

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trabectedin Accord 0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Trabectedin Accord 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Trabectedin Accord 0,25 mg

Kiekviena miltelių flakone yra 0,25 mg trabektedino (*trabectedinum*).

Viename ml paruošto tirpalo yra 0,05 mg trabektedino (*trabectedinum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviena miltelių flakone yra 2 mg kalio ir 0,1 g sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Trabectedin Accord 1 mg

Kiekviena miltelių flakone yra 1 mg trabektedino.

Viename ml paruošto tirpalo yra 0,05 mg trabektedino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviena miltelių flakone yra 8 mg kalio ir 0,4 g sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti arba balkšvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Trabectedin Accord skirtas suaugusių pacientų, sergančių progresavusia minkštųjų audinių sarkoma (MAS) po nesėkmingo gydymo antracikliniais ir ifosfamidu arba pacientų, kurie negali šių vaistinių preparatų vartoti, gydymui. Veiksmingumo duomenys yra daugiausia gauti tiriant liposarkoma ir leiomiosarkoma sergančius pacientus.

Trabectedin Accord, kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu (PLD), skirtas pacienčių, sergančių recidyvuojančiu, į gydymą platina reaguojančiu kiaušidžių vėžiu, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Trabectedin Accord turi būti vartojamas prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo chemoterapiniais vaistiniais preparatais patirties. Šio vaistinio preparato vartojimą gali prižiūrėti tik kvalifikuoti

onkologai ar kiti sveikatos priežiūros specialistai, turintys citotoksinių vaistinių preparatų skyrimo patirties.

Dozavimas

Minkštųjų audinių sarkomos gydymui rekomenduojama dozė yra 1,5 mg/m² kūno paviršiaus ploto, kuri per 24 valandas sulašinama į veną vieną kartą per savaitę, tarp gydymo ciklų darant trijų savaičių pertraukas.

Kiaušidžių vėžio gydymui trabektedino dozė 1,1 mg/m² yra skiriama kas tris savaites 3 valandų trukmės infuzijos, atliekamos iškart po 30 mg/m² PLD, būdu. Siekiant sumažinti infuzijos reakcijų su PLD tikimybę, pradinė dozė skiriama ne didesniu nei 1 mg/min. greičiu. Jeigu infuzijos reakcijų nepastebima, kitas PLD infuzijas galima atlikti per 1 valandą (specialiuosius vartojimo patarimus dar žr. PLD preparato charakteristikų santraukoje [PCS]).

30 minučių prieš infuziją visi pacientai turi gauti kortikosteroidų: į veną reikia suleisti 20 mg deksametazono prieš PLD (gydant vaistinių preparatų deriniu) arba prieš trabektediną (gydant vienu vaistiniu preparatu). Tai ne tik vėmimo profilaktikos, bet ir (manoma) kepenų apsaugos priemonė. Jeigu reikia, galima skirti papildomų antiemetikų.

Gydymą Trabectedin Accord galima pradėti, jeigu paciento būklė atitinka šiuos kriterijus:

- absoliutusias neutrofilų skaičius (toliau - ANS) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$;
- trombocitų skaičius $\geq 100\,000/\text{mm}^3$;
- bilirubino kiekis mažesnis arba lygus viršutinei normos ribai (toliau - VNR);
- šarminės fosfatazės aktyvumas $\leq 2,5 \times \text{VNR}$ (atsižvelgti į kepenų izofermentus 5-nukleotidazę arba gama-glutamyltranspeptidazę (GGT), jei aktyvumo padidėjimas galėtų būti susijęs su kaulų patologija);
- albuminas $\geq 25 \text{ g/l}$;
- alanino aminotransferazės (ALT) ir aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas $\leq 2,5 \times \text{VNR}$;
- kreatinino klirensas $\geq 30 \text{ ml/min.}$ (gydant vienu vaistiniu preparatu), kreatinino kiekis serume $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) arba kreatinino klirensas $\geq 60 \text{ ml/min}$ (gydant vaistinių preparatų deriniu);
- kreatinfosfokinazės aktyvumas (toliau - KFK) $\leq 2,5 \times \text{VNR}$;
- hemoglobinas $\geq 9 \text{ g/dl}$.

Tuos pačius kriterijus paciento būklė turi atitikti ir prieš pradedant pakartotinį gydymo kursą. Jeigu paciento būklė šių kriterijų neatitinka, gydymą reikia atidėti iki 3 savaičių, kol atitiks.

Pirmųjų dviejų gydymo ciklo metu kas savaitę, ir bent vieną kartą tarp tolesnių gydymo ciklų, papildomai reikia ištirti bilirubino kiekį, šarminės fosfatazės, aminotransferazių ir KFK aktyvumus kraujyje.

Jeigu nenustatoma 3–4 laipsnio toksinio poveikio ir jeigu paciento būklė atitinka pakartotinio gydymo kriterijus, tai visų ciklų metu skiriama tokia pati vaistinio preparato dozė.

Dozės koregavimas gydymo metu

Prieš pradedant pakartotinį gydymo kursą, paciento būklė turi atitikti pirmiau išvardytus kriterijus. Jeigu bet kuriuo metu tarp gydymo ciklų pasireiškia toliau išvardyti reiškiniai, tolesnių ciklų dozę reikia sumažinti vienu lygiu, vadovaujantis toliau pateikta 1 lentele:

- neutropenija $< 500/\text{mm}^3$, trunkanti ilgiau kaip 5 dienas arba susijusi su karščiavimu ar infekcija;
- trombocitopenija $< 25\,000/\text{mm}^3$;
- virš VNR padidėjęs bilirubino kiekis ir (arba) šarminės fosfatazės aktyvumas $> 2,5 \times \text{VNR}$;

- padidėjęs aminotransferazių (AST arba ALT) aktyvumas $> 2,5 \times \text{VNR}$ (gydant vienu vaistiniu preparatu) arba $> 5 \times \text{VNR}$ (gydant vaistinių preparatų deriniu), jeigu jis neatsistato iki 21-osios gydymo dienos;
- bet kuri kita 3 arba 4 laipsnio šalutinė reakcija (pvz., pykinimas, vėmimas, nuovargis).

Jeigu dozė buvo sumažinta dėl toksinio poveikio, kitų ciklų metu dozės didinti nepatartina. Jeigu bet kuri iš pateiktų toksinių reakcijų pakartotinai pasireiškia pacientams, kuriems gydymas teikia naudos, tolesnių gydymo ciklų metu, dozę galima sumažinti dar (žr. toliau). Pagal vietos standartinę praktiką galima skirti kolonijas stimuliuojančius faktorius, siekiant išvengti hematologinio toksinio poveikio.

1 lentelė Trabectedin Accord (vartojamo vieno minkštųjų audinių sarkomai (MAS) gydyti arba kartu su kitu vaistiniu preparatu kiaušidžių vėžiui gydyti) ir PLD dozių koregavimo lentelė

	Minkštųjų audinių sarkoma	Kiaušidžių vėžys	
	Trabectedin Accord	Trabectedin Accord	PLD
Pradinė dozė	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Pirmasis sumažinimas	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Antrasis sumažinimas	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Išsamesnės informacijos apie PLD dozės koregavimą žr. PLD PCS.

Jeigu reikia ir toliau mažinti dozę, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę.

Gydymo trukmė

Klinikinių tyrimų metu nebuvo iš anksto nustatytas gydymo ciklų kiekis. Gydymas buvo tęsiamas, kol jo nauda buvo akivaizdi. Trabectedinas buvo skiriamas 6 ir daugiau ciklų 29,5 % vienu vaistiniu preparatu ir 52 % vaistinių preparatų deriniu gydytiems pacientams, vartojusiems numatyto dydžio dozę ir pagal numatytą grafiką. Atitinkamai vieno vaistinio preparato schema buvo gydoma iki 38 ciklų, o vaistinių preparatų deriniu – iki 21 ciklo. Pacientams, kuriems buvo taikomi keli gydymo ciklai, kaupiamą toksinio poveikio nepastebėta.

Vaikų populiacija

Trabectedin Accord negalima vartoti jaunesniems nei 18 metų amžiaus vaikams, sergantiems vaikų sarkomomis, kadangi yra abejonių dėl veiksmingumo (vaikų sarkomos tyrimo rezultatus žr. 5.1 skyriuje).

Senyvi pacientai

Specialių tyrimų su vyresnio amžiaus pacientais neatlikta. Daugiau kaip 20 % iš 1 164 pacientų, kurių duomenys buvo įtraukti į klinikinių tyrimų monoterapijos bendrąją saugumo analizę, buvo vyresni kaip 65 metų. Iš 333 kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių, kurioms buvo skiriama trabectedino kartu su PLD, 24 % buvo 65 metų amžiaus arba vyresnės, o 6 % buvo daugiau nei 75 metai. Reikšmingų skirtumų šios pacientų grupės saugumo profilyje nenustatyta. Manoma, kad trabectedino klirensas ir pasiskirstymo tūris plazmoje nuo amžiaus nepriklauso, todėl nepatariama koreguoti dozės atsižvelgiant vien į amžių.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Gydant pacientus su kepenų funkcijos sutrikimu patartina imtis specialiųjų atsargumo priemonių ir gali reikėti koreguoti dozę, nes sisteminė trabectedino ekspozicija šių pacientų organizme yra didesnė ir galimas didesnis toksinis poveikis kepenims. Pacientų, kurių kraujo serume padidėjęs pradinis bilirubino kiekis, Trabectedin Accord gydyti negalima. Gydymo Trabectedin Accord metu turi būti stebimi kepenų funkcijos rodikliai, kadangi gali prireikti keisti dozę (žr. 1 lentelę ir 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimų su pacientais, sergančiais inkstų nepakankamumu (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min. gydant vienu vaistiniu preparatu ir < 60 ml/min gydant vaistinių preparatų deriniu) neatlikta, todėl Trabectedin Accord šios grupės pacientams skirti negalima (žr. 4.4 skyrių). Atsižvelgiant į trabektedino farmakokinetines savybes (žr. 5.2 skyrių), pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Primygtinai rekomenduojama vaistinį preparatą sulašinti per centrinės venos kateterį (žr. 4.4 ir 6.6 skyrius).

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas trabektedinui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- Jeigu gydymo metu susergama sunkia arba nekontroliuojama infekcija;
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių);
- Vaistinio preparato vartojimo metu skiepyti nuo geltonosios karštiligės (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų funkcijos sutrikimai

Prieš pradėdant gydymą Trabectedin Accord, pacientų kepenų funkcija turi atitikti tam tikrus specifinius kriterijus. Kadangi dėl kepenų funkcijos sutrikimo trabektedino ekspozicija vidutiniškai padidėja maždaug dvigubai (žr. 5.2 skyrių) ir dėl to gali padidėti toksinis poveikis, pacientus, sergančius kliniškai reikšmingomis kepenų ligomis (pvz., aktyvios formos lėtiniu hepatitu), reikia atidžiai stebėti ir, jei reikia, koreguoti dozę. Pacientų, kurių kraujo serume padidėjęs bilirubino kiekis, trabektedinu gydyti negalima (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimai

Prieš gydymą reikia iširti kreatinino klirensą ir jį stebėti gydymo metu. Pacientams, kurių kreatinino klirensas <30 ml/min., negalima vartoti vien Trabectedin Accord, o kurių kreatinino klirensas < 60 ml/min, negalima skirti vaistinių preparatų derinio (žr. 4.2 skyrių).

