

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yondelis 0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Yondelis 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Yondelis 0,25 mg

Kiekviena miltelių flakone yra 0,25 mg trabektedino.

Viename ml paruošto preparato yra 0,05 mg trabektedino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Yondelis 1 mg

Kiekviena miltelių flakone yra 1 mg trabektedino.

Viename ml paruošto preparato 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.

Balti arba baltai milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Yondelis skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius progresavusia minkštųjų audinių sarkoma (MAS) po nesėkmingo gydymo antraciklinais ir ifosfamidu arba pacientus, kurie negali šių vaistų vartoti. Veiksmingumo duomenys yra daugiausia gauti tiriant liposarkoma ir leiomiosarkoma sergančius pacientus.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Yondelis turi būti vartojamas prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo chemoterapiniais vaistais patirties. Šio vaisto vartojimą gali prižiūrėti tik kvalifikuoti onkologai ar kiti sveikatos apsaugos darbuotojai, turintys citotoksinių 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 kartą per savaitę, tarp gydymo ciklų darant trijų savaičių pertraukas.

Kiaušidžių vėžio gydymui Yondelio 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 Yondelis infuziją visi pacientai turi gauti kortikosteroidų: į veną reikia suleisti 20 mg deksametazono prieš PLD (gydant vaistų deriniu) arba prieš Yondelis (gydant vienu vaistu). Tai ne tik vėmimo profilaktikos, bet ir (manoma) kepenų apsaugos priemonė. Jeigu reikia, galima skirti papildomų antiemetikų.

Gydymą vaistu Yondelis galima pradėti, jeigu paciento būklė atitinka šiuos kriterijus:

- Absoliutūs 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);
- Šarminė fosfatazė $\leq 2,5 \times \text{VNR}$ (atsižvelgti į kepenų izofermentus 5-nukleotidazę arba gama-glutamyltranspeptidazę (GGT), jei kiekio padidėjimas galėtų būti susijęs su kaulais);
- Albuminas $\geq 25 \text{ g/l}$;
- Alanino aminotransferazė (ALT) ir aspartato aminotransferazė (AST) $\leq 2,5 \times \text{VNR}$;
- Kreatinino klirensas $\geq 30 \text{ ml/min.}$ (gydant vienu vaistu), 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 vaistų deriniu);
- Kreatinfosfokinazė (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, šarminės fosfatazės, aminotransferazių ir KFK kiekius kraujyje.

Jeigu nenustatoma 3–4 laipsnio toksinio poveikio ir jeigu paciento būklė atitinka pakartotinio gydymo kriterijus, tai visų ciklų metu skiriama tokia pati vaisto 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 arba karščiavimu ir infekcija;
- Trombocitopenija $< 25\,000/\text{mm}^3$;

- Virš VNR padidėjęs bilirubino kiekis ir (arba) šarminės fosfatazės kiekis $> 2,5 \times \text{VNR}$;
- Padidėjęs aminotransferazių (AST arba ALT) kiekis $> 2,5 \times \text{VNR}$ (gydant vienu vaistu) arba $> 5 \times \text{VNR}$ (gydant vaistų 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 YONDELIS (vartojamo vieno minkštųjų audinių sarkomai (MAS) gydyti arba kartu su kitu vaistu kiaušidžių vėžiui gydyti) ir PLD dozių koregavimo lentelė

	Minkštųjų audinių sarkoma	Kiaušidžių vėžys	
	Yondelis	Yondelis	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. Yondelis buvo skiriamas 6 ir daugiau ciklų 29,5 % vienu vaistu ir 52 % vaistų deriniu gydytiems pacientams, vartojusiems numatyto dydžio dozę ir pagal numatytą grafiką. Atitinkamai vieno vaisto schema buvo gydoma iki 38 ciklų, o vaistų deriniu – iki 21 ciklo. Pacientams, kuriems buvo taikomi keli gydymo ciklai, kaupiamojo toksinio poveikio nepastebėta.

