on:
 - väsimustunne;
 - hingamisraskused ja köhimine;
 - valu seljas;
 - liigse vedeliku tunne kehas (turse);
 - sinikate kergem teke;
 - ninaverejooksud;
 - suurenenud vastuvõtlikkus nakkustele. Nakkus võib põhjustada kehatemperatuuri tõusu (palavikku).

Kui teil tekivad mis tahes nimetatud nähud, siis pöörduge viivitamatult arsti poole.

- Võivad esineda mõningad seedesüsteemi sümptomid, nagu isutus, haiglane olek (iiveldus) või oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus või kõhukinnisus. *Kui vaatamata iiveldusvastaste ravimite võtmisele tunnete endiselt iiveldust ja oksendate, või te ei suuda juua vedelikke ning seetõttu urineerite tavalisest vähem, siis pöörduge kohe arsti poole.*

- Võib tekkida peavalu.
- Kui Trabectedin Accord'i kasutatakse koos PLD-ga, võib tekkida limaskestapõletik punetava paistetusega suus, mis tekitab valulikke suuhaavandeid (stomatiit), või seedetraktipõletikuna.
- Patsientidel, kes saavad Trabectedin Accord'i koos PLD-ga munasarjavähi raviks, võib tekkida käte-jalgade sündroom. See võib avalduda peopesade, sõrmede ja jalataldade nahapunetusena, mis võib hiljem paistetada ja muutuda lillakaks. Kahjustused võivad kas kuivada ja ketendada või muutuda villiliseks ning haavanduda.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni 1 isikul 10-st

- Võib tekkida vedelikukaotus, kehakaalu vähenemine, seedehäired ja maitsetundlikkuse häired.
- Võib tekkida juustekadu (alopeetsia).
- Võivad tekkida pearinglus, madal vererõhk ja õhetus või nahalööve.
- Patsientidel, kes saavad Trabectedin Accord'i koos PLD-ga munasarjavähi raviks, võib süveneda naha pigmentatsioon.
- Võimalik on valu liigestes.
- Võimalikud on uneprobleemid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Trabectedin Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast "kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Teave manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendatud lahuse stabiilsuse kohta on meditsiini- ja tervishoiutöötajatele mõeldud osas.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate nähtavaid osakesi pärast manustamiskõlblikuks muutmist või lahjendamist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Trabectedin Accord sisaldab

- Toimeaine on trabektediin.
Trabectedin Accord 0,25 mg: iga pulbri viaal sisaldab 0,25 mg trabektediini.
Trabectedin Accord 1 mg: iga pulbri viaal sisaldab 1 mg trabektediini.
- Teised koostisosad on sahharoos, kaaliumdivesinikfosfaat, fosforhape (pH reguleerimiseks) ja kaaliumhüdrosiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas Trabectedin Accord välja näeb ja pakendi sisu

Trabectedin Accord on infusioonilahuse kontsentraadi pulber. Pulber on klaasviaalis ning värvuselt valge kuni valkjas.

Iga pappkarp sisaldab ühte viaali, milles on kas 0,25 mg või 1 mg trabektediini.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootjad

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50
95-200, Pabianice, Poola

või

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA3000, Malta

või

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, 32009, Kreeka

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

Kasutamise juhised – valmistamine, käsitsemine ja hävitamine

Tuleb järgida tsütotoksilise ravimi õige ja sobiva käsitlemise ja hävitamise toiminguid. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele tsütotoksiliste ravimite jaoks.

Te peate valdama õigeid Trabectedin Accord'i või selle ravimi koos PLD-ga valmistamise ja lahjendamise meetodeid. Ravimi valmistamisel ja lahjendamisel tuleb kasutada kaitseriietust, sealhulgas maski, kaitseprille ja kummikindaid. Ravimi juhuslikul kokkupuutel naha, silmade või limaskestaga tuleb neid kohti kohe loputada rohke veega. Raseduse ajal ei tohi selle ravimiga töötada.

Veenisisese infusiooni ettevalmistus

Enne infusiooni tuleb Trabectedin Accord muuta manustamiskõlblikuks ja seejärel lahjendada (vt ka lõiku 3). *Tuleb kasutada sobivaid aseptilisi töömeetodeid.*

Trabectedin Accord'i ei tohi manustada seguna teiste ravimitega samas infusioonilahuses. Trabectedin Accord'i ja I tüüpi klaasist pudelite, polüvinüülkloriidist (PVC) ja polüetüleenist (PE) kottide ning tuubide, polüisopreenist anumate, samuti titaani sisaldavate veenisüsteemide vahel ei ole täheldatud kokkusobimatust.

Trabectedin Accord'i kasutamisel koos PLD-ga tuleb veenitee pärast PLD manustamist ja enne Trabectedin Accord'i manustamist hoolikalt loputada 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahusega. Muu lahjendi kasutamisel peale 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse võib PLD settida. (Konkreetsed käsitlemisjuhiseid vt ka PLD ravimi omaduste kokkuvõttest).

Valmistamise juhised

Trabectedin Accord 0,25 mg: süstige 5 ml steriilset süstevett viaali.

Trabectedin Accord 1 mg: süstige 20 ml steriilset süstevett viaali.

Õige kogus steriilset süstevett süstitakse viaali süstla abil. Raputage viaali, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu või kergelt kollakas, nähtavate osakesteta.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 0,05 mg/ml trabektediini. Vajalik on edasine lahjendamine ja lahus on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahjendamise juhised

Lahjendage valmistatud lahus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuses. Arvutage vajalik maht järgmise valemi abil:

$$\text{Maht (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individuaalne annus (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA= kehapindala (*body surface area*)

Tõmmake viaalist sobiv kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust süstlasse. Kui ravim manustatakse intravenoosselt tsentraalveeni kateetri kaudu, siis süstige valmistatud ravimilahus infusioonikotti, mis sisaldab ≥ 50 ml kas 0,9% füsioloogilist infusioonilahust (9 mg/ml naatriumkloriidi) või 5% glükoosi infusioonilahust (50 mg/ml), saades trabektediini kontsentratsiooniks infusioonilahuses $\leq 0,030$ mg/ml.

Kui tsentraalveeni ei ole võimalik ravimit manustada ja tuleb kasutada perifeerseid veene, siis süstige valmistatud ravimilahus infusioonikotti, mis sisaldab ≥ 1000 ml kas 0,9% füsioloogilist lahust (9 mg/ml naatriumkloriidi) või 5% glükoosilahust (50 mg/ml).

Enne intravenoosset manustamist kontrollige, et parenteraalses lahuses ei ole nähtavaid osakesi. Valmis infusioonilahus tuleb manustada kohe.

Lahuste stabiilsus

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 tunni jooksul temperatuuril 20 °C kuni 25 °C ja 2 °C kuni 8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim kohe lahjendada ja ära kasutada. Kui ravimit ei lahjendata ja kasutata kohe, on manustamiskõlblikuks muutmise eelselt kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodis ei välista mikrooboloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.