Neutropenija ir trombocitopenija

Labai dažnai pastebėta 3 ar 4 laipsnio neutropenija arba trombocitopenija, susijusi su gydymu trabektedinu. Prieš gydymą, kas savaitę pirmųjų dviejų gydymo ciklų metu ir po to kaskart tarp gydymo ciklų reikia atlikti visų kraujo ląstelių skaičiaus tyrimą, įskaitant ląstelių diferencijavimą ir trombocitų skaičiaus nustatymą (žr. 4.2 skyrių). Jeigu pakyla kūno temperatūra, pacientai turi nedelsdami kreiptis medicininės pagalbos. Tokiu atveju nedelsiant pradedamas aktyvus palaikomasis gydymas.

Trabectedin Accord negalima skirti pacientams, kurių pradinis neutrofilų skaičius mažesnis nei 1 500 ląstelių/mm³, o kraujo plokštelių skaičius mažesnis nei 100 000 ląstelių/mm³. Jeigu sunki neutropenija (ANS < 500 ląstelių/mm³) užtrunka ilgiau nei 5 dienas arba jos metu pacientas karščiuoja, arba pasireiškia infekcija, rekomenduojama dozę sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Pykinimas ir vėmimas

Visiems pacientams kaip vėmimo profilaktikos priemonė skiriama kortikosteroidų, pvz., deksametazono (žr. 4.2 skyrių).

Rabdomiolizė ir didelis KFK aktyvumo padidėjimas (> 5 x VNR)

Pacientams, kurių KFK aktyvumas 2,5 karto viršija VNR, trabektedino vartoti negalima (žr. 4.2 skyrių). Nedažnai pranešta apie rabdomiolizę, paprastai susijusią su miotoksiniu poveikiu, dideliais kepenų funkcijos tyrimo rodmenų pakitimais ir (arba) inkstų arba kelių organų funkcijos nepakankamumu. Todėl būtina atidžiai stebėti KFK aktyvumą, kai tik toks toksinis poveikis arba raumenų silpnumas, arba raumenų skausmas pasireiškia. Atsiradus rabdomiolizei, nedelsiant reikia imtis atitinkamų palaikomųjų priemonių: parenterinės hidracijos, šlapimo šarminimo ir dializės. Gydomą Trabectedin Accord reikia sustabdyti, kol pacientas visiškai pasveiks.

Kitus su rabdomiolize susijusius vaistinius preparatus (pvz., statinus) kartu su trabektedinu reikia skirti atsargiai, nes gali padidėti rabdomiolizės pavojus.

Kepenų funkcijos tyrimų (KFT) rodmenų pakitimai

Daugumai pacientų nustatytas grįžtamasis ūminis aspartato aminotransferazės (AST) ir alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas. Trabectedin Accord negalima vartoti pacientams, kurių kraujyje yra per didelis bilirubino kiekis. Jeigu tarp gydymo ciklų pacientams nustatomas padidėjęs AST, ALT ir šarminės fosfatazės aktyvumas, gali reikėti keisti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

Injekcijos vietos reakcijos

Primygtinai rekomenduojama vaistinį preparatą leisti į centrinę veną (žr. 4.2 skyrių). Pacientams gali išsivystyti sunkių injekcijos vietos reakcijų, jeigu vaistinis preparatas leidžiamas į periferinę veną.

Dėl trabektedino ekstravazacijos gali nekrozuoti audiniai, kuriuos gali reikėti pašalinti chirurginiu būdu. Šiuo metu nėra specifinio priešnuodžio nuo trabektedino ekstravazacijos. Ekstravazaciją reikia kontroliuoti patvirtintais vietiniais mediciniais metodais.

Alerginės reakcijos

Po vaistinio preparato registracijos, vartojant trabektediną vieną arba kartu su PLD, nustatyti padidėjusio jautrumo reakcijų atvejai, kurie labai retai baigėsi mirtimi (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Širdies funkcijos sutrikimas

Pacientus reikia stebėti dėl su širdies ligomis susijusių nepageidaujamo poveikio reiškinių arba miokardo disfunkcijos.

Prieš pradėdant gydyti trabektedinu ir 2–3 mėn. intervalais po to, kai gydymas trabektedinu nutraukiamas, reikia atlikti išsamų širdies būklės vertinimą, įskaitant kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) nustatymą echokardiograma arba daugiaašių skenavimų (*angl. multigated acquisition scan, MUGA*) metu.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams, kurių KSIF mažesnė nei apatinė normos riba (KSIF < ANR), dėl ankstesnės daugiau nei 300 mg/m² sukauptosios antraciklino dozės arba dėl širdies ir kraujagyslių ligų anamnezės (ypač tiems, kurie vartoja kardiologinius vaistinius preparatus) gali padidėti širdies disfunkcijos rizika gydant trabektedinu kaip monoterapija arba kartu su doksorubicinu.

Pacientams, kuriems pasireiškė 3 arba 4 laipsnio širdies funkcijos sutrikimų, indikuojančių kardiomiopatiją, arba pacientams, kurių KSIF mažėja žemiau ANR (vertinama kaip absoliutus $\geq 15\%$ arba < ANR KSIF sumažėjimas, kai absoliutus sumažėjimas $\geq 5\%$), gydymą trabektedinu reikia nutraukti.

Kapiliarų pralaidumo sindromas (KPS)

Pranešta apie įtariamo kapiliarų pralaidumo sindromo (KPS) atvejus vartojant trabektediną (įskaitant mirtinus atvejus). Jei pasireiškia galimi KPS simptomai, tokie kaip nepaaiškinama edema su hipotenzija ir be jos, gydantis gydytojas turi pakartotinai įvertinti albumino koncentraciją kraujo serume. Staigus albumino koncentracijos kraujo serume sumažėjimas gali reikšti KPS. Jei atmetus visas kitas priežastis patvirtinama KPS diagnozė, gydantis gydytojas turi nutraukti gydymą trabektedinu ir pradėti KPS gydymą vadovaujantis įstaigos gairėmis (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Kita

Reikia vengti skirti Trabectedin Accord kartu su stipriais CYP3A4 fermento inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių). Jeigu to negalima išvengti, būtina atidžiai stebėti toksinį poveikį ir, jei reikia, mažinti trabektedino dozę.

Kitus su toksiniu poveikiu kepenims susijusius vaistinius preparatus kartu su trabektedinu reikia skirti atsargiai, nes gali padidėti toksinis poveikis kepenims.

Kartu su fenitoinu vartojamas trabektedinas gali sumažinti fenitoino absorbciją, tad gali sustiprėti traukuliai. Nerekomenduojama trabektedino vartoti kartu su fenitoinu arba gyvomis susilpnintomis vakcinomis, o būtent geltonosios karštiligės vakciną gydymo trabektedinu metu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant trabektediną reikia vengti alkoholio (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui 3 mėnesius, o pastojusios gydymo metu, turi nedelsdamos pranešti gydytojui (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui 5 mėnesius (žr. 4.6 skyrių).

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Išsamią informaciją apie įspėjimus ir atsargumo priemones dar žr. PLD preparato charakteristikų santraukoje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis trabektedinui

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kadangi trabektediną daugiausia metabolizuoja CYP3A4, trabektedino koncentracija plazmoje gali padidėti pacientams, kurie kartu vartoja vaistinius preparatus, stipriai slopinančius šio izofermento aktyvumą. Taip pat vartojant trabektediną su stipriais CYP3A4 gali padidėti trabektedino metabolinis klirensas. Atlikti du 1 fazės vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimai *in vivo* patvirtino trabektedino ekspozicijos didėjimo ir mažėjimo tendencijas, kai jis buvo vartojamas kartu su atitinkamai ketokonazolu ir rifampicinu.

Kai ketokonazolas buvo skiriamas kartu su trabektedinu, jo ekspozicija plazmoje padidėjo maždaug 21 % (C_{max}) ir 66 % (AUC), tačiau naujų saugumo problemų nebuvo nustatyta. Reikia atidžiai stebėti toksinį poveikį pacientams, kuriems skiriamas trabektedinas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., geriamuoju ketokonazolu, flukonazolu, ritonaviru, klaritromicinu arba aprepitantu) ir, jei įmanoma, tokių derinių reikia vengti. Jei kartu vartoti būtina, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia atitinkamai koreguoti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

Kai rifampicinas buvo skiriamas kartu su trabektedinu, tai lėmė trabektedino ekspozicijos sumažėjimą plazmoje maždaug 22 % (C_{max}) ir 31 % (AUC). Todėl, jei įmanoma, reikia vengti rifampiciną vartoti su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, fenorbarbitaliu, jonažolės preparatu) (žr. 4.4 skyriuje).

Vartojant trabektediną reikia vengti gerti alkoholio, nes pastarasis toksiškai veikia kepenis (žr. 4.4 skyrių).

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, trabektedinas yra P-gp substratas. Kartu vartojant P-gp inhibitorius (pvz., ciklosporiną ar verapamilį) gali pakisti trabektedino pasiskirstymas ir (arba) šalinimas. Šios sąveikos svarba, pvz., toksiniam poveikiui centrinei nervų sistemai (CNS), nenustatyta. Tokiose situacijose reikia elgtis atsargiai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie poveikį nėščiosioms nepakanka. Tačiau, atsižvelgiant į žinomą trabektedino veikimo mechanizmą, nėštumo metu vartojamas vaistinis preparatas gali sukelti sunkių apsigimimų. Trabektedinas, sušvirkštas nėščioms žiurkėms, prasiskverbė pro placentą. Trabektedino nėštumo metu vartoti negalima. Jei gydymo metu pacientė pastoja, ją reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui (žr. 5.3 skyrių) ir atidžiai stebėti. Jeigu trabektedino vartota nėštumo laikotarpio pabaigoje, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia šalutinis poveikis naujagimiui.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui 3 mėnesius, o pastojusios gydymo metu, turi nedelsdamos pranešti gydytojui (žr. 5.3 skyrių).

Jei gydymo metu pastojama, būtina apsvarstyti genetiko konsultacijos galimybę.

Žindymas

Nežinoma, ar trabektedino išsiskiria į gydomų moterų pieną. Su gyvūnais netirta, ar trabektedino išsiskiria į pieną. Gydymo metu ir paskui 3 mėnesius žindyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Vaisingi vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui 5 mėnesius (žr. 4.4 skyrių).