Vaikų populiacija

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

Senyvo amžiaus žmonės

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 trabektedino 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 trabektedino klirensas ir pasiskirstymo tūris plazmoje nuo amžiaus nepriklauso, todėl nepatariama koreguoti dozės atsižvelgiant vien į amžių.

Kepenų veiklos sutrikimas

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

Inkstų veiklos sutrikimas

Tyrimų su pacientais, sergančiais inkstų funkcijos nepakankamumu (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min. gydant vienu vaistu ir < 60 ml/min gydant vaistų deriniu) neatlikta, todėl Yondelis šios grupės pacientams skirti negalima (žr. 4.4 skyrių). Atsižvelgiant į trabektedino farmakokinetines savybes (žr. 5.2 skyrių), pacientams, sergantiems lengvomis arba vidutinio sunkumo inkstų ligomis, dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Primygtinai rekomenduojama vaistą sulašinti į centrinę venos magistralę (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);
- Vaisto vartojimo metu skiepyti nuo geltonosios karštinės (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų veiklos sutrikimai

Prieš pradėdant gydymą Yondelis, pacientų kepenų funkcija turi atitikti tam tikrus specifinius kriterijus. Kadangi dėl kepenų funkcijos nepakankamumo 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 veiklos sutrikimai

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

Neutropenija ir trombocitopenija

Labai dažnai pastebėta 3 ar 4 laipsnio neutropenija arba trombocitopenija, susijusi su gydymu Yondelis. 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 pradėdama aktyvus palaikomasis gydymas.

Yondelis 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 padidėjimas (> 5 x VNR)

Pacientams, kurių KFK kiekis 2,5 karto viršija VNR, trabektedino vartoti negalima (žr. 4.2 skyrių). Nedažnai pranešta apie rabdomiolizę, paprastai susijusią su miotoksišku poveikiu, dideliais kepenų funkcijos tyrimo rodmenų pakitimais ir (arba) inkstų arba kelių organų funkcijos nepakankamumu. Todėl būtina atidžiai stebėti KFK, 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. Gydydamas Yondelis reikia sustabdyti, kol pacientas visiškai pasveiks.

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

Kepenų funkcijos tyrimų (KFT) rodmenų pakitimai

Daugumai pacientų nustatytas grįžtamasis ūmus aspartato aminotransferazės (AST) ir alanino aminotransferazės (ALT) kiekio padidėjimas. Yondelis negalima vartoti pacientams, kurių kraujyje yra per didelis bilirubino kiekis. Jeigu tarp gydymo ciklų pacientams nustatomas padidėjęs AST, ALT ir šarminės fosfatazės kiekis, gali reikėti keisti vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių).

Injekcijos vietos reakcijos

Primitytinai rekomenduojama vaistą leisti į centrinę veną (žr. 4.2 skyrių). Pacientams gali išsivystyti sunkių injekcijos vietos reakcijų, jeigu vaistas 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 veiklos 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 (LVEF) nustatymą echokardiograma arba kelių sulaikymų duomenų gavimo nuskaitymo (MUGA) metu.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams, kurių LVEF mažesnė nei apatinė normalios normos riba (LVEF < LLN), 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 veiklos sutrikimų, indikuojančių kardiomiopatiją, arba pacientams, kurių LVEF mažėja žemiau LLN (vertinama kaip absoliutus $\geq 15\%$ arba < LLN LVEF 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 turėtų 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 turėtų nutraukti gydymą trabektedinu ir pradėti KPS gydymą vadovaujantis įstaigos gairėmis (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Kita

Reikia vengti skirti Yondelis 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 vaistus kartu su trabektedinu reikia skirti atsargiai, nes gali padidėti toksinis poveikis kepenims.

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

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

Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu ir 8 mėnesius po jo turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą, o pastojusios gydymo metu, turi nedelsdamos pranešti gydytojui (žr. 5.3 skyrių).

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

Šio vaisto 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 vaistų poveikis trabektedinui

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kadangi trabektediną daugiausia metabolizuoja CYP3A4, trabektedino koncentracija plazmoje gali padidėti pacientams, kurie kartu vartoja vaistus, stipriai slopinančius šio izofermento aktyvumą. Taip pat vartojant trabektediną su stipriais CYP3A4 gali padidėti trabektedino metabolinis klirensas. Atlikti du 1 fazės vaistų 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 vaistas 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.