Trabektedinas gali turėti genotoksinį poveikį. Prieš gydymą pacientams reikia patarti konservuoti kiaušialąsčių ar spermą, nes Trabektedin Accord gali sukelti negrįžtamą nevaisingumą. Be to, genetiko konsultacija rekomenduojama ir tuo atveju, jeigu pacientai ketina turėti vaikų po gydymo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau yra pranešimų apie nuovargį ir (arba) asteniją, pasireiškiančius trabektediną vartojantiems pacientams. Pacientams, kuriems gydymo metu pasireiškia šios nepageidaujamos reakcijos, negalima vairuoti arba valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Tikėtina, kad daugumai trabektedinu gydomų pacientų pasireikš bet kurio sunkumo laipsnio nepageidaujamų reakcijų (91 % vartojančių vieną vaistinių preparatą ir 99,4 % vartojančių vaistinių preparatų derinį), mažiau nei trečdaliui pacientų gali pasireikšti sunkios, 3 arba 4 sunkumo laipsnio, nepageidaujamos reakcijos (10 % vartojančių vieną vaistinių preparatą ir 25 % vartojančių vaistinių preparatų derinį). Dažniausia pasireiškė įvairaus sunkumo laipsnio neutropenija, pykinimas, vėmimas, AST ar ALT aktyvumo padidėjimas, anemija, nuovargis, trombocitopenija, anoreksija ir viduriavimas.

Mirtinų šalutinių reakcijų pasireiškė 1,9 % pacientų, gydytų vienu vaistiniu preparatu ir 0,6 % pacientų, gydytų vaistinių preparatų deriniu. Dažnai tai buvo dėl reiškinų derinio su pancitopenija, febrili neutropenija, kai kuriais atvejais su sepsiu, kepenų reakcijomis, inkstų arba kelių organų funkcijos nepakankamumu ir rabdomiolize.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikiama trabektedino saugumo informacija pagrįsta nepageidaujamomis reakcijomis, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų, poregistracinių saugumo tyrimų metu ir spontaniniais pranešimais.

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, sergantiems minkštųjų audinių sarkoma bei kiaušidžių vėžiu, kuriems buvo skiriamas gydymas trabektedinu pagal kiekvienai indikacijai taikomą gydymo schema. Dažniui nustatyti panaudoti duomenys apie nepageidaujamas reakcijas ir apie laboratorinių tyrimų rezultatus.

Nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Reiškiniai pagal dažnį skirstomi į labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Infekcijos ir infestacijos	Neutropeninė infekcija	Sepsis	Sepsinis šokas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija Trombocitopenija Anemija Leukopenija	Fibrili neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas	Dehidratacija Hipokalemija		
Psichikos sutrikimai		Nemiga		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Svaigulys Disgeuzija Periferinė sensorinė neuropatija Sinkopė*		
Širdies sutrikimai		Palpitacijos* Kairiojo skilvelio disfunkcija*		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija Kraujo samplūdis	Kapiliarų pralaidumo sindromas	

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys Kosulys	Plaučių embolija*	Plaučių edema	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas Pykinimas Vėmimas Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Stomatitas	Dispepsija		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas Aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas Bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas	Gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas		Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas*	Išbėrimas Alopecija Odos hiperpigmentacija*		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas Kreatinfosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Artralgija Mialgija	Rabdomiolizė	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Karščiavimas Edema Gleivinių uždegimas*	Reakcijos injekcijos vietoje	Ekstravazacija Minkštųjų audinių nekrozė	
Tyrimai	Kreatino kiekio kraujyje padidėjimas Albumino kiekio kraujyje sumažėjimas	Kūno masės sumažėjimas		

* Nepageidaujama reakcija pasireiškė tik sergančiosioms kiaušidžių vėžiui, įtraukiant duomenis, gautus iš ET743-OVA-301 atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimo, kuriame dalyvavo 672 pacientai, kurie vartojo trabektediną (1,1 mg/m²) ir PLD (30 mg/m²) kas 3 savaites arba PLD (50 mg/m²) kas 4 savaites, ir duomenis, gautus iš ET743-OVC-3006 tyrimo, kuriame dalyvavo 576 pacientai, kurie vartojo PLD (30 mg/m²) ir trabektediną (1,1 mg/m²) kas 3 savaites arba vien tik PLD (50 mg/m²) kas 4 savaites.

ET743-OVA-301 trabektedino + PLD grupėje ne baltiesiems pacientams (daugiausia azijatams) pasireiškė daugiau 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų, palyginti su baltaisiais (96 % palyginti su 87 %), ir daugiau sunkių nepageidaujamų reakcijų (44 % palyginti su 23 % visų laipsnių). Daugiausia pastebėta su neutropenija (93 % palyginti su 66 %), anemija (37 % palyginti su 14 %) ir trombocitopenija (41 % palyginti su 19 %) susijusių skirtumų. Tačiau klinikinių komplikacijų dažnis, susijusių su toksiniu poveikiu kraujui (pvz., sunkių infekcijų arba kraujavimų, arba komplikacijų, pasibaigusių mirtimi arba dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą), abiejuose pogrupiuose buvo panašus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Neutropenija

Dažniausias toksinis poveikis kraujui yra neutropenija. Ji buvo numatomo pobūdžio: staigiai prasidedanti ir grįžtama, tik retais atvejais susijusi su karščiavimu arba infekcija. Mažiausios neutrofilų vertės pasiekimo mediana buvo 15 dienų; vertės atsistatė per savaitę. Gydomo ciklo analizės, atliktos vienu vaistiniu preparatu gydytiems pacientams, rezultatai parodė, kad 3 laipsnio neutropenija pasireiškė maždaug per 19 % gydymo ciklą, o 4 laipsnio – per 8 % ciklą. Šioje grupėje febrilinė neutropenija pasireiškė 2 % pacientų per < 1 % ciklą.

Trombocitopenija

Su trombocitopenija susijusių kraujavimo reiškinių buvo < 1% pacientų, gydytų vienu vaistiniu preparatu. Gydomo ciklo analizės, atliktos šiems pacientams, rezultatai rodo, kad 3 ir 4 laipsnių trombocitopenija pasireiškė atitinkamai maždaug per 3 % ir < 1 % gydymo ciklą.

Anemija

Anemija išsivystė 93 % vieną vaistinį preparatą vartojusių pacientų ir 94 % vaistinių preparatų deriniu gydytų pacientų. Anemija jau sirgusių pacientų atitinkamai buvo 46 % ir 35 %. Gydomo ciklo analizės, atliktos vienu vaistiniu preparatu gydytiems pacientams, rezultatai parodė, kad 3 laipsnio anemija pasireiškė maždaug per 3 % gydymo ciklą, o 4 laipsnio – per 1 % ciklą.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimas

Maksimalaus AST ir ALT aktyvumo pasiekimo trukmės mediana buvo 5 dienos. Dažniausiai aktyvumas sumažėdavo iki 1 laipsnio arba iki prieš gydymą buvusios vertės 14–15 dieną (žr. 4.4 skyrių). Gydomo ciklo analizės, atliktos vienu vaistiniu preparatu gydytiems pacientams, rezultatai parodė 3 laipsnio AST aktyvumo padidėjimą per 12 %, o ALT aktyvumo padidėjimą per 20 % ciklą. Dauguma padidėjimo atvejų transaminazių aktyvumas iki 1 laipsnio arba prieš gydymą nustatyto lygio nukrisdavo per 15 dienų, o mažiau kaip 2 % atvejų išsilaikydavo daugiau kaip 25 dienas. Nenustatyta, kad AST ir ALT aktyvumo padidėjimas būtų kaupiamojo pobūdžio; pastebėta, kad su laiku šis aktyvumas padidėdavo vis mažiau.

Hiperbilirubinemija

Bilirubino kiekis kraujyje didžiausias būna maždaug po savaitės po gydymo pradžios ir maždaug per dvi savaites po gydymo pradžios normalizuojasi.

Pagal kepenų funkcijos tyrimus buvo tikimasi stipraus toksinio poveikio (pagal Hy dėsni), tačiau sunkaus kepenų pažeidimo klinikinių apraiškų pasireiškė nedažnai, mažiau nei 1% atvejų pastebėta individualių požymių ir simptomų, įskaitant geltą, kepenų padidėjimą arba kepenų skausmą. Mažiau nei 1% pacientų, vartojusių vaistinių preparatų pagal abi schemas, dėl kepenų pažeidimų mirė.

Kitos nepageidaujamos reakcijos

Kepenų nepakankamumas

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos pacientams su sunkiomis gretutinėmis sveikatos būklėmis, gydytiems trabektedinu, nustatyti reti kepenų nepakankamumo atvejai (kai kurie iš jų baigėsi mirtimi). Šiais atvejais prie padidėjusio trabektedino toksiškumo galėjo prisidėti šie rizikos veiksniai: dozės nustatymas nesilaikant rekomenduojamų gairių, galima sąveika su CYP3A4 dėl kelių konkuruojančių CYP3A4 substratų ar CYP3A4 inhibitorių arba nepakankamas profilaktinis deksametazono skyrimas ar neskyrimas.

Kapiliarų pralaidumo sindromas (KPS)

Pranešta apie įtariamo kapiliarų pralaidumo sindromo (KPS) atvejus vartojant trabektediną (įskaitant mirtinus atvejus) (žr. 4.4 skyriuje).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apie trabektedino perdozavimą duomenys riboti. Pagrindinis tikėtinas toksinis poveikis yra skrandžio ir žarnyno reakcijos, kaulų čiulpų slopinimas ir toksinis poveikis kepenims. Šiuo metu nėra specifinio priešnuodžio nuo trabektedino. Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti pacientą ir, jei reikia, taikyti bendrąsias medicinines pagalbos priemones pagal simptomus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikinis vaistinis preparatas, ATC kodas – L01CX01.

Veikimo mechanizmas

Trabektedinas rišasi su deoksiribonukleinine rūgštimi (DNR) iš mažojo griovelio pusės ir deformuoja spiralę į didžiojo griovelio pusę. Šis rišimasis su DNR sukelia reiškinių seką, kurie įtakoja įvairius transkripcijos faktorius, DNR rišamuosius baltymus ir DNR reparacijos mechanizmus bei tuo sutrikdo ląstelės ciklą.

Farmakodinaminis poveikis

Nustatyta, kad trabektedinas sužadina įvairių žmogaus navikų ląstelių linijų ir eksperimentinių navikų (taip pat piktybinių darinių, pvz., sarkomos, krūties, plaučių nesmulkiųjų ląstelių, kiaušidžių vėžio ir melanomos) proliferaciją slopinančius veiksnius *in vivo* ir *in vitro*.