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu ir 8 mėnesius po jo turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą, o pastojusios gydymo metu, turi nedelsdamos pranešti gydytojui (žr. 5.3 skyrių).

Jei gydymo metu pastojama, būtina apsvarstyti genetiko konsultacijos galimybę.

Žindymas

Nežinoma, ar trabektedinas išsiskiria į motinos pieną. Su gyvūnais netirta, ar trabektedinas išsiskiria į pieną. Gydymo metu ir paskui 3 mėnesius žindyti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Vaisingo amžiaus vyrai gydymo metu ir 5 mėnesius po jo turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.4 skyrių).

Trabektedinas gali turėti genotoksinį poveikį. Prieš gydymą pacientams reikia patarti konservuoti kiaušialąsčių ar spermos, nes Yondelis 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 Yondelis gydomų pacientų pasireikš bet kurio sunkumo laipsnio nepageidaujamų reakcijų (91 % vartojančių vieną vaistą ir 99,4 % vartojančių vaistų derinį), mažiau nei trečdaliui pacientų gali pasireikšti sunkios, 3 arba 4 sunkumo laipsnio, nepageidaujamos reakcijos (10 % vartojančių vieną vaistą ir 25 % vartojančių vaistų 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 vaistu ir 0,6 % pacientų, gydytų vaistų deriniu. Dažnai tai buvo dėl reiškinų derinio su pancytopenija, karštine neutropenija, kai kuriais atvejais su sepsiu, kepenų reakcijomis, inkstų arba kelių organų funkcijos nepakankamumu ir rabdomiolize.

Lentelėje išdėstyta nepageidaujamų reakcijų santrauka

Toliau pateikiama Yondelis 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 Yondelis 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 dažnus ($\geq 1/10$), dažnus (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnus (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir retus (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti
Infekcijos ir infestacijos	Neutropeninė infekcija	Sepsis	Sepsinis šokas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija Trombocitopenija Anemija Leukopenija	Karštinė 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 dažni	Dažni	Nedažni	Reti
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispėja 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*	Bėrimas Alopecija Odos hiperpigmentacija*		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas Kreatinfosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Artralgija Mialgija	Rabdomiolizė	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Ūmus inkstų pažeidimas		
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 vėžiu, 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 Yondelis+PLD grupėje ne baltiesiems pacientams (daugiausia azijatams) pasireiškė daugiau 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų, palyginti su baltiesiais (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.

Tam tikrų 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 vaistu gydytiems pacientams, rezultatai parodė, kad 3 laipsnio neutropenija pasireiškė maždaug per 19 % gydymo ciklų, o 4 laipsnio – per 8 % ciklų. Šioje grupėje febrilinė neutropenija pasireiškė 2 % pacientų per < 1 % ciklų.

Trombocitopenija

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

Anemija

Anemija išsivystė 93 % vieną vaistą vartojusių pacientų ir 94 % vaistų deriniu gydytų pacientų. Anemija jau sirgusių pacientų atitinkamai buvo 46 % ir 35 %. Gydomo ciklo analizės, atliktos vienu vaistu gydytiems pacientams, rezultatai parodė, kad 3 laipsnio anemija pasireiškė maždaug per 3 % gydymo ciklų, o 4 laipsnio – per 1 % ciklų.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

ALT ir (arba) AST kiekio padidėjimas:

Maksimalaus AST ir ALT kiekio pasiekimo trukmės mediana buvo 5 dienos. Dažniausiai kiekis sumažėdavo iki 1 laipsnio arba iki prieš gydymą buvusios vertės 14–15 dieną (žr. 4.4 skyrių). Gydomo ciklo analizės, atliktos vienu vaistu gydytiems pacientams, rezultatai parodė 3 laipsnio AST padidėjimą per 12 %, o ALT padidėjimą per 20 % ciklų. Dauguma padidėjimo atvejų transaminazių kiekis 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 kiekio padidėjimas būtų kaupiamojo pobūdžio; pastebėta, kad su laiku šis kiekis padidėdavo vis mažiau.

Hiperbilirubinemija:

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

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 vaistų pagal abi schemas, dėl kepenų pažeidimų mirė.

Kitos nepageidaujamos reakcijos

Kepenų nepakankamumas: klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos pacientams su sunkiomis foninėmis 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 įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 vaistas, 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 išplitusia 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 (1781 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 standartinį 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 %).

Yondelis/PLD vaistų 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. Vaistų 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 vaistų derinio privalumus. Pagrindinių veiksmingumo analizių rezultatai apibendrinami toliau pateiktoje lentelėje:

ET743-OVA-301 tyrimo veiksmingumo analizė

	YONDELIS+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, Visi atsitiktinių imčių	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 % Yondelis+PLD grupėje ir 37 % PLD grupėje), INLP abeiose grupėse buvo panašus ir INLP mediana abeiose grupėse buvo 3,7 mėnesio (RR=0,89; PI: 0,67–1,20). Pacienčių, kurių LNP buvo ≥ 6 mėnesiai (65 % Yondelis+PLD grupėje ir 63 % PLD grupėje), INLP mediana Yondelis+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, Yondelis+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 Yondelis 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 Yondelis+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 abeiose grupėse nenustatyta.

Yondelis+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 preparatais, kuriuose yra platinos, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į dvi grupes, vartojusias Yondelis (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 vaistinėmis 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 reikšminių disbalansu Yondelis+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.

Yondelis+PLD palyginimo su gydymu platina kaip pagrindiniu vaistu pacientams, kurie reaguoja į gydymą platina, duomenų nėra.

Vaikų populiacija

I 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 vaisto 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 pastoviai koncentracijai, tiriamųjų žmonių organizme viršijo 5 000 litrų.

Biotransformacija

Citochromas P450 3A4 yra pagrindinis iš citochromo P450 izofermentų, kuris vykdo trabektedino oksidacinį metabolizmą, kai vaisto koncentracijos atitinka klinikines. 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 periodas 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.

Specialiosios pacientų grupės

Gyventojų grupės farmakokinetinė analizė parodė, kad trabektedino klirensui iš plazmos amžius (19-83 metai), lytis, bendroji kūno masė (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 veiklos sutrikimas

Inkstų veikla, 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 nepakankamumas turi nedidelės įtakos trabektedino arba jo metabolitų pašalinimui.

Kepenų veiklos sutrikimas

Kepenų veiklos pažeidimo poveikis trabektedino farmakokinetinėms savybėms buvo įvertintas 15 vėžiu 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 vidutiniu kepenų veiklos pažeidimu (bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas nuo 1,5 iki 3 x ULN ir aminotransferazės padidėjimas (AST arba ALT) < 8 x didžiausios leistinos normos ribos), 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 veikla 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 vaisto 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 vaisto 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 veiklos tyrimų rodmenų padidėjimas, kepenų ląstelių degeneracija, žarnų epitelio nekrozė ir sunkios vietinės reakcijos injekcijos vietoje. Daugiacikliuose 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 vaistas gali neigiamai veikti reprodukcinių pajėgumą.

Trabektedino prasiskverbimas pro placentą ir jo poveikis vaisiui tirti atliekant tyrimą su nėščiomis žiurkėmis, kurioms buvo sušvirkšta viena ¹⁴C-trabektedino 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

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

60 mėnesių.

Paruoštas preparatas

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

Mikrobiologijos požiūriu, paruoštą preparatą reikia nedelsiant praskiesti ir suvartoti. Jei paruoštas preparatas nepraskiedžiamas ir nesuvartojamas iškart, už paruošto preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Jeigu nebuvo ruošiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis, paruošto preparato paprastai negalima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje ilgiau nei 24 valandas.