Elektrokardiogramos (EKG) tyrimai

Placebu kontroliuojamo QT / QTc tyrimo metu nenustatyta, kad trabektedinas pailgintų QTc intervalą pacientams, sergantiems pažengusiais solidiniais piktybiniais augliais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Trabektedino veiksmingumas ir saugumas gydant minkštųjų audinių sarkomą pagrįstas atsitiktinių imčių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys vietiškai progresavusia ar metastazavusia liposarkoma arba lejomiosarkoma ir kurių liga progresavo arba atsinaujino po gydymo bent vienu iš antraciklinų ir ifosfamidų. Šių tyrimų metu trabektedinas buvo skiriamas arba 1,5 mg/m² dozės 24 valandų infuzija į veną kas 3 savaites, arba 0,58 mg/m² dozės 3 valandų infuzija į veną kas savaitę 3 savaites, gydant 4 savaitių gydymo ciklais. Galutinio laikotarpio iki progresavimo (toliau - LIP) analizės ataskaita rodo, kad santykinė progresavimo rizika 24 h x 3 sav. grupės pacientams sumažėjo 26,6 % [rizikos rodiklis (RR) 0,734; pasikliauties intervalas (PI) 0,554 - 0,974]. LIP verčių mediana buvo 3,7 mėnesio (PI: 2,1 - 5,4) 24 h x 3 sav. grupėje ir 2,3 mėnesiai (PI: 2,0 - 3,5) 3 h x 1 sav. grupėje (p = 0,0302). Reikšmingų bendrojo išgyvenamumo (toliau - BI) skirtumų nepastebėta. BI mediana 24 h x 3 sav. schema buvo 13,9 mėnesių (PI: 12,5 - 18,6), o 60,2 % pacientų buvo gyvi po metų (PI: 52,0 - 68,5 %).

Papildomų veiksmingumo duomenų gauta trijų vienos atšakos II fazės tyrimų metu, kur panašių grupių pacientai buvo gydyti tokia pačia schema. Šiuose tyrimuose buvo įvertinta iš viso 100 pacientų, sergančių liposarkoma ir lejomiosarkoma ir 83 pacientai, sergantys kitų tipų sarkoma.

Išplėstinės prieigos programos rezultatai pacientams su STS (tyrimas ET743-SAR- 3002) rodo, kad įvertinus bendrą išgyvenamumą tarp 903 tiriamųjų, išgyvento laikotarpio mediana buvo 11,9 mėnesio (95 % PI: 11,2, 13,8). Tiriamųjų, sergančių lejomiosarkomomis ir liposarkomomis, išgyvento laikotarpio mediana pagal histologinį auglio tipą buvo 16,2 mėnesio [95 % PI: 14,1, 19,5], sergančių kitų tipų sarkomomis – 8,4 mėnesio [95 % PI: 7,1, 10,7]. Tiriamųjų, sergančių liposarkoma, išgyvento laikotarpio mediana buvo 18,1 mėnesio [95 % PI: 15,0, 26,4], tiriamųjų, sergančių lejomiosarkoma, – 16,2 mėnesio [95 % PI: 11,7, 24,3].

Papildomų veiksmingumo duomenų gauta atsitiktinių imčių veikliu lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamo III fazės trabektedino ir dakarbazino palyginimo tyrimo (tyrimo ET743-SAR-3007) metu; tyrime dalyvavo pacientai, kuriems buvo gydoma neoperuojama arba metastazavusi liposarkoma arba lejomiosarkoma, anksčiau gydyti schema, į kurią įėjo bent antraciklinas ir ifosfamidai, arba schema, į kurią įėjo antraciklinas, ir vieno papildomo citotoksinio chemoterapinio vaistinio preparato schema. Trabektedino grupės pacientams į veną turėjo būti suleidžiama 20 mg deksametazono prieš kiekvieną trabektedino infuziją. Iš viso atsitiktinių imčių metodu į trabektedino grupę [1,5 mg/m² kartą per 3 savaites (24 h q 3 sav.)] buvo atrinkti 384 pacientai, o į dakarbazino grupę (1 g/m² kartą per 3 savaites) 193 pacientai. Pacientų amžiaus mediana buvo 56 metai (nuo 17 iki 81 m.), 30 % buvo vyrai, 77 % buvo europidų rasės, 12 % – afroamerikiečių ir 4 % – azijiečių rasės. Trabektedino ir dakarbazino grupių pacientams taikomų gydymo ciklų mediana buvo, atitinkamai, 4 ir 2 ciklai. Tyrimo pirminė vertinamojo veiksmingumo baigtis buvo BI, kuri apėmė 381 mirčių atvejį (66 % visų atsitiktinių imčių metodu atrinktų pacientų): 258 (67,2 %) mirčių trabektedino grupėje ir 123 (63,7 %) mirčių dakarbazino grupėje (RR 0,927 [95 % PI: 0,748, 1,150, p = 0,4920). Galutinė analizė neparodė reikšmingo skirtumo, išgyvenamumo kontrolinio stebėjimo mediana buvo 21,2 mėnesio, 13,7 mėnesio mediana (95 % PI: 12,2, 16,0) trabektedino grupėje ir 13,1 mėnesio [95 % PI: 9,1, 16,2] dakarbazino grupėje. Pagrindinės antrinės veiksmingumo baigtys apibendrinamos lentelėje toliau.

Tyrimo ET743-SAR-3007 veiksmingumo rezultatai

Vertinamosios baigtys / tyrimo populiacija	Trabektedinas	Dakarbazinas	Pavojaus ir šansų santykis	p vertė
Pirminė vertinamoji baigtis	n = 384	n = 193		
Bendrasis išgyvenamumas, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927, (0,748-1,150)	0,4920
Antrinės vertinamosios baigtys	n = 345	n = 173		
INLP (mėnesiai, 95 % PI)	4,2	1,5	0,55, (0,44, 0,70)	< 0,0001
BAR, n (%); Šansų santykis (95 % PI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
Atsako trukmė (angl. <i>Duration of Response</i>, DOR) (mėnesiai, 95 % PI)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
Klinikinės naudos pasireiškimo dažnis (angl. <i>Clinical Benefit Response Rate</i>, CBR), n (%); Šansų santykis (95 % PI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45, 3,7)	< 0,0002

Papildomų veiksmingumo duomenų gauta atsitiktinių imčių, atvirojo, daugiacentrio II fazės tyrimo [JapicCTI-121850] metu. Tyrime dalyvavo pacientai japonai, kuriems nustatyta su translokacija susijusi sarkoma (TSS), kuri dažniausiai buvo miksoidinė apvaliųjų ląstelių liposarkoma (n = 24),

sinovinė sarkoma (n = 18), mezenchiminė chondrosarkoma (n = 6) ir ne skeleto Evingo sarkoma / PNET, alveolinė minkštųjų audinių sarkoma, alveolinė rabdomiosarkoma ir skaidriųjų ląstelių sarkoma (kiekvienos n = 5). Tyrimo metu buvo vertinamas trabektedino veiksmingumas ir saugumas, palyginti su geriausia palaikomoja terapija (GPT), kaip antros eilės arba vėlesnio gydymo progresavusia TSS sergantiems pacientams, kurie nereaguoja į standartinę chemoterapijos režimą arba jo netoleruoja. Pacientai buvo gydomi 1,2 mg/m² trabektedino doze, rekomenduojama pacientams japonams [1,2 mg/m² kartą per 3 savaites (24 h x 3 sav.)]. Iš viso tyrime dalyvavo 76 pacientai japonai, iš jų 73 pacientai buvo įtraukti į galutinės analizės imtį. Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo INLP, tai rodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą trabektedino naudai, palyginti su GPT [RR = 0,07; 95 % PI: 0,03-0,16; p < 0,0001], INLP mediana trabektedino grupėje buvo 5,6 mėnesio [95 % PI: 4,1-7,5] ir GPT grupėje – 0,9 mėnesio [95 % PI: 0,7-1,0]. Tarp antrinių vertinamųjų baigčių buvo objektyvus atsakas, analizuotas naudojant RECIST ir Choi kriterijus. Naudojant RECIST ir Choi kriterijus, trabektedinu gydytiems pacientams BAR buvo 3 (8,1 %; 95 % PI: 1,7, 21,9 %) ir 0 (0 %, 95 % PI: 0,0-9,7 %) pacientams, kuriems buvo taikoma geriausia palaikomoji terapija. Klinikinės naudos pasireiškimo dažnis (angl. *Clinical Benefit Response Rate*, CBR) buvo atitinkamai 24 (64,9 %, 95 % PI: 1,7, 47,5–79,9 %), palyginti su 0 (0 %, 95 % PI: 0,0-9,7 %). Naudojant Choi kriterijus, trabektedinu gydytiems pacientams BAR buvo 4 (10,8 %; 95 % PI: 3,0-25,4 %) ir 0 (0 %, 95 % PI: 0,0-9,7 %) pacientams, kuriems buvo taikoma geriausia palaikomoji terapija, CBR buvo atitinkamai 7 (18,9 %, 95 % PI: 8,0-35,2 %), palyginti su 0 (0 %, 95 % PI: 0,0-9,7 %).

Trabektedino/PLD vaistinių preparatų derinio veiksmingumas recidyvuojančio kiaušidžių vėžio gydymui pagrįstas ET743-OVA-301 – atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimu, kuriame dalyvavo 672 pacientės, vartojusios trabektedino (1,1 mg/m²) ir PLD (30 mg/m²) kas 3 savaites arba PLD (50 mg/m²) kas 4 savaites. Išanalizuoti 645 pacienčių, kurių liga pasireiškė išmatuojamais simptomais, išgyvenamumo nesant ligos progresavimo (INLP) duomenys ir atliktas nepriklausomas radiologinis įvertinimas. Vaistinių preparatų derinio grupėje ligos progresavimo rizika sumažėjo 21 %, palyginti su vien PLD grupe (HR=0,79, CI: 0,65–0,96, p=0,0190). Antrinės INLP ir atsako rodiklio analizės irgi patvirtino vaistinių preparatų derinio privalumus. Pagrindinių veiksmingumo analizių rezultatai apibendrinami toliau pateiktoje lentelėje:

ET743-OVA-301 tyrimo veiksmingumo analizė

	Trabektedinas + PLD	PLD	Pavojaus ir šansų santykis	p vertė
Išgyvenamumas nesant ligos progresavimo				
Nepriklausomas radiologinis įvertinimas, Liga, pasireiškianti išmatuojamais simptomais *	n=328	n=317		
INLP mediana (95 % CI) (mėnesiais)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
12 mėnesių INLP rodiklis (95 % CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Nepriklausomas onkologinis įvertinimas, Visi atsitiktinių imčių	n=336	n=335		
INLP mediana (95 % CI) (mėnesiais)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Bendrasis išgyvenamumas (BI) (galutinė analizė - n=522 atvejai)				
Visi atsitiktinių imčių	n=337	n=335		
BI mediana (95 % CI) (mėnesiais)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Bendrasis išgyvenamumas platinai jautrių pacienčių populiacijoje (galutinė analizė - n=316 atvejų)				
	n=218	n=212		
BI mediana (95 % CI) (mėnesiais)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Bendrasis atsako rodiklis (BAR)				

Nepriklausomas radiologinis įvertinimas, <i>Visi atsitiktinių imčių</i>	n=337	n=335		
BAR (95% CI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Pirminė veiksmingumo analizė

^a „Log rank“ testas

^b Fišerio testas

Remiantis nepriklausomu onkologiniu vertinimu pacienčių, kurių laikotarpis nevartojant platinos (LNP) buvo < 6 mėnesiai (35 % trabektedino + PLD grupėje ir 37 % PLD grupėje), INLP abejose grupėse buvo panašus ir INLP mediana abejose grupėse buvo 3,7 mėnesio (RR=0,89; PI: 0,67–1,20). Pacienčių, kurių LNP buvo ≥ 6 mėnesiai (65 % trabektedino + PLD grupėje ir 63 % PLD grupėje), INLP mediana trabektedino + PLD grupėje buvo 9,7 mėnesių, palyginti su 7,2 mėnesių vien PLD grupėje (RR=0,66; PI: 0,52–0,85).