Praskiestas tirpalas

Tirpalas chemiškai ir fiziškai išlieka stabilus 30 valandų, laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Yondelis 0,25 mg

1 tipo skaidraus stiklo flakone su butilo gumos kamščiu, uždengtu nuplėšiamu aliuminio („flip-off“ tipo) gaubtelio yra 0,25 mg trabektedino.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Yondelis 1 mg

1 tipo skaidraus stiklo flakone su butilo gumos kamščiu, uždengtu nuplėšiamu aliuminio („flip-off“ tipo) gaubtelio 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, Yondelis 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 YONDELIS, 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 (specialias vaistinio preparato ruošimo instrukciją taip pat žr. PLD preparato charakteristikų santraukoje).

Ruošimo instrukcija

Yondelis 0,25 mg

Kiekviename 0,25 mg trabektedino flakone esančius miltelius paruoškite 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 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.

Yondelis 1 mg

Kiekviename 1 mg trabektedino flakone esančius miltelius paruoškite 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 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 preparatą 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 preparato kiekį iš flakono ištraukite švirkštu ir sušvirkškite 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); trabektedino koncentracija infuziniame tirpale turi būti $\leq 0,030$ mg/ml.

Jeigu prieiga į centrinę veną neįmanoma ir turi būti lašinama į periferinę veną, paruoštą preparatą sušvirkškite 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 lašinimą į veną atidžiai apžiūrėkite gautą tirpalą, ar jame nesimato dalelių. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant.

Ruošimo ir atliekų tvarkymo instrukcija

Yondelis yra citotoksinis vaistas nuo vėžio, todėl dirbant su juo, kaip ir su kitais potencialiai toksiškais 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 negalima.

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

Nepastebėta Yondelis 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

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. rugsėjo 17 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. rugpjūčio 3 d.

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, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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 numatyta 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

Yondelis 0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trabektedinas

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

Kiekviename flakone yra 0,25 mg trabektedino.
1 ml paruošto preparato 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 (0,25 mg trabektedino)

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

Tinka iki:

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/417/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

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)

Yondelis 0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trabektedinas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,25 mg trabektedino

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė – 1 mg flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yondelis 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trabektedinas

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

Kiekviename flakone yra 1 mg trabektedino.
1 ml paruošto preparato 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 (1 mg trabektedino)

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

Tinka iki:

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/417/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

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)

Yondelis 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trabektedinas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 mg trabektedino

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Yondelis 0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Yondelis 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

trabektedinas

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

1. Kas yra Yondelis ir kam jis vartojamas

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

Yondelis 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., kremzlėse arba gyslose).

Yondelis 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 Yondelis

Yondelis 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 karštinės.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Yondelis.

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

Pasakykite gydytojui, jeigu prieš pradėdant gydymą vaistu Yondelis žinote arba įtariate apie toliau išvardytus nepageidaujamo poveikio reiškinius:

- Kepenų arba inkstų veiklos sutrikimai.
- Širdies sutrikimai arba širdies sutrikimų anamnezė.
- Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (LVEF) 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 Yondelis 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 Yondelis 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 troškulių (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

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

Kiti vaistai ir Yondelis

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

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

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

- 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 Yondelis.

Jeigu vartojate vaistų, galinčių pažeisti kepenis arba raumenis (sukelti rabdomiolizę), Yondelis+PLD derinį, Jus gali reikėti atidžiai stebėti, nes gali padidėti žalingo poveikio rizika kepenims ar raumenims. Vienas iš raumenis galinčių pažeisti vaistų pavyzdžių – vaistai su statiniais (mažinančiais cholesterolio kiekį ir padedančiais išvengti širdies ir kraujagyslių ligų).

Yondelis vartojimas su alkoholiu

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

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

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

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą vaisto Yondelis vartojimo metu ir 8 mėnesius po gydymo.

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

Žindymo laikotarpis

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

Vaisingumas

Vaisingo amžiaus vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą vaisto Yondelis vartojimo metu ir 5 mėnesius po gydymo.

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

Genetiko konsultacija rekomenduojama ir pacientams ketinantiems turėti vaikų po gydymo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Yondelis sudėtyje yra kalio

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

3. Kaip vartoti Yondelis

Vaistas Yondelis 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 tinkamiausio dydžio Yondelis 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 Yondelis sulašinimą milteliai paruošiami ir gautas tirpalas praskiedžiamas infuziniu tirpalu. Kiekviena Yondelis 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, vaistą Yondelis patartina lašinti per kateterį į centrinę veną.

Prieš Yondelis 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 Yondelis 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 vaistu Yondelis

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

- Jūsų kraujyje gali padaugėti geltonojo pigmento bilirubino, sukeliančio gelta (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 Yondelis gali ištekėti iš venos, dėl ko gali būti pažeistos arba žūti audinių ląstelės aplink injekcijos vietą (tai vadinama audinių nekroze, dar žr. 2 skyriuje „Išpėjimai 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 vėmti.

- Jeigu Yondelis 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 kraujotakui – skilvelių silpnumas (kairiojo skilvelio disfunkcija) arba gali staigiai užsikimšti plautinė arterija (plaučių embolija).
- Gali pasireikšti inkstų sutrikimai, įskaitant mažesnę nei įprastai šlapimo kiekį, kojų ar pėdų patinimą, pykinimą ir sumišimą (ūmus inkstų pažeidimas).

Nedažnas: 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 funkcijos 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 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. Jeigu pasireiškė bent vienas iš aukščiau paminėtų simptomų ar požymių, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos.**
- Galite pastebėti, kad infuzijos metu Yondelis išteka iš venos į audinius (ekstravazacija). Tada pastebėsite nedidelį paraudimą, patinimą, niežulį 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.**

Retas: 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 veiklos 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.
- Yondelis 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 Yondelis 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 Yondelis 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 Yondelis

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ 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 vaistiniams preparatams.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Yondelis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra trabektedinas.
Yondelis 0,25 mg: kiekviename miltelių flakone yra 0,25 mg trabektedino.
Yondelis 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).

Yondelis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Yondelis yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui. Milteliai yra balti arba balsvi ir tiekiami stiklo flakone.

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

Registruotojas ir gamintojas

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

Tel.: +34 91 846 60 00
Faksas: +34 91 846 60 01

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją.

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 Yondelis arba jo derinį su PLD bei turite dėvėti apsauginius drabužius, tarp jų kaukę, akinius ir pirštines. 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 negalima.

Paruošimas infuzijai į veną

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

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

Yondelis skiriant kartu su PLD, po PLD suleidimo ir prieš Yondelis 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. (Specialią vaistinio preparato ruošimo instrukciją taip pat žr. PLD preparato charakteristikų santraukoje).

Ruošimo instrukcija

Yondelis 0,25 mg: sušvirkškite 5 ml sterilaus injekcinio vandens į flakoną.

Yondelis 1 mg: sušvirkškite 20 ml sterilaus injekcinio vandens į flakoną.

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

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

Skiedimo instrukcija

Praskieskite paruoštą preparatą 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 preparato. Jeigu bus lašinama į centrinę veną, paruoštą preparatą sušvirkškite 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 preparatą sušvirkškite 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 lašinimą į veną atidžiai apžiūrėkite gautą tirpalą, ar jame nesimato dalelių. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant.

Paruošto preparato ir praskiesto tirpalo stabilumas ir tinkamumas vartoti

Paruoštas preparatas

Paruoštas preparatas chemiškai ir fiziškai išlieka stabilus 30 valandų, laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Praskiestas tirpalas

Praskiestas tirpalas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 30 valandų, laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

IV priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto trabektedino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdama į ūminio inkstų pažeidimo klinikinių tyrimų duomenis, spontaniškus pranešimus, kuriuose kai kuriais atvejais nurodytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu, bei į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp trabektedino ir ūminio inkstų pažeidimo yra bent jau pagrįsta galimybė. *PRAC* padarė išvadą, kad preparatų, kurių sudėtyje yra trabektedino, vaistinių preparatų informaciniai dokumentai turėtų būti atitinkamai pakeisti.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl trabektedino, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra trabektedino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.