Galutinės analizės duomenimis, trabektedino + PLD derinio veiksmingumas, lyginant su vienu PLD bendrajam išgyvenamumui buvo ryškesnis pacientėms, kurių LNP ≥ 6 mėnesiai (platinai jautrių pacienčių populiacija: 27,0 palyginti su 24,1 mėnesių, RR=0,83; PI: 0,67–1,04), palyginti su pacientėmis, kurių LNP < 6 mėnesiai (platinai atsparių pacienčių populiacija: 14,2 palyginti su 12,4 mėnesių, RR=0,92; PI: 0,70–1,21).

BI pagerėjimas vartojant trabektedino kartu su PLD nepriklausė nuo paskesnių gydymų, kurie buvo gerai suderinti tarp dviejų gydymo grupių.

Daugiamatės analizės, į kurias buvo įtrauktas LNP, rodo gydomojo poveikio bendram, išgyvenamumui statistiškai reikšmingus trabektedino + PLD derinio privalumus, lyginant su vienu PLD (visi randomizuoti: p=0,0285; platinai jautrių pacienčių populiacija: p=0,0319). Bendrosios gyvenimo kokybės atžvilgiu, statistiškai reikšmingų skirtumų abejose grupėse nenustatyta.

Trabektedino + PLD derinio veiksmingumas recidyvuojančiam kiaušidžių vėžiui gydyti taip pat buvo vertintas atliekant ET743-OVC-3006, 3 fazės tyrimą, kurio metu kiaušidžių vėžiu sergančios moterys, nepavykus antram gydymui vaistiniaisiais preparatais, kuriuose yra platinos, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į dvi grupes, vartojusias trabektedino (1,1 mg/m²) ir PLD (30 mg/m²) kas 3 savaites arba PLD (50 mg/m²) kas 4 savaites. Buvo reikalaujama, kad tyrimo dalyvėms būtų pasireiškusi reakcija į gydymą platina (LNP ≥ 6 mėnesiai) po pirmo gydymo vaistiniaisiais preparatais, kuriuose yra platinos, taip pat joms turėjo būti būdingas visiškas arba dalinis atsakas į antrojo pasirinkimo chemoterapiją, kurios pagrindą sudaro platina (be LNP apribojimų). Tai reiškia, kad po antrosios chemoterapijos, kurios pagrindą sudarė platina šios pacientės galėjo būti arba reagavusios į gydymą platina (LNP ≥ 6 mėnesiai), arba nepasiduodavusios gydymui platina (LNP < 6 mėnesiai). Antrinė analizė parodė, kad 42% įtrauktų tiriamųjų nereagavo į gydymą platina (LNP < 6 mėnesiai) po paskutinio jiems taikyto režimo su platinos vartojimu.

Tyrimo ET743-OVC-3006 pirminė vertinamoji baigtis buvo BI, o antrinės vertinamosios baigtys apėmė INLP bei BAR. Parinkta tokia tyrimo apimtis, kad būtų įtraukta maždaug 670 pacienčių, numatant 514 mirčių, kad RR siektų 0,78, kalbant apie BI, ir būtų pasiektas 80 % laipsnio rodiklis, o dvipusis reikšmingumo lygis būtų 0,05 per abi numatytas BI analizes – tarpinę (60 % arba 308/514 mirčių) ir galutinę (514 mirčių). Nepriklausomo duomenų stebėjimo komiteto (NDSK) prašymu buvo atliktos dvi anksčiau neplanuotos naudingumo analizės. Po antros beprasmiškumo analizės, atliktos užfiksavus 45 % numatytų įvykių (232/514 mirčių), NDSK rekomendavo nutraukti tyrimą dėl: 1) beprasmiškos pirminės BI analizės; 2) perteklinės rizikos, remiantis nepageidaujamo poveikio reiškinių disbalansu trabektedino + PLD nenaudai. Tyrimą nutraukus anksčiau laiko, 9 % (52/572 gydytų) tiriamųjų gydymas sustabdytas, 45 % (260/576 atrinktų atsitiktinių imčių būdu) sustabdytas stebėjimas, o 54 % (310/576 atrinktų atsitiktinių imčių būdu) buvo pašalintos iš BI vertinimo, dėl ko nebuvo įmanoma patikimai įvertinti INLP ir BI vertinamųjų baigčių.

Trabektedino + PLD palyginimo su gydymu platina kaip pagrindiniu vaistiniu preparatu pacientams, kurie reaguoja į gydymą platina, duomenų nėra.

Vaikų populiacija

Į I-II SAR-2005 tyrimo fazę buvo įtraukta iš viso 50 vaikų pacientų, sergančių rabdomiosarkoma, Evingo sarkoma ar ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma. Aštuoni pacientai buvo gydomi 1,3 mg/m² doze ir 42 – 1,5 mg/m² doze. Trabektedinas buvo skiriamas 24 valandų infuzija į veną kas 21 dieną. Keturiasdešimties pacientų atsakas buvo visiškai įvertintas. Buvo pastebėtas vienas centralizuotai patvirtintas dalinis atsakas (DA), bendras atsako dažnis: 2,5 %, pasikliauties intervalas (PI) 95 % (0,1 % – 13,2 %). DA pasireiškė pacientui, sergančiam alveoline rabdomiosarkoma. Atsako trukmė buvo 6,5 mėnesio, joks atsakas nebuvo pastebėtas sergantiesiems Evingo sarkoma ir ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma, [atsako dažnis: 0 %, PI 95 % (0 % – 30,9 %)]. Trijų pacientų liga buvo stabilizuota: vieno paciento, sergančio rabdomiosarkoma – po 15 ciklų, vieno paciento, sergančio verpstinių ląstelių sarkoma, liga stabilizuota po 2 ciklų, ir vieno paciento, sergančio Evingo sarkoma, liga stabilizuota po 4 ciklų.

Nepageidaujamos reakcijos gali būti grįžtamas kepenų fermentų aktyvumo serume padidėjimas ir hematologiniai reiškiniai, taip pat buvo pranešta apie karščiavimą, infekciją, dehidrataciją ir trombozę / emboliją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Suleidus vaistinio preparato infuziją į veną pastoviu greičiu, sisteminė ekspozicija atitiko dozę, kai leidžiama dozė buvo mažesnė arba lygi 1,8 mg/m². Trabektedino farmakokinetika atitinka „pasiskirstymo daugelyje sekcijų“ modelį (angl. *multiple-compartment disposition model*).

Suleidus į veną, organizme pasiskirsto didelis trabektedino kiekis ir aktyviai rišasi su audinių ir plazmos baltymais (94 % – 98 % trabektedino plazmoje susiriša su baltymais). Trabektedino pasiskirstymo tūris, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai, tiriamųjų žmonių organizme viršijo 5 000 litrų.

Biotransformacija

Citochromas P450 3A4 yra pagrindinis iš citochromo P450 izofermentų, kuris vykdo trabektedino oksidacinį metabolizmą, kai vaistinio preparato koncentracijos atitinka kliniškes. Kiti P450 fermentai irgi gali turėti įtakos metabolizmui. Pagrindinių citochromo P450 fermentų trabektedinas neskatina ir neslopina.

Eliminacija

Iš žmogaus organizmo per inkstus išsiskiria mažai nepakitusio trabektedino (mažiau kaip 1 %). Galutinis pusinės eliminacijos laikas yra ilgas (galutinės pusinės eliminacijos fazės vertė gyventojų grupei: 180 valandų). Vėžiu sergantiems pacientams suvartojus radioaktyviai ženklinto trabektedino, išmatose rasta vidutiniškai 58 % (SN = 17 %) bendrojo radioaktyvumo, o šlapime – vidutiniškai 5,8 % (SN = 1,73 %) bendrojo radioaktyvumo. Remiantis trabektedino klirensu iš plazmos (30,9 l/h) ir kraujo/plazmos santykio (0,89) įvertinimu šioje gyventojų grupėje, trabektedino klirensas iš kraujo bendrai yra maždaug 35 l/h. Ši vertė atitinka maždaug pusę per žmogaus kepenis pratekančio kraujo tūrio, tad trabektedino išskyrimo greitis yra vidutinis. Trabektedino klirensu iš plazmos kintamumas tarp skirtingų gyventojų grupės pacientų buvo 49 %, o kintamumas to paties paciento organizme – 28 %.

Gyventojų grupės farmakokinetinė analizė parodė, kad trabektedino, vartojamo kartu su PLD, klirensas iš plazmos sumažėjo 31 %; PLD farmakokinetika plazmoje, vartojant kartu su trabektedinu, nepakito.

Ypatingos populiacijos

Gyventojų grupės farmakokinetinė analizė parodė, kad trabektedino klirensui iš plazmos amžius (19-83 metai), lytis, bendroji kūno masės (36–148 kg) arba kūno paviršiaus plotas (0,9–2,8 m²) įtakos neturi. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad trabektedino koncentracija plazmoje, nustatyta pacientams japonams vartojant 1,2 mg/m² dozę, buvo tokia pati kaip ne japonų kilmės europiečių populiacijai vartojant 1,5 mg/m².

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstų funkcija, vertinant pagal kreatinino klirensą, reikšmingo poveikio trabektedino farmakokinetikai neturi, kai verčių diapazonas atitinka klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams nustatytas vertes ($\geq 30,3$ ml/min.). Nėra duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas mažesnis už 30,3 ml/min. Nedaug sumažėjęs (< 9 % visiems tirtiems pacientams) bendrojo radioaktyvumo išsiskyrimas į šlapimą po vienos ¹⁴C žymėto trabektedino dozės rodo, kad inkstų funkcijos sutrikimas neturi didelės įtakos trabektedino arba jo metabolitų pašalinimui.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis trabektedino farmakokinetinėms savybėms buvo įvertintas 15 vėžių sergančių pacientų, kuriems 3-jų valandų trukmės infuzijos būdu gavo nuo 0,58 iki 1,3 mg/m² dozės. Pagal dozę sunormintas trabektedino ekspozicijos (AUC) geometrinis vidurkis padidėjo 97 % (90 % pasikliauties intervalas: 20 %, 222 %) 6 pacientams su vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino kiekio kraujyje plazmoje padidėjimas nuo 1,5 iki 3 x VNR ir aminotransferazės aktyvumo padidėjimas (AST arba ALT) < 8 x VNR), skyrus vieną 0,58 mg/m² (n=3) arba 0,9 mg/m² (n=3) trabektedino dozę, lyginant su 9 pacientais, kuriems pavartojus vieną 1,3 mg/m² trabektedino dozę kepenų funkcija išliko normali (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, trabektedino poveikis širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo ir centrinei nervų sistemoms yra ribotas, kai vaistinio preparato ekspozicijos pagal AUC yra žemiau terapinių klinikinių verčių.

Trabektedino poveikis širdžiai ir kraujagyslėms bei kvėpavimo sistemai buvo tiriamas *in vivo* (su anestezuotomis *Cynomolgus* rūšies beždžionėmis). Maksimaliam klinikoje stebėtam kiekiui plazmoje (C_{max} vertei) pasiekti buvo pasirinkta 1 valandą trunkančios infuzijos schema. Trabektedino kiekis plazmoje buvo $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), t.y., didesnis, negu nustatytasis pacientams po 1 500 mikrog/m² dozės infuzijos per 24 valandas ($C_{max} - 1,8 \pm 1,1$ ng/ml), ir panašus į nustatytąjį pacientams, kuriems buvo suleista ta pati vaistinio preparato dozė per 3 valandų infuziją ($C_{max} - 10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Nustatyta, kad kaulų čiulpų slopinimas ir toksinis poveikis kepenims yra tiesioginiai trabektedino toksinio poveikio padariniai. Taip pat nustatytas toksinis poveikis kraujodarai (sunki leukopenija, anemija, limfoidinė ir kaulų čiulpų deplecija) bei kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas, kepenų ląstelių degeneracija, žarnų epitelio nekrozė ir sunkios vietinės reakcijos injekcijos vietoje. Daugiacykliuose toksinio poveikio tyrimuose su beždžionėmis nustatytas toksinis poveikis inkstams. Šie radiniai buvo antriniai (pirminiai – sunkios vietinės vartojimo vietos reakcijos), tad nebūtinai aiškinamos tik trabektedino poveikiu; tačiau tokius inkstų tyrimų rezultatus reikia vertinti atsargiai, nes negalima atmesti su gydymu susijusio toksinio poveikio tikimybės.

In vitro ir *in vivo* nustatytas genotoksinis trabektedino poveikis. Ilgalaikių kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Vaisingumo tyrimų su trabektedinu neatlikta, tačiau kartotinių dozių toksiškumo tyrimo metu nustatyti nedideli histopatologiniai lytinių liaukų pokyčiai. Atsižvelgiant į derinio (citotoksinis ir mutageninis) pobūdį, tikėtina, kad vaistinis preparatas gali neigiamai veikti reprodukcinį pajėgumą.

Trabektedino prasiskverbimas pro placentą ir jo poveikis vaisiui tirti atliekant tyrimą su nėščiomis žiurkėmis, kurioms buvo sušvirkšta viena ^{14}C -trabektedimo 0,061 mg/kg kūno svorio dozė į veną. Didžiausia radioaktyvumo koncentracija vaisiaus audiniuose buvo panaši į koncentraciją patelių plazmoje ar kraujyje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Kalio divandenilio fosfatas
Fosfato rūgštis (pH reguliuoti)
Kalio hidroksidas (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

Trabectedin Accord negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

Trabectedin Accord 0,25 mg
18 mėnesių.

Trabectedin Accord 1 mg
2 metai.

Paruoštas vaistinis preparatas

Cheminiu ir fizikiniu požiūriu vaistinis preparatas išlieka stabilus 30 valandų, laikant 20 °C – 25 °C temperatūroje ir 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia praskiesti ir suvartoti nedelsiant. Jei paruoštas vaistinis preparatas nepraskiedžiamas ir nesuvartojamas iš karto, už paruošto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Jeigu nebuvo ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis, paruošto vaistinio preparato paprastai negalima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje ilgiau kaip 24 valandas.

Praskiestas tirpalas

Cheminiu ir fizikiniu požiūriu vaistinis preparatas išlieka stabilus 30 valandų, laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, jeigu atidarymo / ruošimo / skiedimo metodas neužkerta kelio mikrobinio užteršimo rizikai, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas iš karto, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Trabectedin Accord 0,25 mg

I tipo stiklo flakonas su brombutilo gumos kamščiu, uždengtas nuplėšiamu aliuminio („flip-off“ tipo) gaubteliu su tamsiai mėlynos spalvos plastikiniu disku, kuriame yra 0,25 mg trabektedino.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Trabectedin Accord 1 mg

I tipo stiklo flakonas su brombutilo gumos kamščiu, uždengtas nuplėšiamu aliuminio („flip-off“ tipo) gaubteliu su tamsiai mėlynos spalvos plastikiniu disku, kuriame yra 1 mg trabektedino.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paruošimas infuzijai į veną

Prieš atliekant infuziją į veną, Trabectedin Accord būtina paruošti ir po to praskiesti. Infuzinį tirpalą reikia ruošti atitinkamomis aseptinėmis sąlygomis (žr. ruošimo ir skiedimo instrukciją).

Skiriant vaistų derinį, suleidus PLD ir prieš leidžiant Trabectedin Accord, infuzinę sistemą reikia gerai praplauti 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu. Vietoj 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo naudojant kitą skiediklį šiai infuzinei sistemai praplauti, gali iškristi PLD nuosėdos (taip pat žr. specialias vaistinio preparato ruošimo instrukcijas PLD preparato charakteristikų santraukoje).

Ruošimo instrukcija

Trabectedin Accord 0,25 mg

Kiekviename 0,25 mg trabektedino flakone esančius miltelius paruoškite su 5 ml sterilaus injekcinio vandens. Taip gaunamas 0,05 mg/ml koncentracijos tirpalas, skirtas vienkartiniam vartojimui.

5 ml sterilaus injekcinio vandens į flakoną suleiskite švirkštu. Flakoną būtina papurtyti, kol visi milteliai ištirps. Paruoštas vaistinis preparatas turi būti skaidrus, bespalvis arba vos gelsvas tirpalas, jame neturi būti matomų dalelių.

Taip paruoštame tirpale yra 0,05 mg/ml trabektedino. Šį tirpalą dar reikia praskiesti, jis skirtas vienkartiniam vartojimui.

Trabectedin Accord 1 mg

Kiekviename 1 mg trabektedino flakone esančius miltelius paruoškite su 20 ml sterilaus injekcinio vandens. Taip gaunamas 0,05 mg/ml koncentracijos tirpalas, skirtas vienkartiniam vartojimui.

20 ml sterilaus injekcinio vandens į flakoną suleiskite švirkštu. Flakoną būtina papurtyti, kol visi milteliai ištirps. Paruoštas vaistinis preparatas turi būti skaidrus, bespalvis arba vos gelsvas tirpalas, jame neturi būti matomų dalelių.

Taip paruoštame tirpale yra 0,05 mg/ml trabektedino. Šį tirpalą dar reikia praskiesti, jis skirtas vienkartiniam vartojimui.

Skiedimo instrukcija

Paruoštą tirpalą reikia praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu. Reikiamas tirpalo tūris paskaičiuojamas taip:

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{KPP (m}^2\text{)} \times \text{individuali dozė (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

KPP = kūno paviršiaus plotas

Jeigu vaistinio preparato bus lašinama į centrinę veną, reikiamą paruošto tirpalo kiekį iš flakono ištraukite švirkštu ir suleiskite į infuzijos maišelį, kuriame yra ≥ 50 ml skiediklio (9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo); trabectedino koncentracija infuziniame tirpale turi būti $\leq 0,030$ mg/ml.

Jeigu prieiga į centrinę veną neįmanoma ir turi būti lašinama į periferinę veną, paruoštą tirpalą suleiskite į infuzijos maišelį, kuriame yra $\geq 1\,000$ ml skiediklio (9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo).

Prieš lašinant į veną atidžiai apžiūrėkite gautą tirpalą, ar jame nesimato dalelių. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant.

Ruošimo ir atliekų tvarkymo instrukcija

Trabectedin Accord yra citotoksinis vaistas nuo vėžio, todėl dirbant su juo, kaip ir su kitais potencialiai toksiškais vaistiniais preparatais, reikia imtis atsargumo priemonių. Būtina laikytis atitinkamų citotoksinių vaistinių preparatų ruošimo ir naikinimo procedūrų. Personalas turi būti apmokytas teisingai paruošti ir praskiesti vaistinį preparatą bei ruošimo ir skiedimo metu turi dėvėti apsauginius drabužius, tarp jų kaukę, akinius ir pirštines. Nėščioms darbuotojoms su šiuo vaistiniu preparatu dirbti draudžiama.

Vaistiniam preparatui patekus ant odos, į akis arba ant gleivinių, pažeistą vietą reikia nedelsiant nuplauti dideliu kiekiu vandens.

Nepastebėta trabectedino nesuderinamumo su I tipo stiklo flakonais, polivinilchlorido (PVC) ir polietileno (PE) maišeliais ir vamzdeliais, poliizopreno talpyklėmis bei implantuojamomis titaninėmis kraujagyslių prieigos sistemomis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų citotoksiniams vaistiniams preparatams.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

arba

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

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 0,25 mg flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trabectedin Accord 0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trabectedinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 0,25 mg trabektedino.
1 ml paruošto tirpalo yra 0,05 mg trabektedino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: sacharozė, kalio divandenilio fosfatas, fosfato rūgštis ir kalio hidroksidas.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruošus ir praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: elgtis atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Paruošto ir praskiesto vaisto laikymo sąlygos pateikiamos pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1902/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ – 0,25 mg flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Trabectedin Accord 0,25 mg milteliai koncentratui

trabectedinum

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,25 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 1 mg flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trabectedin Accord 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trabectedinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 1 mg trabektedino.
1 ml paruošto tirpalo yra 0,05 mg trabektedino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: sacharozė, kalio divandenilio fosfatas, fosfato rūgštis ir kalio hidroksidas.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruošus ir praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: **elgtis atsargiai.**

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Paruošto ir praskiesto vaisto laikymo sąlygos pateikiamos pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1902/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ – 1 mg flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Trabectedin Accord 1 mg milteliai koncentratui

trabectedinum

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Trabectedin Accord 0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Trabectedin Accord 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui trabectedinas (*trabectedinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Trabectedin Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Trabectedin Accord
3. Kaip vartoti Trabectedin Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trabectedin Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Trabectedin Accord ir kam jis vartojamas

Trabectedin Accord veikioji medžiaga yra trabektedinas. Trabectedin Accord yra vaistas nuo vėžio, stabdantis auglio ląstelių dauginimąsi.

Trabectedin Accord skirtas gydyti pacientus, sergančius progresavusia minkštųjų audinių sarkoma, kai gydymas kitais vaistais buvo nesėkmingas arba pacientai negali tų vaistų vartoti. Minkštųjų audinių sarkoma yra piktybinė liga, kuri kyla bet kurioje minkštųjų audinių vietoje, pvz., raumenyse, riebaliniame arba kitame audinyje (pvz., kremzlėje arba kraujagyslėje).

Trabectedin Accord kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu (PLD, kitu vaistu nuo vėžio) yra vartojamas gydymui pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, kuris pasikartojo po mažiausiai 1 ankstesnio gydymo ir nėra atsparus gydymui vaistais nuo vėžio, kurių sudėtyje yra platinos darinių.

2. Kas žinotina prieš vartojant Trabectedin Accord

Trabectedin Accord vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija trabektedinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga;
- jeigu žindote kūdikį;
- jeigu Jums reikia skiepytis nuo geltonosios karštligės.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Trabectedin Accord.

Trabectedin Accord arba jo derinio su PLD vartoti negalite, jeigu sergate sunkia kepenų, inkstų arba širdies liga.

Pasakykite gydytojui, jeigu prieš pradėdant gydymą vaistu Trabectedin Accord žinote arba įtariate, kad turite bet kurį iš toliau išvardytų reiškinių:

- kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimai;
- širdies sutrikimai arba širdies sutrikimų anamnezė;
- kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) žemesnė negu apatinė normos riba;
- anksčiau buvo skiriamas gydymas didelėmis antraciklino dozėmis.

Nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu patiriate bent vieną iš toliau išvardintų būklių:

- jeigu imate karščiuoti, nes Trabectedin Accord gali sukelti kraują ar kepenis veikiančių šalutinių reakcijų;
- jeigu Jus pykina, jei vemiate arba negalite gerti skysčių ir todėl mažiau šlapinatės, nepaisant Jums skiriamų vaistų nuo pykinimo;
- jeigu jaučiate stiprų raumenų skausmą arba silpnumą, nes tai galėtų būti raumenų pažeidimo (rabdomiolizės, žr. 4 skyrių) požymis;
- jeigu pastebėjote, kad Trabectedin Accord infuzijos metu išteka iš venos. Tai gali pažeisti audinių ląsteles injekcijos vietoje ir sukelti jų žūtį (vadinamąją audinių nekrozę, dar žr. 4 skyrių), dėl ko gali reikėti chirurginio gydymo;
- jeigu Jums pasireiškė alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas). Tokiu atveju Jums gali pasireikšti vienas ar daugiau iš šių simptomų: karščiavimas, pasunkėjęs kvėpavimas, odos ar veido odos paraudimas ar išbėrimas, pykinimas ar vėmimas (žr. 4 skyrių);
- jei pastebėsite nepaaiškinimą dalinį arba bendrą patinimą (edema) su galimu galvos svaigimu ir troškuliu (žemu kraujo spaudimu), tai gali būti kapiliarų pralaidumo sindromo, kuris gali sukelti skysčių susikaupimo audiniuose perteklių ir reikalauja skubaus gydytojo įvertinimo, požymiai.

Vaikams ir paaugliams

Trabectedin Accord negalima vartoti jaunesniems nei 18 metų amžiaus vaikams, sergantiems vaikų sarkomomis.

Kiti vaistai ir Trabectedin Accord

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Jums negalima vartoti Trabectedin Accord, jeigu ketinate skiepytis nuo geltonosios karštligės, ir nerekomenduojama vartoti Trabectedin Accord, jeigu ketinate skiepytis vakcina, kurioje yra gyvų virusų dalelių. Vartojant Trabectedin Accord gali sumažėti vaistų su fenitoinu (nuo epilepsijos) poveikis, todėl šių vaistų kartu vartoti nerekomenduojama.

Jeigu vartojate bet kurį toliau nurodytą vaistą gydymo Trabectedin Accord metu, Jus reikia atidžiai stebėti, nes nuo kitų vaistų Trabectedin Accord poveikis gali:

- sumažėti (pvz., jeigu vartojate vaistų, turinčių rifampicino (nuo bakterinių infekcijų), fenobarbitalio (nuo epilepsijos) arba jonažolės (*hypericum perforatum*, žolinis vaistas nuo depresijos)),
- arba padidėti (pvz., jeigu vartojate vaistų, turinčių ketokonazolio arba flukonazolio (nuo grybelinių infekcijų), ritonaviro (nuo žmogaus imunodeficito viruso [ŽIV] infekcijos), klaritromicino (nuo bakterinių infekcijų), aprepitanto (siekiant išvengti pykinimo ir vėmimo), ciklosporino (slopinančiu organizmo apsaugos sistemą) arba verapamilio (nuo aukšto kraujospūdžio ir širdies sutrikimų)).

Todėl, jei įmanoma, reikia vengti bet kurį šį vaistą vartoti kartu su Trabectedin Accord.

Jeigu vartojate Trabectedin Accord arba Trabectedin Accord+PLD derinį kartu su vaistais, galinčiais pažeisti kepenis arba raumenis (sukelti rabdomiolizę), Jus gali reikėti atidžiai stebėti, nes gali padidėti žalingo poveikio rizika kepenims ar raumenims. Vienas iš raumenis galinčių pažeisti vaistų pavyzdžių – statinai (mažina cholesterolio kiekį ir padeda išvengti širdies ir kraujagyslių ligų).

Trabectedin Accord vartojimas su alkoholiu

Gydymo Trabectedin Accord metu reikia vengti gerti alkoholio, nes pastarasis kenkia kepenims.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Trabectedin Accord negalima vartoti nėštumo metu. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą Trabectedin Accord vartojimo metu ir paskui 3 mėnesius.

Jeigu gydymo metu pastojama, nedelsdami pasakykite gydytojui, rekomenduojama kreiptis genetiko konsultacijos, nes Trabectedin Accord gali sukelti genetinių pažeidimų.

Žindymo laikotarpis

Trabectedin Accord negalima vartoti kūdikį žindančioms pacientėms. Tad prieš gydymą turite nutraukti žindymą ir nepradėti, kol gydytojas pasakys, kad tai daryti saugu.

Vaisingumas

Vaisingi vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą Trabectedin Accord vartojimo metu ir paskui 5 mėnesius.

Prieš gydymą Trabectedin Accord pacientams reikia pasitarti dėl kiaušialąsčių ar spermos konservavimo, nes Trabectedin Accord gali sukelti negrįžtamą nevaisingumą.

Genetiko konsultacija rekomenduojama ir pacientams ketinantiems turėti vaikų po gydymo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo Trabectedin Accord metu galite jausti nuovargį ir silpnumą. Jeigu patiriate šį šalutinį poveikį, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

Trabectedin Accord sudėtyje yra kalio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Trabectedin Accord

Trabectedin Accord Jums bus lašinamas prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo chemoterapiniais vaistais patirties. Šio vaisto vartojimą gali prižiūrėti tik kvalifikuoti onkologai ar kiti sveikatos priežiūros specialistai, turintys citotoksinių vaistų skyrimo patirties.

Minkštųjų audinių sarkomos gydymo įprasta dozė yra 1,5 mg/m² kūno paviršiaus ploto. Gydymo kurso metu gydytojas atidžiai stebės Jūsų būklę ir nustatys tinkamiausią Trabectedin Accord dozę. Rekomenduojama dozė pacientams japonams yra mažesnė už įprastą dozę visų kitų rasių žmonėms, ji yra 1,2 mg/m² kūno paviršiaus ploto.

Kiaušidžių vėžiui gydyti įprasta dozė yra 1,1 mg/m² kūno paviršiaus ploto, kuri yra suleidžiama po 30 mg/m² kūno paviršiaus ploto PLD dozės suleidimo.

Prieš Trabectedin Accord sulašinimą milteliai paruošiami ir gautas tirpalas praskiedžiamas infuziniu tirpalu. Kiekviena Trabectedin Accord infuzija, skiriama minkštųjų audinių sarkomai gydyti, trunka apie 24 valandas, kol tirpalas sulaša į kraują. Kiaušidžių vėžio gydymo infuzija trunka 3 valandas.

Siekiant išvengti injekcijos vietos sudirginimo, Trabectedin Accord patartina lašinti per kateterį į centrinę veną.

Prieš Trabectedin Accord infuziją ir, jei reikia, infuzijos metu Jums duos kepenis saugančių vaistų ir vaistų šalutinio poveikio (pykinimo ir vėmimo) rizikai sumažinti.

Infuzijos Jums bus atliekamos kas 3 savaites tačiau kartais gydytojas gali patarti atidėti vaisto skyrimą, kad galėtų patikrinti, ar gaunate tinkamą Trabectedin Accord dozę.

Viso gydymo kurso trukmė priklauso nuo Jūsų sveikimo ir bendrosios savijautos. Gydytojas pasakys, kiek gali tęstis Jūsų gydymas. Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu toliau pateiktas šalutinis poveikis Jums neaiškus, paprašykite gydytojo, kad paaiškintų išsamiau.

Sunkus šalutinis poveikis, kurį sukėlė gydymas Trabectedin Accord

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Jūsų kraujyje gali padaugėti geltonojo pigmento bilirubino, sukeliančio geltą (sergant gelta pagelsta oda, gleivinės ir akių baltymai).
- Gydytojas reguliariai nukreips atlikti kraujo tyrimus, kad laiku aptiktų kraujo pakitimus.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Jeigu Jūsų imuninė sistema labai nusilpusi, taip pat gali išsivysti kraujo infekcija (sepsis). *Jeigu karščiuojate, nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos.*
- Taip pat Jums gali skaudėti raumenys (mialgija). Tai gali būti ir dėl nervų pažeidimų, sukeliančių raumenų skausmą, nusilpimą ir tirpimą. Gali imti tinti visos kūno dalys, arba tik galūnės. Galite jausti, kad kažkas „šliaužioja“ Jūsų oda.
- Jums gali kilti reakcija injekcijos vietoje. Infuzijos metu Trabectedin Accord gali ištekėti iš venos, dėl ko gali būti pažeistos arba žūti audinių ląstelės aplink injekcijos vietą (tai vadinama audinių nekroze, dar žr. 2 skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“) ir gali reikėti chirurginio gydymo.
- Jums gali kilti alerginė reakcija. Tokiu atveju galite karščiuoti, gali būti sunku kvėpuoti, gali parausti arba kaisti oda arba ją gali išberti, varginti prasta savijauta (pykinimas) arba galite vemti.
- Jeigu Trabectedin Accord vartojate kartu su PLD, galite nualpti (tai vadinama sinkope). Be to, galite jausti pernelyg stiprų ir greitą širdies plakimą krūtinėje (palpitacijas), gali atsirasti didžiųjų širdies kraujo kamerų – skilvelių silpnumas (kairiojo skilvelio disfunkcija) arba gali staigiai užsikimšti plautinė arterija (plaučių embolija).

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Galite pajusti stiprų raumenų gėlimą ir skausmą, sustingimą arba raumenų silpnumą. Taip pat gali patamsėti šlapimas. Visi pirmiau pateikti apibūdinimai gali būti raumenų pažeidimo (rabdomiolizės) požymiai.
- Tam tikrais atvejais, siekiant išvengti raumenų pažeidimo (rabdomiolizės) vystymosi, gydytojas gali skirti kraujo tyrimus. Labai retais atvejais dėl to gali išsivystyti inkstų nepakankamumas. *Jeigu jaučiate stiprų raumenų skausmą arba silpnumą, nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos.*
- Jums gali pasireikšti pasunkėjęs kvėpavimas, nereguliarus širdies plakimas, išsiskiriančio šlapimo kiekio sumažėjimas, staigus psichinės būsenos pasikeitimas, vietomis atsiradusios odos dėmės, ypač žemas kraujospūdis, susijęs su anomaliais laboratorinių tyrimų rezultatais (sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje). Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų ar požymių, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos.**
- Galite pastebėti nenormalų skysčių kaupimąsi plaučiuose, sukeliantį tinimą (plaučių edemą).
- Jūs galite pastebėti nepaaiškinamą dalinį arba bendrą patinimą (edema) su galimu galvos svaigimu ir troškuliu (žemu kraujo spaudimu). Tai gali būti kapiliarų pralaidumo sindromo, kuris gali sukelti skysčių susikaupimo audiniuose perteklių ir reikalauja skubaus gydytojo įvertinimo, požymiai. Jeigu pasireiškė bent vienas iš pirmiau paminėtų simptomų ar požymių, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos.**
- Galite pastebėti, kad infuzijos metu Trabectedin Accord išteka iš venos į audinius (ekstravazacija). Tada pastebėsite nedidelį paraudimą, patinimą, niežėjimą ir diskomforto jausmą injekcijos vietoje. Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų ar požymių, **nedelsdami kreipkitės į slaugytoją arba gydytoją.**

Tai gali pažeisti audinių ląsteles injekcijos vietoje ir sukelti jų žūtį (audinių nekrozę), dėl ko gali reikėti chirurginės operacijos.

Kai kurie ekstravazacijos simptomai ir požymiai gali būti matomi tik praėjus kelioms valandoms. Injekcijos vietoje gali atsirasti pūslelių, oda gali luptis arba patamsėti. Gali praeiti kelios dienos, kol pamatysite visus pažeistus audinius. Jeigu pasireiškė bent vienas iš pirmiau apibūdintų simptomų ar požymių, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos.**

Reti: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Jums gali pasireikšti odos ir akių obuolių baltymo pageltimas (gelta), skausmas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje, pykinimas, vėmimas, bendras savijautos pablogėjimas, sunkumas sutelkti dėmesį, dezorientacija ar sumišimas, mieguistumas. Šie požymiai gali reikšti kepenų funkcijos sutrikimą. Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų ar požymių, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos.**

Kitas mažiau sunkus šalutinis poveikis

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Jums gali
 - būti, kad jausite nuovargį,
 - būti sunku kvėpuoti ir kosėti,
 - būti, kad jausite nugaros skausmą,
 - susikaupti per daug skysčių kūne (edema),
 - lengviau susidaryti kraujosruvų,
 - kraujuoti iš nosies,
 - būti, kad tapsite mažiau atsparus infekcijoms. Be to, dėl infekcijos galite karščiuoti (pakilti temperatūra).

Jeigu pasireiškia bent vienas iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos.

- Gali pasireikšti su virškinimu susijusių simptomų, pvz., galite prarasti apetitą, gali Jus pykinti arba galite vemti, jausti pilvo skausmą, viduriuoti arba gali užkietėti viduriai. *Jei Jus pykina, vemiate, nepaisant vartojamų vaistų nuo pykinimo, ar negalite gerti skysčių ir dėl to mažiau šlapinatės, turite nedelsdami kreiptis gydytojo pagalbos*
- Galite jausti galvos skausmą.
- Trabectedin Accord vartojant kartu su PLD gali išsivystyti gleivinės uždegimas, pasireiškiantis burnos ertmės tinimu ir paraudimu, pereinančiais į skausmingas opas ir žaizdas – vadinamąjį burnos uždegimą (stomatitą), arba virškinimo trakto uždegimą.
- Pacientės, vartojančios Trabectedin Accord su PLD nuo kiaušidžių vėžio, taip pat gali patirti delnų ir pėdų sindromą. Tai gali būti delnų, pirštų, padų odos paraudimas, kuris vėliau sutinsta ir tampa violetinis. Žaizdos gali uždžiūti ir šašas nusilupti arba gali susidaryti pūsle ir opa.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Jūsų kūnas gali prarasti vandenį, gali kristi kūno masė, sutrikti virškinimas ir pakisti skonio pojūtis.
- Jums gali nuslinkti plaukai (alopecija).
- Taip pat gali svaigti galva, sumažėti kraujospūdis, paraudonuoti veidas arba išberti odą.
- Pacientėms, vartojančioms Trabectedin Accord su PLD nuo kiaušidžių vėžio, gali sustiprėti odos pigmentacija.
- Galite jausti sąnarių skausmą.
- Gali pasireikšti miego sutrikimai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Trabectedin Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir ant flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Informacija apie paruošto vaisto ir praskiesto tirpalo stabilumą ir tinkamumą vartoti pateikta skyriuje, skirtame sveikatos priežiūros specialistams.

Pastebėjus, kad paruošto ar praskiesto vaisto tirpale matosi dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų citotoksiniams vaistams.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Trabectedin Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra trabektedinas.
Trabectedin Accord 0,25 mg: kiekviename miltelių flakone yra 0,25 mg trabektedino.
Trabectedin Accord 1 mg: kiekviename miltelių flakone yra 1 mg trabektedino.

- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, kalio divandenilio fosfatas, fosfato rūgštis (pH reguliuoti) ir kalio hidroksidas (pH reguliuoti).

Trabectedin Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Trabectedin Accord yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui. Milteliai yra balti arba balkšvi ir tiekiami stiklo flakone.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas, kuriame yra 0,25 mg arba 1 mg trabektedino.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojai

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Lenkija

arba

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojimo instrukcija – ruošimas ir atliekų tvarkymas

Būtina laikytis atitinkamų citotoksinių vaistinių preparatų ruošimo ir atliekų tvarkymo reikalavimų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių citotoksinių vaistų tvarkymo reikalavimų.

Jūs turite būti apmokyti, kaip teisingai paruošti ir praskiesti Trabectedin Accord arba jo derinį su PLD bei turite dėvėti apsauginius drabužius, tarp jų kaukę, akinius ir pirštines. Vaistiniam preparatui patekus ant odos, į akis arba ant gleivinių, pažeistą vietą reikia nedelsiant nuplauti dideliu kiekiu vandens. Jeigu esate nėščia, su šiuo vaistu Jums dirbti draudžiama.

Paruošimas infuzijai į veną

Prieš infuziją Trabectedin Accord miltelius reikia paruošti ir po to praskiesti (taip pat žr. 3 skyrių). *Ruoškite preparatą atitinkamomis aseptinėmis sąlygomis.*

Trabectedin Accord negalima vartoti sumaišius su kitais vaistiniais preparatais toje pačioje infuzinėje sistemoje, tirpalą skiesti galima tik nurodytu skiedikliu. Nepastebėta Trabectedin Accord nesuderinamumo su I tipo stiklo flakonais, polivinilchlorido (PVC) ar polietileno (PE) maišeliais ir vamzdeliais, poliizopreno talpyklėmis bei implantuojamomis titaninėmis kraujagyslių prieigos sistemomis.

Trabectedin Accord skiriant kartu su PLD, po PLD suleidimo ir prieš Trabectedin Accord suleidimą intraveninę sistemą reikia gerai praplauti 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu. Vietoj 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo naudojant kitą skiediklį gali iškristi PLD nuosėdos (taip pat žr. specialią vaistinio preparato ruošimo instrukciją PLD preparato charakteristikų santraukoje).

Ruošimo instrukcija

Trabectedin Accord 0,25 mg: suleiskite 5 ml sterilaus injekcinio vandens į flakoną.

Trabectedin Accord 1 mg: suleiskite 20 ml sterilaus injekcinio vandens į flakoną.

Reikiamą kiekį sterilaus injekcinio vandens į flakoną suleiskite švirkštu. Purtykite flakoną, kol visi milteliai ištirps. Paruoštas vaistinis preparatas turi būti skaidrus, bespalvis arba vos gelsvas tirpalas, jame neturi būti matomų dalelių.

Taip paruoštame tirpale yra 0,05 mg/ml trabektedino. Šį tirpalą dar reikia praskiesti, jis skirtas vienkartiniam vartojimui.

Skiedimo instrukcija

Praskieskite paruoštą tirpalą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu. Paskaičiuokite reikiamą tirpalo kiekį:

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{KPP (m}^2\text{)} \times \text{individuali dozė (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

KPP = kūno paviršiaus plotas

Ištraukite iš flakono reikiamą kiekį paruošto tirpalo. Jeigu bus lašinama į centrinę veną, paruoštą tirpalą suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra ≥ 50 ml skiediklio (9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo); trabektedino koncentracija infuziniame tirpale turi būti $\leq 0,030$ mg/ml.

Jeigu prieiga į centrinę veną neįmanoma ir infuzija turi būti atliekama į periferinę veną, paruoštą tirpalą suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra $\geq 1\,000$ ml skiediklio (9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo).

Prieš lašinant į veną atidžiai apžiūrėkite gautą tirpalą, ar jame nesimato dalelių. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant.

Paruošto vartoti ir praskiesto tirpalo stabilumas ir tinkamumas vartoti

Paruoštas tirpalas

Cheminiu ir fizikiniu požiūriu tirpalas išlieka stabilus 30 valandų, laikant 20 °C – 25 °C temperatūroje ir 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia praskiesti ir suvartoti nedelsiant. Jei paruoštas vaistinis preparatas nepraskiedžiamas ir nesuvartojamas iš karto, už paruošto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Jeigu nebuvo tirpinama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis, paruošto vaistinio preparato paprastai negalima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje ilgiau kaip 24 valandas.

Praskiestas tirpalas

Praskiestas tirpalas cheminiu ir fizikiniu požiūriu išlieka stabilus 30 valandų, laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, jeigu atidarymo / ruošimo / skiedimo metodas neužkerta kelio mikrobinio užteršimo rizikai, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas iš karto, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas.