I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yondelis 0,25 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Yondelis 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Yondelis 0,25 mg

Katrs flakons ar pulveri satur 0,25 mg trabektedīna (*Trabectedin*).

Viens ml sagatavotā koncentrāta satur 0,05 mg trabektedīna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons ar pulveri satur 2 mg kālija un 0,1 g saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Yondelis 1 mg

Katrs flakons ar pulveri satur 1 mg trabektedīna (*Trabectedin*).

Viens ml sagatavotā koncentrāta satur 0,05 mg trabektedīna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons ar pulveri satur 2 mg kālija un 0,1 g saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Yondelis ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar progresējošu mīksto audu sarkomu pēc neveiksmīgas terapijas ar antraciklīniem vai ifosfamīdu, kā arī pacientus, kas nav piemēroti ārstēšanai ar šiem līdzekļiem. Efektivitātes dati galvenokārt pamatojas uz zāļu efektivitāti liposarkomas un leiomiosarkomas pacientiem.

Yondelis kombinācijā ar pegilēto liposomālo doksorubicīnu (PLD) indicēts recidivējoša olnīcu vēža pacientu, kuri reaģē uz platīnu saturošām zālēm, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Yondelis ir jāievada pieredzējuša ķīmijterapeita uzraudzībā. Tā lietošana ir jāuztic kvalificētiem onkologiem vai citiem veselības aprūpes speciālistiem, kas specializējušies citotoksisku līdzekļu ievadīšanā.

Devas

Mīksto audu sarkomas ārstēšanai ieteicamā deva ir 1,5 mg/m^2 ķermeņa virsmas, un tā ir jāievada 24 stundu intravenozā infūzijā ar 3 nedēļu ilgu pārtraukumu starp cikliem.

Olnīcu vēža ārstēšanai *Yondelis* ievada ik pēc trim nedēļām 3 stundu ilgas infūzijas veidā, deva 1,1 mg/m^2, tūlīt pēc PLD 30 mg/m^2 ievadīšanas. Lai mazinātu PLD infūzijas reakciju risku, sākotnējo devu ievada ar ātrumu ne lielāku kā 1 mg/minūtē. Ja infūzijas reakcijas nenovēro, nākamās PLD infūzijas var ievadīt 1 stundas laikā (specifiskus norādījumus par ievadīšanu skatīt arī PLD zāļu aprakstā).

Visiem pacientiem 30 minūtes pirms PLD (kombinētās ārstēšanas) vai *Yondelis* (monoterapijas) lietošanas jāsaņem kortikosteroīdi, piemēram, 20 mg deksametazona intravenozi, kas ne tikai palīdzēs mazināt vemšanu, bet arī aizsargās aknas. Pēc vajadzības papildus var ievadīt pretvemšanas līdzekļus.

Yondelis var izmantot pacientu ārstēšanā, kuri atbilst šādiem kritērijiem:

- absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) ≥ 1500/mm^3,
- trombocītu skaits ≥ 100000/mm^3,
- bilirubīns ≤ normas augšējo robežu (ANR),
- sārmainā fosfatāze ≤ 2,5 x ANR (ja paaugstināts līmenis ir saistīts ar kaulu stāvokli, ir jāpārbauda aknu izoenzīmi 5–nukleotidāze vai gamma glutamiltransferāze (GGT),
- albumīns ≥ 25 g/l,
- alanīnaminotransferāze (AlAT) un aspartātaminotransferāze (AsAT) ≤ 2,5 x ANR,
- kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, (monoterapija), seruma kreatinīns ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 µmol/l) vai kreatinīna klīrenss ≥ 60 ml/min (kombinētā terapija),
- kreatīnfosfokināze (KFK) ≤ 2,5 x ANR,
- hemoglobīns ≥ 9 g/dl.

Pacientiem ir jāatbilst šiem kritērijiem arī pirms atkārtotas ārstēšanas. Pretējā gadījumā ārstēšana ir jāatliek uz laiku līdz 3 nedēļām, līdz pacients atbilst izvirzītajiem kritērijiem.

Pirmo divu ciklu laikā hematoloģiskie rādītāji, bilirubīns, sārmainā fosfatāze, aminotransferāzes un kreatīnfosfokināze ir papildus jāpārbauda reizi nedēļā, bet pēc tam – vismaz vienu reizi starp ievadīšanas reizēm nākamajos ciklos.

Visos ciklos ir jāizmanto vienāda deva, ja vien pacientam nerodas 3.–4. pakāpes toksicitāte, un viņš atbilst atkārtotai ārstēšanai nepieciešamajiem kritērijiem.

Devu koriģēšana ārstēšanas laikā

Ārstēšanu var atkārtot tikai tad, ja pacients atbilst iepriekš noteiktajiem terapijas sākšanai nepieciešamajiem kritērijiem. Ja ciklu starplaikā rodas kāds no šiem stāvokļiem, nākamajiem cikliem domātā deva ir jāsamazina par vienu pakāpi – atbilstoši norādēm 1. tabulā:

- neitropēnija < 500/mm^3 ilgāk par 5 dienām vai kopā ar drudzi vai infekciju,
- trombocitopēnija < 25000/mm^3,
- paaugstināts bilirubīna > NAR un/vai sārmainās fosfatāzes līmenis > 2,5 x NAR,
- līdz 21. dienai paaugstināts aminotransferāžu (AsAT vai AlAT) > 2,5 x NAR līmenis, (monoterapija) vai > 5 x NAR (kombinētā terapija),
- citas 3. vai 4. pakāpes nevēlamas blakusparādības (piemēram, slikta dūša, vemšana, nespēks).

Ja deva ir samazināta toksicitātes dēļ, nākamajos ciklos to palielināt nav ieteicams. Ja kādu no šīm toksiskās iedarbības izpausmēm konstatē nākamajos ciklos, bet zāļu iedarbība ir pozitīva, devu var samazināt (skatīt tālāk). Koloniju stimulējošos faktorus var ievadīt hematoloģiskās toksicitātes novēršanai atbilstoši vietējām standarta metodēm.

1. tabula. *Yondelis* (monoterapijā mīksto audu sarkomas (STS – *soft tissue sarcoma*) ārstēšanai vai, lietojot kombinācijā, olnīcu vēža ārstēšanai) un PLD devas pielāgošana

	Mīksto audu sarkoma	**Olnīcu vēzis**	
	Yondelis	*Yondelis*	PLD
Sākotnējā deva	1,5 mg/m^2	1,1 mg/m^2	30 mg/m^2
Pirmās pakāpes samazinājums	1,2 mg/m^2	0,9 mg/m^2	25 mg/m^2
Otrās pakāpes samazinājums	1 mg/m^2	0,75 mg/m^2	20 mg/m^2

Sīkāku informāciju par PLD devu pielāgošanu skatīt PLD zāļu aprakstā.

Ja devu vēl nepieciešams samazināt, tad ir jālemj par terapijas pārtraukšanu.

Terapijas ilgums

Klīniskajos pētījumos netika noteikts terapijas ciklu skaita ierobežojums. Terapiju turpināja, kamēr vien novēroja klīnisku ieguvumu. *Yondelis* ievadīja vismaz 6 ciklus 29,5 % un 52 % pacientu, kurus ārstēja saskaņā ar ieteikto shēmu, ievadot iepriekš noteikto devu, attiecīgi izmantojot monoterapiju un kombinēto terapiju. Šo monoterapijas un kombinētās terapijas shēmu attiecīgi izmantoja līdz pat 38 un 21 ciklam. Pacientiem, kuru ārstēšana sastāvēja no vairākiem cikliem, nekonstatēja kumulatīvo toksicitāti.

Pediatriskā populācija

Yondelis nedrīkst lietot bērniem jaunākiem par 18 gadiem ar sarkomām efektivitātes apsvērumu dēļ (sarkomas pētījuma rezultātus pediatriskiem pacientiem skatīt 5.1. apakšpunktā).

Gados vecāki cilvēki

Pētījumi par zāļu ietekmi uz gados vecākiem cilvēkiem nav veikti. Kopumā 20 % no 1164 pacientiem, kuru datus izmantoja integrētajā monoterapijas klīnisko pētījumu drošuma analīzē, bija vecāki par 65 gadiem. No 333 olnīcu vēža pacientēm, kas saņēma trabektedīnu kombinācijā ar PLD, 24 % bija 65 gadus vecas vai vecākas un 6 % bija vecākas par 75 gadiem. Drošuma profils šajā pacientu grupā būtībā bija tāds pats kā pārējiem pacientiem. Acīmredzot vecums neietekmē nedz trabektedīna izdalīšanos no plazmas, nedz šī preparāta izkliedes tilpumu. Tādēļ, pamatojoties tikai uz pacienta vecumu, devu nav nepieciešams koriģēt.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicams ievērot īpašu piesardzību un var būt iespējams, ka nepieciešama devas koriģēšana, jo palielinās trabektedīna sistēmiskā iedarbība, kā arī hepatotoksicitātes risks var būt lielāks. Pacientus ar paaugstinātu bilirubīna līmeni serumā sākotnējā stāvoklī nedrīkst ārstēt ar *Yondelis*. *Yondelis* terapijas laikā jākontrolē aknu funkcionālo testu rādītāji, jo var būt indicēta devas pielāgošana (skatīt 1. tabulu un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pētījumi par *Yondelis* ietekmi uz pacientiem ar nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min monoterapijai un < 60 ml/min, izmantojot kombinētās shēmas) nav veikti, tāpēc *Yondelis* nedrīkst izmantot šādu pacientu ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ņemot vērā trabektedīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu), nav nepieciešams koriģēt devas pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

Stingri ieteicama intravenoza ievadīšana caur centrālo venozo katetru (skatīt 4.4. un 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret trabektedīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Vienlaicīga smaga vai nekontrolēta infekcija terapijas laikā.
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Kombinācija ar dzeltenā drudža vakcīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Yondelis terapiju var sākt tikai tad, ja pacienta aknu darbības rādītāji atbilst noteiktiem kritērijiem. Tā kā aknu darbības traucējumi pastiprina trabektedīna sistēmisko iedarbību aptuveni divas reizes (skatīt 5.2. apakšpunktu) un līdz ar to var paaugstināties toksicitātes risks, pacienti ar klīniski nozīmīgām aknu slimībām, piemēram, aktīvu hronisku hepatītu, ir rūpīgi jānovēro, nepieciešamības gadījumā koriģējot devu. Trabektedīnu nedrīkst izmantot, lai ārstētu pacientus ar paaugstinātu bilirubīna līmeni serumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Kreatinīna klīrenss ir jākontrolē gan pirms ārstēšanas, gan tās laikā. *Yondelis* monoterapiju un kombinēto ārstēšanu nedrīkst izmantot, lai ārstētu pacientus, kuru kreatinīna klīrenss attiecīgi ir < 30 ml/min un < 60 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnija un trombocitopēnija

Ļoti bieži ziņo par 3. vai 4. pakāpes neitropēniju vai trombocitopēniju saistībā ar *Yondelis* terapiju. Pirms terapijas uzsākšanas vienu reizi nedēļā pirmajos divos ciklos un tad vienu reizi starp cikliem ir jānosaka pilna asinsaina, ieskaitot leikocītu formulu un trombocītu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pacientiem sākas drudzis, ir nekavējoties jākonsultējas ar ārstu. Šādā gadījumā nekavējoties ir jāsāk balstterapija.

Yondelis nedrīkst ievadīt pacientiem, ja neitrofilo leikocītu skaits sākotnējā stāvoklī ir mazāks nekā 1500 šūnas/mm^3 un trombocītu skaits ir mazāks nekā 100 000 šūnas/mm^3. Smagas neitropēnijas (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) < 500 šūnas/mm^3) gadījumā, ja tā ilgst vairāk nekā 5 dienas vai ir saistīta ar drudzi vai infekcijām, ir ieteicama devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Slikta dūša un vemšana

Lai novērstu vemšanu, visiem pacientiem profilaktiski ir jāievada kortikosteroīdi, piemēram, deksametazons (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rabdomiolīze un izteikti paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis (> 5 x NAR)

Trabektedīnu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem kreatīnfosfokināze > 2,5 x NAR (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ziņojumi par rabdomiolīzi ir retāki, parasti saistībā ar mielotoksicitāti, smagām novirzēm aknu funkcionālo testu rezultātos un/vai nieru vai vairāku orgānu mazspēju. Tādēļ pacientiem, kuriem ir šādas toksiskas iedarbības izpausmes vai muskuļu vājums, vai sāpes muskuļos, ir rūpīgi jākontrolē kreatīnfosfokināze. Ja rodas rabdomiolīze, nekavējoties jāuzsāk balstterapijas pasākumi, piemēram, parenterāla hidratācija, urīna sārminināšana un dialīze. *Yondelis* terapija ir jāpārtrauc līdz brīdim, kad pacients būs pilnībā atveseļojies.

Piesardzība ir jāievēro, ja vienlaicīgi ar trabektedīnu ievada zāles, kas var veicināt rabdomiolīzi (piemēram, statīnus), jo var paaugstināties rabdomiolīzes risks.

Novirzes no normas aknu funkcionālo testu rezultātos

Lielākajai daļai pacientu ziņoja par pārejošu akūtu aspartātaminotransferāzes (AsAT) un alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmeņa paaugstināšanos. *Yondelis* nedrīkst lietot, lai ārstētu pacientus ar paaugstinātu bilirubīna līmeni. Pacientiem, kuriem AsAT, AlAT un sārmainās fosfatāzes līmenis zāļu ievadīšanas starplaikos ir paaugstināts, var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Reakcijas zāļu ievadīšanas vietā

Zāles stingri ieteicams ievadīt caur centrālo venozo katetru (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja trabektedīnu ievada caur perifēro katetru, pacientiem var izveidoties smaga reakcija ievadīšanas vietā.

Trabektedīna ekstravazācija var izraisīt audu nekrozi, kuras gadījumā nepieciešama nekrotisko audu ķirurģiska atdalīšana. Nav specifiska antidota trabektedīna ekstravazācijas gadījumiem. Ekstravazācijas vietu nepieciešams apstrādāt atbilstoši medicīnas iestādē pieņemtajām standarta procedūrām.

Alerģiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar ļoti reti sastopamu letālu iznākumu, lietojot trabektedīna monoterapiju vai kombinācijā ar PLD (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Sirds funkcijas traucējumi

Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas ar sirds funkcijas traucējumiem saistītas nevēlamas blakusparādības vai miokarda funkcijas traucējumi.

Pirms trabektedīna lietošanas uzsākšanas un pēc tam ik pēc 2–3 mēnešiem līdz trabektedīna lietošanas pārtraukšanai ir nepieciešams rūpīgi izvērtēt sirds funkciju un tajā skaitā kreisā kambara izsviedes frakciju (KKIF), veicot ehokardiogrammu vai daudzprojekciju radionuklīdo skenēšanu (MUGA).

Pacientiem, kuriem KKIF ir mazāka par normas apakšējo robežu (KKIF < ANR), iepriekšējā kumulatīvā antraciklīna deva > 300 mg/m^2, vecums > 65 gadiem vai ir sirds un asinsvadu slimības anamnēzē (īpaši pacientiem, kas lieto zāles sirdsdarbībai), var būt sirds funkcijas traucējumu risks, lietojot trabektedīna monoterapiju vai trabektedīnu kopā ar doksorubicīnu.

Pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes sirdsdarbības nevēlamās blakusparādībām, kas norāda uz kardiomiopātiju, vai pacientiem ar KKIF, kas mazāka par ANR (kas novērtēta kā KKIF absolūtais samazinājums ≥ 15 % vai < ANR ar absolūto samazinājumu ≥ 5 %), trabektedīna lietošana ir jāpārtrauc.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms (KPCS)

Lietojot trabektedīnu, ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem (tajā skaitā par gadījumiem ar letālu iznākumu). Ja parādās KPCS, piemēram, neizskaidrojama tūska kopā ar hipotensiju vai bez tās, ārstējošam ārstam atkārtoti jāpārbauda seruma albumīns. Strauja seruma albumīna līmeņa pazemināšanās var liecināt par KPCS. Ja, izslēdzot citus cēloņus, KPCS diagnoze apstiprinās, ārstējošam ārstam jāpārtrauc trabektedīna lietošana un jāsāk KPCS terapija saskaņā ar iestādes vadlīnijām (skatīt. 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Citi

Yondelis nevajadzētu ievadīt vienlaicīgi ar spēcīgiem enzīma CYP3A4 inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja tas nav iespējams, ir rūpīgi jākontrolē pacienta stāvoklis, vai nerodas toksiska iedarbība, kā arī jāapsver trabektedīna devas samazināšanu.

Piesardzība ir nepieciešama, ja vienlaicīgi ar trabektedīnu ievada zāles, kas var toksiski iedarboties uz aknām, jo var paaugstināties hepatotoksicitātes risks.

Ja trabektedīnu lieto vienlaicīgi ar fenitoīnu, var samazināties fenitoīna absorbcija, pastiprinot krampjus. Trabektedīnu nav ieteicams kombinēt ar fenitoīnu vai dzīvām, novājinātām vakcīnām, un to nekādā gadījumā nedrīkst kombinēt ar dzeltenā drudža vakcīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Trabektedīna terapijas laikā jāizvairās no alkohola lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un 8 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode un grūtniecības gadījumā nekavējoties jāinformē ārstējošais ārsts (skatīt 5.3. apakšpunktu).
Fertilā vecuma vīriešiem jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi terapijas laikā un piecus mēnešus pēc tās (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, būtībā tās ir kāliju nesaturošas.

Sīkāku informāciju par brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem skatīt arī PLD zāļu aprakstā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu vielu ietekme uz trabektedīnu

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Tā kā trabektedīnu galvenokārt metabolizē enzīms CYP3A4, vienlaicīgi ievadītas vielas, kas spēcīgi inhibē šī izoenzīma aktivitāti, var paaugstināties trabektedīna koncentrāciju plazmā. Tāpat trabektedīna vienlaicīga ievadīšana ar spēcīgām CPY3A4 inducējošām vielām var palielināt trabektedīna metabolisko klīrensu. Divos *in vivo* 1. fāzes zāļu mijiedarbības pētījumos tika apstiprinātas palielinātas un samazinātas trabektedīna iedarbības tendences, ievadot to kopā ar ketokonazolu un rifampicīnu.

Vienlaicīgi ar trabektedīnu ievadot ketokonazolu, trabektedīna koncentrācija plazmā C_{max} palielinājās par aptuveni 21 % un AUC par 66 %, taču netika konstatēti jauni drošuma apdraudējumi. Ja trabektedīnu kombinē ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, iekšķīgi lietojamu ketokonazolu, flukonazolu, ritonavīru, klaritromicīnu vai aprepitantu), ir rūpīgi jākontrolē trabektedīna toksiskā iedarbība un, ja iespējams, jāizvairās no šādu kombināciju lietošanas. Ja šādas kombinācijas ir nepieciešamas, toksicitātes gadījumos deva ir atbilstoši jāpielāgo (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ja vienlaicīgi ar trabektedīnu tiek ievadīts rifampicīns, tas izraisa trabektedīna koncentrācijas plazmā C_{max} samazināšanos par aptuveni 22 % un AUC samazināšanos par 31 %. Tādēļ, ja iespējams,

jāizvairās no trabektedīna ievadīšanas kopā ar spēcīgām CYP3A4 enzīmu inducējošām vielām (piemēram, rifampicīnu, fenobarbitālu, asinszāli) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trabektedīna terapijas laikā ir jāizvairās no alkohola lietošanas, jo šīs zāles ir toksiskas aknām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Preklīniskie pētījumi liecināja, ka trabektedīns ir P-gp substrāts. Vienlaicīgi ievadīti P-gp inhibitori, piemēram, ciklosporīns un verapamils, var mainīt trabektedīna izkliedes tilpumu un/vai elimināciju. Šīs mijiedarbības nozīme, piemēram, toksiskā iedarbība uz centrālo nervu sistēmu (CNS), vēl nav noteikta. Šādos gadījumos ir nepieciešama piesardzība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par trabektedīna ietekmi uz grūtniecību nav pietiekami. Tomēr, pamatojoties uz tā zināmo darbības mehānismu, trabektedīns var izraisīt smagus iedzimtus defektus, ja to ievada grūtniecības laikā. Lietojot trabedektīnu grūsnām žurkām, tas šķērsoja placentu. Trabektedīnu grūtniecības laikā nedrīkst lietot. Ja grūtniecība rodas ārstēšanas laikā, paciente ir jāinformē par potenciālo risku auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu), turklāt zāļu lietošanas laikā viņa ir rūpīgi jānovēro. Ja trabektedīnu lieto grūtniecības beigās, ir jākontrolē jaundzimušo stāvoklis, vai nerodas iespējamās nevēlamās blakusparādības.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un 8 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode un grūtniecības gadījumā nekavējoties jāinformē ārstējošais ārsts (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja terapijas laikā iestājas grūtniecība, jāapsver iespēja konsultēties ar ģenētiķi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai trabektedīns izdalās cilvēka pienā. Trabektedīna izdalīšanās dzīvnieku pienā nav pētīta. Barošana ar krūti ir kontrindicēta terapijas laikā un 3 mēnešus pēc tās (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Fertilā vecuma vīriešiem terapijas laikā un piecus mēnešu pēc tās ir jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trabektedīnam var būt genotoksiska iedarbība. Pirms terapijas jākonsultējas par olšūnu vai spermas konservēšanas iespējām, jo *Yondelis* var izraisīt neatgriezenisku neauglību.
Ģenētiķa konsultāciju iesaka arī pacientēm, kuras pēc terapijas vēlas bērnu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Tomēr pacientiem, kas saņēmuši trabektedīnu, ziņots par nespēku un/vai astēniju. Pacienti, kuriem terapijas laikā rodas kāda no šīm blakusparādībām, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Vairākumam ar *Yondelis* ārstēto pacientu var attīstīties dažādas smaguma pakāpes nevēlamas blakusparādības (91 % monoterapijas un 99,4 % kombinētās terapijas pacientiem), un mazāk kā vienai trešdaļai iespējamas nopietnas 3. vai 4. smaguma pakāpes nevēlamas blakusparādības (10 % monoterapijas un 25 % kombinētās terapijas pacientiem). Visbiežāk novērotās dažāda smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, slikta dūša, vemšana, paaugstināta AsAT/AlAT koncentrācija, anēmija, nogurums, trombocitopēnija, anoreksija un caureja.

Letālas nevēlamas blakusparādības novēroja 1,9 % un 0,6 % pacientu, kuri ārstēti attiecīgi ar monoterapiju un kombinēto terapiju. Bieži vien tās bija vairāku blakusparādību kombinācija, to skaitā, pancitopēnija, febrila neitropēnija, dažreiz ar sepsi, aknu darbības traucējumiem, nieru vai vairāku orgānu mazspēju un rabdomiolīzi.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tālāk izklāstītais *Yondelis* drošuma profils pamatojas uz klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un spontānajos ziņojumos norādītajām nevēlamajām blakusparādībām.

Tabulā ir uzskaitītas nevēlamas blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar mīksto audu sarkomu un olnīcu vēzi, kuri tika ārstēti ar *Yondelis* ieteikto ārstēšanas shēmu katrā indikācijā. Biežumu noteica, izmantojot datus par nevēlamām blakusparādībām un laboratorisko izmeklējumu rezultātus.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežums ir klasificēts kā ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100) un reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000).

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Ļoti bieži**	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija	Sepse	Septiskais šoks	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija Trombocitopēnija Anēmija Leikopēnija	Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ēstgribas zudums	Dehidratācija Hipokaliēmija		
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis Disgeizija Perifēra sensora neiropātija Sinkope*		
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves* Kreisā kambara disfunkcija*		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija Pietvīkums	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa Klepus	Plaušu embolija*	Plaušu tūska	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā Slikta dūša Vemšana Aizcietējums Caureja Stomatīts	Dispepsija		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis		Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms*	Izsitumi Alopēcija Ādas hiperpigmentācija*		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes mugurā Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Artralģija Mialģija	Rabdomiolīze	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums Pireksija Tūska Gļotādas iekaisums*	Reakcija zāļu ievadīšanas vietā	Ekstravazācija Mīksto audu nekroze	
Izmeklējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Pazeminātsalbumīna līmenis asinīs	Ķermeņa masas samazināšanās		

* Nevēlamās blakusparādības tikai olnīcu vēža pacientiem, ietverot datus no pētījuma ET743-OVA-301, randomizēta 3. fāzes pētījuma, kurā piedalījās 672 pacienti, kuri saņēma vai nu trabektedīnu (1,1 mg/m^2) un PLD (30 mg/m^2) ik pēc 3 nedēļām, vai PLD (50 mg/m^2) ik pēc 4 nedēļām; un no pētījuma ET743-OVC-3006, kurā piedalījās 576 pacienti, kuri saņēma vai nu PLD (30 mg/m^2) un pēc tam trabektedīnu (1,1 mg/m^2) ik pēc 3 nedēļām, vai tikai PLD (50 mg/m^2) ik pēc 4 nedēļām.

ET743-OVA-301 *Yondelis* + PLD grupā, ne-baltās rases (galvenokārt aziātu izcelsmes) pacientiem biežāk nekā baltās rases pacientiem novēroja 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības (96 % salīdzinājumā ar 87 %), un nopietnas blakusparādības (44 % salīdzinājumā ar 23 % visu smaguma pakāpju blakusparādībām). Šīs atšķirības galvenokārt tika novērotas saistībā ar neitropēniju (93% salīdzinājumā ar 66%), anēmiju (37 % salīdzinājumā ar 14 %) un trombocitopēniju (41 % salīdzinājumā ar 19 %). Taču abās subpopulācijās klīnisko komplikāciju, saistītu ar hematoloģisko toksicitāti, t.i., smagām infekcijām vai asiņošanu, kā arī letalitāti vai ārstēšanas pārtraukšanu izraisošo nevēlamo blakusparādību sastopamība bija līdzīga.

<u>Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts</u>

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Neitropēnija
Neitropēnija ir visbiežāk sastopamā hematoloģiskā toksicitāte. Tās attīstība bija prognozējama, neitropēnija sākās strauji, bija atgriezeniska un reti kad bija saistīta ar drudzi vai infekciju. Neitrofilo leikocītu viszemākā līmeņa parādīšanās mediāna bija 15 dienas un normalizējas nedēļas laikā. Ciklu analīze ar monoterapiju ārstētiem pacientiem liecināja, ka 3. vai 4. pakāpes neitropēnija attīstījās attiecīgi aptuveni 19 % un 8 % ciklu. Šajā pacientu grupā febrilā neitropēnija radās 2 % pacientu un < 1 % ciklu.

Trombocitopēnija
Ar trombocitopēniju saistīta asiņošana attīstījās < 1% ar monoterapiju ārstēto pacientu. Šo pacientu ciklu analīze liecināja, ka 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija attīstījās attiecīgi apmēram 3 % un < 1 % ciklu.

Anēmija
Anēmija attīstījās 93 % un 94 % pacientu, kuri ārstēti attiecīgi ar monoterapiju un kombinēto shēmu. Anēmisko pacientu procentuālais īpatsvars sākotnējā stāvoklī bija attiecīgi 46 % un 35 %. Ar monoterapiju ārstēto pacientu ciklu analīze liecināja, ka 3. vai 4. pakāpes anēmija attīstījās attiecīgi apmēram 3 % un 1 % ciklu.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

AsAT/AlAT līmeņa paaugstināšanās
Gan AsAT, gan AlAT maksimālo līmeni vidēji sasniedza 5 dienu laikā. Lielākajā daļā gadījumu enzīmu līmenis samazinājās līdz 1. pakāpei vai normalizējās 14.–15. dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar monoterapiju ārstēto pacientu cikla analīzes liecināja par AsAT vai AlAT līmeņa 3. pakāpes paaugstināšanos attiecīgi 12 % un 20 % ciklu. AsAT vai AlAT līmeņa 4. pakāpes paaugstināšanos konstatēja attiecīgi 1 % un 2 % ciklu. Lielākajā daļā gadījumu transamināžu līmenis 15 dienu laikā uzlabojās līdz 1. pakāpei vai pirmsterapijas līmenim, un tikai nepilnos 2 % ciklu stāvoklis nebija normalizējies 25 dienu laikā. AlAT un AsAT līmenis nepaaugstinājās kumulatīvi, bet laika gaitā izmaiņas kļuva arvien mazāk izteiktas.

Hiperbilirubinēmija
Bilirubīna līmenis savu maksimumu sasniedza aptuveni nedēļas laikā, bet normalizējās aptuveni divas nedēļas pēc izmaiņu sākuma.

Smagu toksicitāti prognozējošie aknu funkcionālie testi (atbilstoši Haja likumam (*Hy's law*) un smagu aknu bojājumu klīniskā manifestācija bija retāk sastopami, t.i., atsevišķu pazīmju un simptomu, tajā skaitā dzeltes, hepatomegālijas vai sāpju aknās sastopamība bija mazāka par 1 %. Mirstība aknu bojājumu dēļ bija mazāk nekā 1 % pacientu abu ārstēšanas shēmu gadījumā.

Citas nevēlamas blakusparādības

Aknu mazspēja: gan klīniskajos pētījumos, gan pēcreģistrācijas pieredzes laikā ziņots par retiem smagas aknu mazspējas (tajā skaitā ar letālu iznākumu) gadījumiem ar trabektedīnu ārstētiem pacientiem ar pamatā esošiem smagiem medicīniskiem stāvokļiem. Daži potenciāli riska faktori, kas varēja veicināt šajos gadījumos novēroto paaugstināto trabektedīna toksicitāti bija ieteiktajām vadlīnijām neatbilstoša dozēšana, potenciāla CYP3A4 mijiedarbība, kuru izraisa vairāki konkurējoši CYP3A4 substrāti vai CYP3A4 inhibitori, vai profilakses ar deksametazonu nenodrošināšana.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms (KPCS): lietojot trabektedīnu, ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem (tajā skaitā par gadījumiem ar letālu iznākumu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par trabektedīna pārdozēšanu ir ierobežoti. Iespējamā toksiskā iedarbība galvenokārt saistīta ar gremošanas traktu un aknām, kā arī kaulu smadzeņu nomākumu. Šobrīd nav pieejams specifisks trabektedīna antidots. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro un pēc vajadzības jānozīmē simptomātiski balstterapijas pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvēža līdzeklis, ATĶ kods: L01CX01.

Darbības mehānisms

Trabektedīns piesaistās dezoksiribonukleīnskābes (DNS) spirāles šaurajai rievai, pieliecot spirāli platajai rievai. Šī pievienošanās ierosina notikumu kaskādi, kas ietekmē vairākus transkripcijas faktorus, DNS komplementāros proteīnus un DNS restaurācijas ceļus, kā rezultātā notiek šūnas cikla perturbācija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Trabektedīnam ir antiproliferatīva *in vitro* un *in vivo* aktivitāte pret dažādās cilvēka audzēju šūnu līnijām un eksperimentāliem ļaundabīgiem audzējiem, piemēram, pret sarkomu, krūts vēzi, nesīkšūnu plaušu vēzi, olnīcu vēzi un melanomu.

Elektrokardiogrammas (EKG) izmeklējumi

Placebo kontrolētā *QT/QTc* pētījumā trabektedīns nepagarināja *QTc* intervālu pacientiem ar progresējošiem norobežotiem ļaundabīgiem audzējiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Trabektedīna efektivitāte un drošums mīksto audu sarkomas gadījumā pamatojas uz randomizētu pētījumu pacientiem ar progresējošu vietēju vai metastatisku lipo- vai leiomiosarkomu, kuru slimība bija progresējusi vai atsākusies pēc ārstēšanas vismaz ar antraciklīniem vai ifosfamīdiem. Šajā pētījumā pacienti ik pēc trīs nedēļām 24 stundu intravenozā infūzijā saņēma 1,5 mg/m^2 trabektedīna vai arī vienu reizi nedēļā 3 stundu intravenozā infūzijā 0,58 mg/m^2, saņemot zāles 3 nedēļas 4 nedēļu ciklā. Protokolā norādītā galīgā laika līdz audzēja progresēšanai analīze liecināja, ka grupā, kurā pacienti saņēma ārstēšanu 24 h ik pēc 3 nedēļām, audzēja progresēšanas relatīvais risks samazinājās par 26,6 % [riska attiecība (RA) = 0,734, ticamības intervāls (TI): 0,554–0,974]. Laika mediāna līdz slimības progresēšanai bija 3,7 mēneši (TI: 2,1–5,4 m) grupā, kurā pacienti saņēma ārstēšanu 24 h ik pēc 3 nedēļām, savukārt grupā, kurā pacienti saņēma ārstēšanu 3 h ik pēc nedēļas – 2,3 mēneši (p=0,0302). Būtiskas atšķirības kopējā dzīvildzē nekonstatēja. Dzīvildzes mediāna grupā, kurā pacienti saņēma ārstēšanu 24 h ik pēc 3 nedēļām bija 13,9 mēneši (TI: 12,5–18,6), un 60,2 % pacientu bija dzīvi pēc 1 gada (TI: 52,0–68,5 %).

Papildu dati par efektivitāti ir iegūti trijos II fāzes vienas grupas pētījumos ar līdzīgiem pacientiem, kuri ārstēti, izmantojot tās pašas ārstēšanas shēmas. Šajos pētījumos izvērtēja 100 pacientu ar lipo- un leiomiosarkomu, kā arī 83 pacientus ar citiem sarkomas veidiem.

Paplašinātas pieejamības programmas rezultāti pacientiem ar STS (pētījums ET743-SAR-3002) liecina, ka 903 pacientiem, kuriem vērtēja OS, dzīvildzes mediāna bija 11,9 mēneši [95 % TI: 11,2, 13,8]. Dzīvildzes mediāna pēc audzēja histoloģiskā tipa bija 16,2 mēneši [95 % TI: 14,1, 19,5] pacientiem ar leiomiosarkomu un liposarkomu un 8,4 mēneši [95 % TI: 7,1, 10,7] pacientiem ar citiem sarkomas veidiem. Dzīvildzes mediāna pacientiem ar liposarkomu bija 18,1 mēneši [95% TI: 15,0, 26,4] un pacientiem ar leiomiosarkomu – 16,2 mēneši [95 % TI: 11,7, 24,3].

Papildu dati par efektivitāti ir iegūti III fāzes, randomizētā, aktīvi kontrolētā trabektedīna un dekarbazīna salīdzināšanas pētījumā (pētījums ET743-SAR-3007) pacientiem, kuriem ārstēja neoperējamu vai metastātisku liposarkomu vai leiomiosarkomu un kuri iepriekš bija ārstēti ar vismaz vienu antraciklīnu vai ifosfamīdu saturošu shēmu vai antraciklīnu saturošu shēmu un vienu papildu citotoksiskās ķīmijterapijas shēmu. Pacientiem trabektedīna shēmas grupā vajadzēja saņemt intravenozi 20 mg deksametazona injekciju pirms katras trabektedīna infūzijas. Pavisam 384 pacienti tika randomizēti trabektedīna grupā [1,5 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām (q3wk 24 h)] un 193 pacienti dakarbazīna grupā (1 g/m^2 ik pēc 3 nedēļām). Pacientu vecuma mediāna bija 56 gadi (diapazons no 17 līdz 81), 30 % bija vīrieši, 77 % bija baltās rases pārstāvji, 12 % afroamerikāņi un 4 % aziāti. Pacientu saņemto ciklu skaita mediāna trabektedīna un dakarbazīna grupā bija attiecīgi 4 un 2 cikli. Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze, kas ietvēra 381 nāves gadījumu (66 % no visiem randomizētajiem pacientiem): 258 (67,2 %) nāves gadījumi trabektedīna grupā un 123 (63,7 %) dakarbazīna grupā (RA 0,927 [95 % TI: 0,748; 1,150; *p*=0.4920]). Galīgajā analīzē ar novērošanas mediānu 21,2 mēneši nenovēroja būtisku dzīvildzes atšķirību – trabektedīna grupā mediāna bija 13,7 mēneši (95 % TI: 12,2; 16,0) un 13,1 mēnesis [95 % TI: 9,1; 16,2] dakarbazīna grupā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji apkopoti turpmāk norādītajā tabulā.

Pētījuma ET743-SAR-3007 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritēriji/pētījuma populācija	**Trabektedīns**	**Dakarbazīns**	**Riska/izredžu attiecība**	***p*-vērtība**
Primārais mērķa kritērijs	**n=384**	**n=193**		
Kopējā dzīvildze, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748–1,150)	0,4920
Sekundārie mērķa kritēriji	**n=345**	**n=173**		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) (mēneši, 95 % TI)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
Objektīvā atbildes reakcija (ORR), n (%); Izredžu attiecība (95 % TI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
Atbildes reakcijas ilgums (DOR) (mēneši, 95 % TI)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
Klīniskās uzlabošanās rādītājs (CBR), n (%); Izredžu attiecība (95 % TI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

Ir pieejami papildu dati par efektivitāti, kas iegūti daudzcentru, randomizētā, atklātā, II fāzes pētījumā [JapicCTI-121850] japāņu pacientiem, kuriem bija ar translokāciju saistīta sarkoma (TRS) — visbiežāk miksoīdā apaļo šūnu liposarkoma (n=24), sinoviālā sarkoma (n=18), mezenhimālā hondrosarkoma (n=6) un ekstraskeletālā Jūinga sarkoma/PNET, alveolu mīksto daļu sarkoma, alveolu

rabdomiosarkoma un gaišo šūnu sarkoma (n=5 katra). Pētījumā vērtēja trabektedīna efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar labāko atbalsta terapiju (BSC-*best supportive care*) kā otrās izvēles vai vēlāku terapiju pacientiem ar progresējošu TRS, kas nereaģē vai nepakļaujas standarta ķīmijterapijai. Pacienti saņēma 1,2 mg/m^2 trabektedīna devu, kas ieteicama japāņu pacientiem [1,2 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām (q3wk 24-h)]. Pētījumā pavisam bija iesaistīti 76 japāņu pacienti, no kuriem 73 tika iekļauti galīgās analīzes kopā. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas, kas uzrādīja statistiski nozīmīgu uzlabšanos par labu trabektedīnam salīdzinājumā ar BSC [RA=0,07; 95 % TI: 0,03–0,16; p<0,0001]; dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna trabektedīna grupā bija 5,6 mēneši [95 % TI: 4,1–7,5], bet BSC grupā — 0,9 mēneši [95 % TI: 0,7–1,0]. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra objektīvo atbildes reakciju, kas analizēta, izmantojot RECIST un Choi kritērijus. Izmantojot RECIST kritērijus, objektīvās atbildes reakcijas rādītājs pacientiem, kurus ārstēja ar trabektedīnu, bija 3 (8,1 %, 95 % TI: 1,7–21,9 %) un 0 (0 %, 95 % TI: 0,0–9,7 %) pacientiem, kuri saņēma labāko atbalsta terapiju, savukārt klīniskā ieguvuma rādītājs (CBR-*clinical benefit ratio*) attiecīgi bija 24 (64,9 %, 95 % TI: 47,5–79,9 %) un 0 (0 %, 95 % TI: 0,0–9,7%). Izmantojot Choi kritērijus, objektīvās atbildes reakcijas rādītājs pacientiem, kurus ārstēja ar trabektedīnu, bija 4 (10,8 %, 95 % TI: 3,0–25,4 %) un 0 (0 %, 95 % TI: 0,0–9,7 %) pacientiem, kuri saņēma labāko atbalsta terapiju, savukārt CBR attiecīgi bija 7 (18,9 %, 95 % TI: 8,0–35,2 %) un 0 (0 %, 95 % TI: 0,0–9,7 %).

Yondelis/PLD kombinācijas efektivitāte recidivējoša olnīcu vēža ārstēšanā pamatojas uz randomizēta ET743-OVA-301 3. fāzes klīniskā pētījuma datiem 672 pacientiem, kuri saņēma vai nu trabektedīnu (1,1 mg/m^2) un PLD (30 mg/m^2) ik pēc 3 nedēļām, vai PLD (50 mg/m^2) ik pēc 4 nedēļām. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas primārā analīze tika veikta 645 pacientiem ar slimību, kas raksturojās vismaz ar vienu izmērāmu parametru un tika novērtēta neatkarīgā radioloģijas pārbaudē. Ārstēšanas rezultāti kombinācijas grupā bija slimības progresēšanas riska samazināšanās par 21 %, salīdzinot ar PLD monoterapiju (RA=0,79, TI: 0,65–0,96, p=0,0190). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas sekundārās analīzes un atbildes reakcijas rezultāti tāpat liecināja par labu kombinētās ārstēšanas grupai. Galvenās efektivitātes analīzes rezultāti apkopoti nākamajā tabulā.

Pētījuma ET743-OVA-301 efektivitātes analīze

	***Yondelis* + PLD**	**PLD**	**Riska/izredžu attiecība**	**p-vērtība**
Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
Neatkarīgais radioloģijas vērtējums, ***slimība ar vismaz vienu izmērāmu parametru ****	**n=328**	**n=317**		
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (95 % TI) (mēneši)	7,3 (5,9–7,9)	5,8 (5,5–7,1)	0,79 (0,65–0,96)	0,0190 [a]
12 mēnešus ilgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītājs (95 % TI) (%)	25,8 (19,7–32,3)	18,5 (12,9–24,9)		
Neatkarīgais onkoloģijas vērtējums, ***Visi randomizētie***	**n=336**	**n=335**		
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (95 % TI) (mēneši)	7,4 (6,4–9,2)	5,6 (4,2–6,8)	0,72 (0,60–0,88)	0,0008 [a]
Kopējā dzīvildze (galīgā analīze – n= 522 gadījumi)				
Visi randomizētie	**n=337**	**n=335**		
Kopējās dzīvildzes mediāna (95 % TI) (mēneši)	22,2 (19,3–25,0)	18,9 (17,1–21,5)	0,86 (0,72–1,02)	0,0835 [a]
Kopējā dzīvildze pret platīnu jutīgajā populācijā (galīgā analīze – n= 316 gadījumi)				
	n=218	n=212		

Kopējās dzīvildzes mediāna (95 % TI) (mēneši)	27,0 (24,1–31,4)	24,1 (20,9–25,9)	0,83 (0,67–1,04)	0,1056 [a]
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR)				
Neatkarīgais radioloģijas vērtējums, ***Visi randomizētie***	**n=337**	**n=335**		
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (95 % TI) (%)	27,6 (22,9–32,7)	18,8 (14,8–23,4)	1,65 (1,14–2,37)	0,0080 [b]

* Primārā efektivitātes analīze.
[a] *Log rank* tests.
[b] Fišera tests.

Pamatojoties uz neatkarīgo onkoloģisko vērtējumu, pacientiem, kuriem laika posms, kad netika izmantotas platīnu saturošas zāles (PFI) bija < 6 mēneši (35 % *Yondelis* + PLD un 37 % PLD grupā) bija līdzīga dzīvildze bez slimības progresēšanas abās pētījuma grupās mediāna bija 3,7 mēneši (RA=0,89, TI: 0,67–1,20). Pacientiem, kuriem laika posms, kad netika izmantotas platīnu saturošas zāles bija ≥ 6 mēneši (65 % *Yondelis* + PLD un 63 % PLD grupā dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 9,7 mēneši *Yondelis* + PLD grupā, salīdzinot ar 7,2 mēnešiem PLD monoterapijas grupā (RA=0,66, TI: 0,52–0,85).

Galīgajā analīzē *Yondelis* + PLD kombinācijas ietekme uz kopējo dzīvildzi, salīdzinot ar PLD monoterapiju, izteiktāka bija pacientiem, kuriem laika posms, kad netika izmantotas platīnu saturošas zāles, bija ≥ 6 mēnešiem (pret platīnu jutīgā populācija: 27,0 salīdzinājumā ar 24,1 mēnesi, RA=0,83, TI: 0,67–1,04) nekā tiem, kuriem laika posms, kad netika izmantotas platīnu saturošas zāles, bija < 6 mēnešiem (pret platīnu rezistentā populācija: 14,2 salīdzinājumā ar 12,4 mēnešiem, RA=0,92, TI: 0,70–1,21).

Ieguvums attiecībā uz kopējo dzīvildzi, lietojot *Yondelis* + PLD, nebija saistīts ar tālāko ārstēšanu, kas bija labi līdzsvarota starp abiem terapijas mērķiem.

Daudzfaktoru analīzē iekļaujot laika posmu, kad netika izmantotas platīnu saturošas zāles, tika konstatēta statistiski ticama labvēlīga terapijas ietekme uz kopējo dzīvildzi, kas liecināja par *Yondelis* + PLD kombinācijas pārākumu pār PLD monoterapiju (visi randomizētie, p=0,0285; pret platīnu jutīgā populācija: p=0,0319).
Statistiski ticamas galveno dzīves kvalitātes rādītāju atšķirības starp ārstēšanas grupām nekonstatēja.

Yondelis + PLD kombinācija recidivējoša olnīcu vēža gadījumā tika vērtēta arī pētījumā ET743-OVC-3006, 3. fāzes pētījumā, kurā sievietes ar olnīcu vēzi pēc neveiksmīgas otrās platīnu saturošas shēmas lietošanas tika randomizētas, lai saņemtu Yondelis (1,1 mg/m^2) un PLD (30 mg/m^2) ik pēc 3 nedēļām vai PLD (50 mg/m^2) ik pēc 4 nedēļām. Pētījuma dalībniecēm bija jābūt jutīgām pret platīnu (PFI ≥ 6 mēneši) pēc pirmās platīnu saturošas shēmas, un viņām bija pilnīga vai daļēja atbildes reakcija uz otru platīnu saturošu ķīmijterapiju (bez PFI ierobežojumiem), kas nozīmē, ka šīs pacientes var būt vai nu pret platīnu jutīgas (PFI ≥ 6 mēneši), vai pret platīnu rezistentas (PFI < 6 mēneši) pēc otrās platīnu saturošās terapijas shēmas. *Post-hoc* analīzē noteica, ka 42 % no iesaistītajām pacientēm bija pret platīnu rezistentas (PFI < 6 mēneši) pēc pēdējās platīnu saturošās shēmas.

Pētījuma ET743-OVC-3006 primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze un sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un ORR. Pētījumā iekļāva 670 pacienšu, lai novērotu 514 nāves gadījumus un noteiktu RA 0,78 OS ar 80 % jaudu, ņemot vērā divpusēju ticamības līmeni 0,05 divās plānotajās OS analīzēs ar pagaidu (60 % jeb 308/514 nāves gadījumu) un galīgo analīzi (514 nāves gadījumu). Pēc neatkarīgas datu uzraudzības komitejas (*Independent Data Monitoring Committee* IDMC) pieprasījuma tika veiktas divas agrīnas neplānotas lietderības analīzes. Pēc otrās lietderības analīzes, kas tika veikta 45 % no plānotajiem notikumiem (232/514 nāves gadījumi), IDMC ieteica pārtraukt pētījumu sakarā ar 1) pirmās analīzes nelietderīgumu attiecībā uz OS un 2) pārmērīgu risku, pamatojoties uz blakusparādību nelīdzsvarotību, kas nav labvēlīga Yondelis

+ PLD. Pētījuma pirmstermiņa izbeigšanas laikā 9 % (52/572 ārstēto) pacienšu pārtrauca ārstēšanu, 45 % (260/576 randomizēto) pārtrauca novērošanu un 54 % (310/576 randomizēto) cenzēja OS novērtējumu, liedzot ticamus dzīvildzes bez slimības progresēšanas un OS mērķa punktu aprēķinus.

Dati, kas salīdzinātu *Yondelis* + PLD un platīnu saturošu shēmu pacientiem, kuriem ir atbildes reakcija uz platīnu saturošām zālēm, nav pieejami.

Pediatriskā populācija

SAR-2005 I-II fāzes pētījumā kopā piedalījās 50 pediatrijas pacienti ar rabdomiosarkomu, Jūinga sarkomu vai nerabdomiosarkomas mīksto audu sarkomu. Astoņi pacienti tika ārstēti ar 1,3 mg/m^2 devu un 42 ar 1,5 mg/m^2 devu. Trabektedīnu ievadīja 24 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 21 dienas. Četrdesmit pacientiem varēja pilnībā novērtēt atbildes reakciju. Tika novērota viena centrāli apstiprināta daļējā atbildes reakcija (PR): kopējais atbildes reakcijas rādītājs (RR): 2,5 % 95 % TI (0,1 %-13,2 %). Daļējā atbildes reakcija (PR) atbilda pacientam ar alveolāru rabdomiosarkomu. Atbildes reakcijas ilgums bija 6,5 mēneši. Atbildes reakciju nenovēroja Jūinga sarkomas un NRSTS gadījumā [RR: 0 % 95 % TI (0 %-30,9 %)]. Trim pacientiem panāca slimības stabilizēšanos (vienam ar rabdomiosarkomu pēc 15 cikliem, vienam ar vārpstveida šūnu sarkomu pēc 2 cikliem un vienam ar Jūinga sarkomu pēc 4 cikliem).

Nevēlamās blakusparādības bija atgriezeniska aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un hematoloģiskas parādības; turklāt ziņots par drudzi, infekciju, dehidratāciju un trombozi/emboliju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Sistēmiska iedarbība pēc intravenozas ievadīšanas infūzijā ar nemainīgu ātrumu ir proporcionāla devai, ja trabektedīna deva nepārsniedz 1,8 mg/m^2. Trabektedīna farmakokinētiskais profils atbilst daudzpakāpju dispozīcijas modelim.

Intravenozi ievadītam trabektedīnam ir augsts šķietamais izkliedes tilpums, un to raksturo izteikta afinitāte pret plazmas proteīniem (94–98 % trabektedīna plazmā ir saistīti ar proteīniem). Trabektedīna izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā cilvēkiem pārsniedz 5 000 l.

Biotransformācija

Citohroms P450 3A4 ir galvenais citohroma P450 izozīms, kas nodrošina trabektedīna oksidatīvo metabolismu klīniski nozīmīgā koncentrācijā. Metabolismā var piedalīties citi P450 enzīmi. Trabektedīns neinducē vai neinhibē galvenos citohroma P450 enzīmus.

Eliminācija

Neizmainīta trabektedīna izdalīšanās caur nierēm ir niecīga (mazāk nekā 1 %). Trabektedīna galīgās eliminācijas pusperiods ir garš (cilvēkiem eliminācija parasti ilgst 180 stundas). Pēc radioaktīvi iezīmēta trabektedīna devas ievadīšanas vēža pacientiem fēcēs konstatēja vidēji (SD) 58 % (17 %), bet urīnā – vidēji (SD) 5,8 % (1,73 %) kopējās radioaktivitātes. Pamatojoties uz trabektedīna plazmas klīrensa (30,9 l/h) un asiņu/plazmas attiecības (0,89) novērtējumu populācijā, trabektedīna asins klīrenss ir apmēram 35 l/h. Šis rādītājs atbilst aptuveni pusei no cilvēkam konstatētās asiņu plūsmas cauri aknām. Tātad trabektedīna izdalīšanās rādītāju var uzskatīt par mērenu. Trabektedīna plazmas klīrensa mainība starp pacientiem bija 49 %, savukārt mainība vienam pacientam – 28 %.

Populācijas farmakokinētiskā analīze pierādīja, ka, ievadot kombinācijā ar PLD, trabektedīna plazmas klīrenss samazinājās par 31 %; kamēr PLD plazmas farmakokinētika nemainījās, vienlaicīgi ievadot trabektedīnu.

Īpašas pacientu grupas

Analizējot trabektedīna farmakokinētiku dažādiem pacientiem, konstatēja, ka trabektedīna plazmas klīrensu neietekmē pacienta vecums (19–83 gadi) dzimums, ķermeņa masa (robežās no 36 līdz 148 kg) vai ķermeņa virsmas laukums (robežās no 0,9 līdz 2,8 m^2). Populācijas farmakokinētiskajā analīzē konstatēja, ka trabektedīna koncentrācija plazmā, ko novēroja japāņu pacientu populācijā, lietojot devas līmeni 1,2 mg/m^2, bija līdzvērtīga koncentrācijai, ko novēroja rietumnieku pacientu populācijā, lietojot 1,5 mg/m^2.

Nieru darbības traucējumi

Apsekojot klīniskajos pētījumos iekļautos pacientus, kuru kreatinīna klīrenss bija ≥ 30,3 ml/min, nozīmīgu nieru darbības ietekmi uz trabektedīna farmakokinētiku nekonstatēja. Datu par pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30,3 ml/min, nav. Tā kā pēc vienas devas ar ^{14}C iezīmēta trabektedīna ievadīšanas urīnā konstatētā radioaktivitāte bija niecīga (< 9 % visu pētījuma pacientu), var secināt, ka nieru darbības traucējumi maz ietekmē trabektedīna un to metabolītu elimināciju.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz trabektedīna farmakokinētiku vērtēja 15 pacientiem ar vēzi, ievadot no 0,58 līdz 1,3 mg/m^2 lielas devas 3 stundu ilgas infūzijas veidā. Pēc vienas 0,58 mg/m^2 (n=3) vai 0,9 mg/m^2 (n=3) devas ievadīšanas 6 pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ģeometriskā vidējā standartizētā trabektedīna devas iedarbība (AUC) palielinājās par 97% (90% TI: 20%, 222%) (bilirubīna līmenis serumā palielinājās no 1,5 līdz 3 x NAR un paaugstinājās aminotransferāžu līmenis (ASAT vai ALAT) < 8 x NAR) salīdzinājumā ar 9 pacientiem ar normālu aknu darbību pēc vienas 1,3 mg/m^2 trabektedīna devas ievadīšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie dati liecina, ka trabektedīna ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu, elpošanas orgānu un centrālo nervu sistēmu, izmantojot devas, kas mazākas par klīniski terapeitiskām, ir ierobežota AUC izteiksmē.

Trabektedīna iedarbība uz sirds un asinsvadu sistēmas, kā arī elpošanas orgānu darbību ir pētīta *in vivo* (uz anestezētiem *Cynomolgus* pērtiķiem). Lai sasniegtu klīnikā novēroto maksimālo līmeni plazmā (C_{max}), izmantoja 1 stundu ilgas infūzijas. Trabektedīna koncentrācija plazmā sasniedza 10,6 ± 5,4 (C_{max}), tātad vairāk nekā pacientiem pēc 1 500 µg/m^2 ievadīšanas 24 stundu laikā (1,8 ± 1,1 ng/ml C_{max}) un līdzīga kā tad, ja tādu pašu devu ievadīja trīs stundu laikā (10,8 ± 3,7 ng/ml C_{max}).

Trabektedīna toksiskās iedarbības galvenās izpausmes ir kaulu smadzeņu nomākums un toksiska ietekme uz aknām. Novēroja hematopoētisku toksicitāti (smagu leikopēniju, anēmiju, kā arī limfoīdo audu un kaulu smadzeņu nomākumu), paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, aknu šūnu deģenerāciju, zarnu epitēlija nekrozi un smagas reakcijas zāļu ievadīšanas vietā. Zāļu toksisko iedarbību uz nierēm konstatēja pētījumos ar pērtiķiem, kuriem zāles ievadīja vairākos ciklos. Šīs izpausmes bija sekundāras pēc smagām reakcijām ievadīšanas vietā, tāpēc to saistība ar trabektedīnu ir apšaubāma, tomēr, izvērtējot ar nierēm saistītos simptomus, ir jābūt piesardzīgiem, jo to cēlonis var būt zāļu toksiskā iedarbība.

Trabektedīns ir genotoksisks gan *in vitro*, gan *in vivo*. Ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Pētījumi par trabektedīna ietekmi uz auglību nav veikti, taču atkārtotas devas toksicitātes pētījumos konstatēja zināmas histopatoloģiskas izmaiņas gonādās (dzimumdziedzeros). Ņemot vērā savienojuma īpašības (citotoksiskās un mutagēnās), tas var ietekmēt reproduktīvo spēju.

Pētījumā ar grūsnām žurkām, kas saņēma vienu i.v. ^{14}C-trabektedīna 0,061 mg/kg devu, trabektedīns šķērsoja placentu un iedarbojās uz augli. Augļa audu maksimālā radioaktivitātes koncentrācija bija līdzīga attiecīgajai koncentrācijai mātes plazmā vai asinīs.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze

Kālija dihidrogēnfosfāts

Fosforskābe (pH koriģēšanai)

Kālija hidroksīds (pH koriģēšanai)

6.2. Nesaderība

Yondelis nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai atšķaidīt ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

60 mēneši.

Pēc sagatavošanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte temperatūrā līdz 25 ºC saglabājas 30 stundas.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais koncentrāts ir jāatšķaida un jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek atšķaidīts un izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms sagatavotā koncentrāta lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja sagatavošana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte temperatūrā līdz 25 ºC saglabājas 30 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 ºC – 8 ºC).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Yondelis 0,25 mg

I klases bezkrāsaina stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar noplēšamu alumīnija vāciņu, satur 0,25 mg trabektedīna.

Katrā kastītē ir viens flakons.

Yondelis 1 mg

I klases bezkrāsaina stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar noplēšamu alumīnija vāciņu, satur 1 mg trabektedīna.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Intravenozi ievadāmā infūzijas šķīduma sagatavošana

Yondelis ir jāsagatavo un jāatšķaida pirms intravenozās infūzijas. Lai pagatavotu infūzijas šķīdumu, jāizmanto atbilstošas aseptiskas metodes (skatīt norādījumus par sagatavošanu un atšķaidīšanu).

Lietojot kombinācijā ar PLD, pēc PLD ievadīšanas un pirms *Yondelis* ievadīšanas nepieciešams rūpīgi izskalot intravenozo sistēmu ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām. Jebkura cita šķīdinātāja, izņemot 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīduma infūzijām lietošana intravenozās sistēmas skalošanai, var izraisīt PLD nogulsnēšanos (specifiskus norādījumus par ievadīšanu skatīt arī PLD zāļu aprakstā).

Norādījumi par koncentrāta sagatavošanu

Yondelis 0,25 mg

Katra 0,25 mg trabektedīna flakona saturs ir jāizšķīdina 5 ml ūdenī injekcijām.
Rezultātā iegūst šķīdumu vienreizējai lietošanai ar koncentrāciju 0,05 mg/ml.

Izmantojot šļirci, flakonā injicē 5 ml sterila ūdens injekcijām. Flakonu sakrata, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Rezultātā iegūst dzidru, bezkrāsainu vai iedzeltenu šķīdumu, kurā praktiski nav redzamu daļiņu.

Šis sagatavotais koncentrāts satur 0,05 mg/ml trabektedīna. Koncentrāts ir vēl jāatšķaida, un tas ir tikai vienreizējai lietošanai.

Yondelis 1 mg

Katra 1 mg trabektedīna flakona saturs ir jāatšķaida ar 20 ml sterila ūdens injekcijām.
Rezultātā iegūst šķīdumu vienreizējai lietošanai ar koncentrāciju 0,05 mg/ml.

Izmantojot šļirci, flakonā injicē 20 ml sterila ūdens injekcijām. Flakonu sakrata, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Rezultātā iegūst dzidru, bezkrāsainu vai iedzeltenu šķīdumu, kurā praktiski nav redzamu daļiņu.

Šis sagatavotais koncentrāts satur 0,05 mg/ml trabektedīna. Koncentrāts ir vēl jāatšķaida, un tas ir tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par koncentrāta atšķaidīšanu

Sagatavotais koncentrāts ir jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu infūzijām. Nepieciešamo daudzumu aprēķina pēc formulas:

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{ĶVL (m}^2\text{)} \times \text{individuālā deva (mg/m}^2\text{)}}{0{,}05 \text{ mg/ml}}$$

ĶVL = ķermeņa virsmas laukums

Ja ievada caur centrālo venozo katetru, nepieciešamais sagatavotā koncentrāta daudzums ir jāatsūc no flakona un jāievada infūzijas maisā ar ≥ 50 ml šķīdinātāja (nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums

infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīdums infūzijām), panākot trabektedīna koncentrāciju infūzijas šķīdumā ≤ 0,030 mg/ml.

Ja centrālo venozo katetru izmantot nav iespējams un zāles jāievada caur perifēro katetru, sagatavotais šķīdums ir jāievada infūzijas maisā ar ≥ 1000 ml šķīdinātāja (nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīdumu infūzijām).

Pirms ievadīšanas parenterālais šķīdums ir jāpārbauda vizuāli, lai pārliecinātos, ka tajā nav neizšķīdušu daļiņu. Kad infūzija ir sagatavota, zāles ir jāievada nekavējoties.

Norādījumi par rīkošanos un iznīcināšanu

Yondelis ir citotoksisks pretvēža līdzeklis, un tas ir jālieto piesardzīgi, tāpat kā citi potenciāli toksiski līdzekļi. *Yondelis* ir jālieto un jāiznīcina saskaņā ar noteikumiem par citotoksisku zāļu izmantošanu un iznīcināšanu. Personāls ir jāapmāca, kā pareizi sagatavot *Yondelis* koncentrātu un atšķaidīt to, turklāt sagatavošanas un atšķaidīšanas laikā cilvēkam ir jānēsā aizsargtērps, ieskaitot masku, aizsargbrilles un cimdus. Grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm.

Ja zāles nejauši nonāk uz ādas, iekļūst acīs vai uz gļotādas, skartā vieta nekavējoties jāskalo ar lielu daudzumu ūdens.

Nav novērota nesaderība starp *Yondelis* un I klases stikla pudelēm, polivinilhlorīda (PVH) un polietilēna (PE) maisiem un caurulītēm, poliizoprēna rezervuāriem, kā arī implantējamām titāna sistēmām, kas nodrošina vielu ievadīšanu asinsrites sistēmā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām par citotoksiskām zālēm.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 17. septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 3. augusts.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte – 0,25 mg flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yondelis 0,25 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
trabectedin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 0,25 mg trabektedīna.
1 ml sagatavotā koncentrāta satur 0,05 mg trabektedīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Zāles satur arī: saharozi, kālija dihidrogēnfosfātu, fosforskābi un kālija hidroksīdu.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons ar 0,25 mg trabektedīna.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc koncentrāta sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksiskas zāles: rīkoties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/417/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakona marķējums – 0,25 mg flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yondelis 0,25 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trabectedin
i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,25 mg trabektedīna

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte –1 mg flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yondelis 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
trabectedin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 mg trabektedīna.
1 ml sagatavotā koncentrāta satur 0,05 mg trabektedīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Zāles satur arī: saharozi, kālija dihidrogēnfosfātu, fosforskābi un kālija hidroksīdu.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons ar 1 mg trabektedīna

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc koncentrāta sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksiskas zāles: rīkoties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/417/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakona marķējums – 1 mg flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yondelis 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trabectedin
i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 mg trabektedīna

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Yondelis 0,25 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Yondelis 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trabectedin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Yondelis un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Yondelis lietošanas
3. Kā lietot Yondelis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Yondelis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Yondelis un kādam nolūkam tās lieto

Yondelis satur aktīvo vielu trabektedīnu. *Yondelis* ir pretvēža līdzeklis, kas neļauj vairoties audzēja šūnām.

Yondelis lieto, lai ārstētu pacientus ar progresējošu mīksto audu sarkomu, ja iepriekš lietotās zāles nav iedarbojušās vai arī pacients nav piemērots šo zāļu saņemšanai. Mīksto audu sarkoma ir ļaundabīga slimība, kas sākas mīkstajos audos, piemēram, muskuļos, taukaudos vai citos audos (piemēram, skrimšļos, vai asinsvados un limfvados).

Yondelis kombinācijā ar pegilēto liposomālo doksorubicīnu (PLD – citām pretvēža zālēm) lieto olnīcu vēža pacientu ārstēšanā, ja slimība atgriežas vismaz pēc vienas iepriekšējas ārstēšanas, un pacienti reaģē uz platīnu saturošām pretvēža zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Yondelis lietošanas

Nelietojiet *Yondelis* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret trabektedīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir smagas infekcijas,
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti,
- ja Jūs plānojat vakcinēties pret dzelteno drudzi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Yondelis* lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Yondelis vai tā kombināciju ar PLD nedrīkst lietot, ja Jums ir smagi aknu, nieru vai sirds bojājumi.

Ja slimojat vai Jums ir aizdomas, ka slimojat ar kādu no šīm slimībām, izstāstiet to savam ārstam pirms *Yondelis* terapijas uzsākšanas:

- aknu vai nieru slimības;
- sirds slimības vai ir bijuši sirdsdarbības traucējumi;
- kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) ir mazāka par normas apakšējo robežu;
- iepriekš saņēmāt ārstēšanu ar lielu antraciklīna devu.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem stāvokļiem:

- ja Jums sākas drudzis, jo *Yondelis* var izraisīt blakusparādības, kas ietekmē asinis un aknas;
- ja Jūs jūtaties slikti, vemjat vai nespējat dzert un līdz ar to arī izvadīt urīnu, lai gan Jums dod zāles pret vemšanu;
- ja Jūs jūtat spēcīgas sāpes vai vājumu muskuļos, jo tās var liecināt par muskuļu bojājumu (rabdomiolīzi, skatīt 4. punktu);
- ja ievērojat, ka *Yondelis* infūzijas šķīdums ievadīšanas laikā nokļūst ārpus vēnas. Tas var izraisīt injekcijas vietai apkārt esošo audu šūnu bojājumus vai bojāeju (audu nekrozi, skatīt arī 4. punktu), kad var būt nepieciešama ķirurģiska ārstēšana;
- ja Jums ir alerģiska reakcija (paaugstināta jutība). Šādā gadījumā Jums var būt viena vai vairākas no turpmāk minētajām pazīmēm: drudzis, apgrūtināta elpošana, ādas apsārtums vai pietvīkums vai izsitumi, slikta dūša vai vemšana (skatīt 4. punktu);
- ja pamanāt neizskaidrojamu daļēju vai vispārēju pietūkumu (tūsku), ko pavada apreibums, reibonis vai slāpes (zems asinsspiediens). Tas var liecināt par slimību (pastiprinātu kapilāru caurlaidības sindromu), kas var izraisīt pārmērīgu šķidruma uzkrāšanos audos, kuru ārstam nekavējoties medicīniski jāizvērtē.

.

Bērni un pusaudži

Yondelis nedrīkst lietot bērniem jaunākiem par 18 gadiem ar sarkomām.

Citas zāles un Yondelis

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Yondelis nedrīkst lietot pirms vakcinācijas pret dzelteno drudzi, kā arī tad, ja plānojat saņemt vakcīnu, kas satur dzīvus vīrusus. *Yondelis* var mazināt vienlaicīgi lietoto fenitoīnu (pretepilepsijas līdzekli) saturošo preparātu efektivitāti, tāpēc šāda kombinācija nav ieteicama.

Ja Yondelis terapijas laikā lietosiet kādas no turpmāk minētajām zālēm, nepieciešams rūpīgi kontrolēt Jūsu stāvokli, jo šīs zāles:

- vājina *Yondelis* iedarbību (piemēram, zāles, kas satur rifampicīnu (lieto pret bakteriālajām infekcijām), fenobarbitālu (pretepilepsijas līdzekli) vai asinszāli (*Hypericum perforatum*, augu valsts līdzekli pret depresiju));
- vai arī to pastiprina (piemēram, zāles, kas satur ketokonazolu vai flukonazolu (pretsēnīšu līdzekļus), ritonavīru (lieto pret cilvēka imūndeficīta vīrusa [HIV] infekciju), klaritromicīnu (lieto pret bakteriālām infekcijām), aprepitantu (lieto sliktas dūšas un vemšanas novēršanai),

ciklosporīnu (nomāc organisma aizsargsistēmu) vai verapamilu (lieto augsta asinsspiediena un sirdsslimību ārstēšanai)).

Tādējādi, ja iespējams, jāizvairās no šo zāļu lietošanas kopā ar Yondelis.

Ja lietojat *Yondelis* vai *Yondelis* un PLD kombināciju kopā ar zālēm, kas var bojāt aknas vai muskuļus (izraisīt rabdomiolīzi), Jūsu stāvoklis, iespējams, būs rūpīgi jākontrolē, jo var būt paaugstināts aknu vai muskuļu bojājuma risks. Muskuļu bojājumus var izraisīt, piemēram, zāles, kas satur statīnus (lieto holesterīna līmeņa pazeminināšanai un sirds un asinsvadu slimību ārstēšanai).

***Yondelis* kopā ar alkoholu**

Yondelis terapijas laikā jāizvairās no alkohola lietošanas, jo tā var bojāt aknas.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Yondelis nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāievēro atbilstoši kontracepcijas pasākumi *Yondelis* terapijas laikā un 8 mēnešus pēc tās beigām.

Ja grūtniecība iestājas, nekavējoties izstāstiet par to ārstam, turklāt būtu ieteicams konsultēties ar ģenētiķi, jo *Yondelis* var izraisīt ģenētiskus bojājumus.

Barošana ar krūti

Yondelis nedrīkst lietot pacientes, kuras baro bērnu ar krūti. Tādēļ pirms terapijas barošana ar krūti ir jāpārtrauc, un to drīkst atsākt tikai pēc tam, kad ir saņemta ārsta atļauja.

Fertilitāte

Fertilā vecuma vīriešiem *Yondelis* terapijas laikā un 5 mēnešus pēc tās ir jāveic atbilstoši kontracepcijas pasākumi.
Pacientiem pirms terapijas jākonsultējas par olšūnu vai spermas konservēšanas iespējām, jo *Yondelis* var izraisīt neatgriezenisku neauglību.

Ģenētiķa konsultāciju iesaka arī pacientēm, kuras pēc terapijas vēlas bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Yondelis terapijas laikā Jūs varat just nogurumu un nespēku. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja jūtat kādu no šīm blakusparādībām.

***Yondelis* satur kāliju**

Zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, būtībā tās ir kāliju nesaturošas.

3. Kā lietot Yondelis

Yondelis ievada pieredzējuša ķīmijterapeita uzraudzībā. Zāļu lietošana ir jāuztic kvalificētiem onkologiem vai citiem veselības aprūpes speciālistiem, kas specializējušies citotoksisku līdzekļu ievadīšanā.

Mīksto audu sarkomas ārstēšanai parastā deva ir 1,5 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma. Terapijas laikā ārsts rūpīgi kontrolēs Jūsu stāvokli un lems, kāda *Yondelis* deva ir vispiemērotākā. Japāņiem ieteicamā deva ir mazāka par parasto devu citām rasēm, tā ir 1,2 mg uz m^2 ķermeņa virsmas laukuma.

Olnīcu vēža ārstēšanai, parastā deva ir 1,1 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada pēc PLD 30 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma.

Pirms *Yondelis* ievadīšanas, to sagatavo un atšķaida intravenozai lietošanai. Katru reizi, kad *Yondelis* lieto mīksto audu sarkomas ārstēšanā, visu tā daudzumu ievada apmēram 24 stundu laikā. Olnīcu vēža ārstēšanai to ievada 3 stundu laikā.

Lai novērstu kairinājumu zāļu ievadīšanas vietā, *Yondelis* ieteicams ievadīt caur centrālo venozo katetru.

Pirms *Yondelis* ievadīšanas un vajadzības gadījumā ievadīšanas laikā Jūs saņemsiet zāles, lai aizsargātu aknas un mazinātu blakusparādības, piemēram, sliktu dūšu (nelabumu) un vemšanu.

Zāļu infūziju ievada ik pēc 3 nedēļām, lai gan dažos gadījumos ārsts var ieteikt garākus ievadīšanas intervālus, nodrošinot, ka Jūs saņemat vispiemērotāko *Yondelis* devu.

Terapijas kopējais ilgums ir atkarīgs no zāļu efektivitātes un Jūsu pašsajūtas. Jūsu ārsts izstāstīs, kāds ir terapijas ilgums. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles vai to kombinācija ar PLD var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Neskaidrību gadījumā par norādītajām blakusparādībām lūdziet ārstam sīkāku skaidrojumu.

<u>Smagas blakusparādības, ko izraisa ārstēšana ar *Yondelis*</u>

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Asinīs var paaugstināties dzeltenā pigmenta – bilirubīna – līmenis, kas var izraisīt dzelti (iekrāsot dzeltenā krāsā ādu, gļotādas un acu ābolus).

- Ārsts regulāri nozīmēs asins analīzes, lai konstatētu jebkādas novirzes asins sastāvā.

Bieži: var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Iespējamas arī asins infekcijas (sepse), ja Jums ir ļoti novājināta imūnā sistēma. *Ja Jums ir drudzis, nekavējoties vērsieties pie ārsta.*

- Tāpat Jums var sāpēt muskuļi (mialģija). Ir iespējami arī nervu bojājumi, kas var izpausties kā muskuļu sāpes, vājums un nejutīgums. Jums var veidoties vispārēja vai locekļu tūska, kā arī tirpšanas sajūta ādā.

- Jums var būt reakcija zāļu ievadīšanas vietā. *Yondelis* infūzijas šķīdums ievadīšanas laikā var nonākt ārpus vēnas, izraisot ap injekcijas vietu esošo audu šūnu bojājumus un nāvi (audu nekroze, skatīt arī 2. punktu "**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**", kad var būt nepieciešama ķirurģiska ārstēšana.

- Jums var būt alerģiska reakcija. Šādā gadījumā Jums var rasties drudzis, apgrūtināta elpošana, ādas apsārtums vai pietvīkums vai izsitumi, slikta dūša vai vemšana.

- Ja *Yondelis* lieto kombinācijā ar PLD, Jums var rasties sinkope jeb ģībšana. Turklāt Jūs varat sajust, ka Jums pārāk stipri vai ātri sitas sirds (sirdsklauves), ir iespējama sirds kambaru (galveno sirds sūknēšanas kameru) vājums (kreisā kambara disfunkcija), pēkšņs plaušu artēriju nosprostojums (plaušu embolija).

Retāk: var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- Jums var būt stipras sāpes muskuļos, stīvums un muskuļu vājums. Jums var būt arī tumšākas krāsas urīns. Viss iepriekš aprakstītais var liecināt par muskuļu bojājumu (rabdomiolīzi).

- Noteiktās situācijās ārsts var pieprasīt veikt asins analīzes, lai novērstu muskuļu bojājumu (rabdomiolīzes) attīstību. Ļoti smagos gadījumos tas var izraisīt nieru mazspēju. *Ja Jums ir stipras sāpes muskuļos vai muskuļu vājums, nekavējoties vērsieties pie ārsta.*

- Jums var būt apgrūtināta elpošana, neregulāra sirdsdarbība, samazināta urīna veidošanās un izdalīšanās, krasas psihiskā stāvokļa izmaiņas, ādas plankumu zonas, ārkārtīgi zems asinsspiediens, kas saistīts ar novirzēm laboratorijas testu rezultātos (samazināts trombocītu skaits). Ja Jums ir kāds no iepriekšminētajiem simptomiem vai pazīmēm, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.**

- Jums var rasties patoloģiska šķidruma uzkrāšanās plaušās, kas izraisa pietūkumu (plaušu tūska).

- Jūs pamanāt neizskaidrojamu daļēju vai vispārēju pietūkumu (tūsku), ko pavada apreibums, reibonis vai slāpes (zems asinsspiediens). Tas var liecināt par slimību (pastiprinātu kapilāru caurlaidības sindromu), kas var izraisīt pārmērīgu šķidruma uzkrāšanos audos. Ja pamanāt minētos simptomus vai pazīmes, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.**

- Ja ievērojat, ka *Yondelis* infūzijas šķīdums ievadīšanas laikā nokļūst ārpus vēnas (ekstravazācija), tad Jūs konstatēsiet apsārtumu, pietūkumu, niezi un diskomfortu injekcijas vietā. Ja Jums ir šādi simptomi vai pazīmes, **nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.**

  Tas var izraisīt injekcijas vietai apkārt esošo audu šūnu bojājumu vai atmiršanu (audu nekrozi), kuras gadījumā var būt nepieciešama ķirurģiska ārstēšana.

  Daži ekstravazācijas simptomi vai pazīmes var nebūt pamanāmi vairākas stundas pēc ekstravazācijas. Iespējama ādas čūlošanās, lobīšanās un tumšāka ādas krāsa injekcijas vietā. Iespējams, var paiet vairākas dienas, kamēr audu bojājums izpaužas pilnā mērā. Ja Jums ir jebkura no iepriekš aprakstītajām pazīmēm, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.**

Reti: var skart ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem

- Jums var būt ādas vai acs ābolu dzeltenums (dzelte), sāpes vēdera augšējā labajā pusē, slikta dūša, vemšana, slikta vispārējā pašsajūta, grūtības koncentrēties, dezorientācija vai apjukums, miegainība. Šīs pazīmes var liecināt par aknu nespēju normāli veikt savu funkciju. Ja Jums ir kāds no iepriekš aprakstītajiem simptomiem vai pazīmēm, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.**

<u>Citas mazāk smagas blakusparādības</u>

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Jums var būt:
  - nogurums,
  - apgrūtināta elpošana un klepus,
  - sāpes mugurā,
  - pārmērīga šķidruma uzkrāšanās organismā (tūska),

- pastiprināta zilumu veidošanās,
- deguna asiņošana,
- lielāka uzņēmība pret infekcijas slimībām. Infekcija var paaugstināt ķermeņa temperatūru (drudzis).

Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

- Jums var rasties gremošanas traucējumi, piemēram, ēstgribas zudums, slikta dūša (nelabums) vai vemšana, sāpes vēderā, caureja vai aizcietējums. *Ja jūtaties slikti, vemjat vai nespējat dzert un līdz ar to arī izvadīt urīnu, lai gan Jums dod zāles pret vemšanu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.*

- Iespējamas galvassāpes.

- Jums var būt gļotādas iekaisums, kas izpaužas kā pietūkums ar apsārtumu mutes iekšpusē, kas var izraisīt sāpīgas čūlas un mutes dobuma iekaisums (stomatīts), vai kā gremošanas trakta iekaisums, ja *Yondelis* tiek lietots kombinācijā ar PLD.

- Pacientēm, kuras lieto *Yondelis* kombinācijā ar PLD olnīcu vēža ārstēšanai, var arī būt roku un kāju sindroms. Tas var izpausties ar pirkstu, plaukstu un pēdu ādas apsārtumu, kas vēlāk var pietūkt un kļūt violets. Bojājumi var kļūt sausi un lobīties, vai arī var veidoties pūslīši ar čūlošanos.

Bieži: var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Jums var būt šķidruma zudums, ķermeņa masas zudums, gremošanas traucējumi, kā arī izmaiņas garšas sajūtās.

- Jums var izkrist mati (alopēcija).

- Tāpat Jums var būt reiboņi, pazemināts asinsspiediens un pietvīkums vai ādas izsitumi.

- Pacientēm, kuras lieto *Yondelis* kombinācijā ar PLD olnīcu vēža ārstēšanai, var būt pastiprināta ādas pigmentācija.

- Jums var būt sāpes locītavās.

- Jums var būt miega traucējumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Yondelis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc "Derīgs līdz:/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 ºC – 8 ºC).

Informācija par sagatavota un atšķaidīta šķīduma stabilitāti lietošanas laikā ir norādīta mediķiem un veselības aprūpes profesionāļiem paredzētajā sadaļā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pēc sagatavošanas vai atšķaidīšanas šķīdumā pamanāt redzamas daļiņas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām par citotoksiskām zālēm.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yondelis satur

- Aktīvā viela ir trabektedīns.
  Yondelis 0,25 mg: katrs flakons ar pulveri satur 0,25 mg trabektedīna.
  Yondelis 1 mg: katrs flakons ar pulveri satur 1 mg trabektedīna.

- Citas sastāvdaļas ir saharoze, kālija dihidrogēnfosfāts, fosforskābe (pH koriģēšanai) un kālija hidroksīds (pH koriģēšanai).

Yondelis ārējais izskats un iepakojums

Yondelis ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Šis pulveris ir balts vai gandrīz balts un iepakots stikla flakonā.

Katrā kastītē ir viens flakons ar 0,25 mg vai 1 mg trabektedīna.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par lietošanu – sagatavošana, rīkošanās un iznīcināšana

Yondelis ir jālieto saskaņā ar noteikumiem par citotoksisku zāļu izmantošanu un iznīcināšanu. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām par citotoksiskām zālēm.

Jums ir nepieciešama apmācība, kā pareizi sagatavot *Yondelis* koncentrātu un to atšķaidīt, vai lietot *Yondelis* kombinācijā ar PLD. Turklāt koncentrāta sagatavošanas un atšķaidīšanas laikā Jums ir jānēsā aizsargtērps, ieskaitot masku, aizsargbrilles un cimdus. Ja zāles nejauši nonāk uz ādas, iekļūst acīs vai uz gļotādas, skartā vieta nekavējoties jāskalo ar lielu daudzumu ūdens. Grūtnieces nedrīkst rīkoties/strādāt ar šīm zālēm.

Intravenozi ievadāmā šķīduma sagatavošana

Yondelis pirms ievadīšanas ir jāsagatavo un jāatšķaida (skatīt arī 3. punktu). *Ir jāizmanto atbilstošas aseptiskās metodes.*

Yondelis nedrīkst ievadīt maisījumā ar citām zālēm vienā infūzijas sistēmā, izņemot šķīdinātāju. Nav novērota nesaderība starp *Yondelis* un I klases stikla pudelēm, polivinilhlorīda (PVH) un polietilēna (PE) maisiem un caurulītēm, poliizoprēna rezervuāriem, kā arī implantējamām titāna sistēmām, kas nodrošina vielu ievadīšanu asinsrites sistēmā.

Lietojot *Yondelis* kombināciju ar PLD, pēc PLD ievadīšanas un pirms *Yondelis* ievadīšanas nepieciešams rūpīgi izskalot intravenozo sistēmu ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām. Jebkura cita atšķaidītāja, izņemot 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīduma infūzijām lietošana var izraisīt PLD nogulsnēšanos. (Specifiskus norādījumus par ievadīšanu skatīt arī PLD zāļu aprakstā).

Norādījumi par koncentrāta sagatavošanu

Yondelis 0,25 mg: flakonā injicējiet 5 ml sterila ūdens injekcijām.

Yondelis 1 mg: flakonā injicējiet 20 ml sterila ūdens injekcijām.

Atbilstošo sterila ūdens daudzumu injekcijām katrā flakonā injicē, izmantojot šļirci. Sakratiet flakonu līdz pulvera pilnīgai izšķīšanai. Rezultātā iegūst dzidru, bezkrāsainu vai iedzeltenu šķīdumu, kurā praktiski nav redzamu daļiņu.

Šis sagatavotais koncentrāts satur 0,05 mg/ml trabektedīna. Koncentrāts ir jāatšķaida un tas ir tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par koncentrāta atšķaidīšanu

Sagatavotais koncentrāts ir jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīdumu infūzijām. Nepieciešamo tilpumu aprēķina pēc formulas:

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{ĶVL (m}^2\text{)} \times \text{individuālā deva (mg/m}^2\text{)}}{0{,}05 \text{ mg/ml}}$$

ĶVL = ķermeņa virsmas laukums

No flakona atsūc nepieciešamo sagatavotā koncentrāta daudzumu. Ja zāles intravenozi ievada caur centrālo venozo katetru, sagatavotais koncentrāts jāievada infūzijas maisā ar ≥ 50 ml šķīdinātāja (nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīdumu infūzijām), panākot trabektedīna koncentrāciju infūzijas šķīdumā ≤ 0,030 mg/ml.

Ja centrālo venozo katetru izmantot nav iespējams un zāles jāievada caur perifēro katetru, sagatavotais koncentrāts jāievada infūzijas maisā ar ≥ 1 000 ml šķīdinātāja (nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīdumu infūzijām).

Pirms intravenozās ievadīšanas parenterālais šķīdums ir jāpārbauda vizuāli, vai tajā nav redzamu daļiņu. Kad infūzija ir sagatavota, zāles ir jāievada nekavējoties.

Šķīduma stabilitāte lietošanas laikā

Sagatavotais koncentrāts
Pēc sagatavošanas koncentrāts ķīmisko un fizikālo stabilitāti temperatūrā līdz 25 ºC saglabā 30 stundas.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais koncentrāts ir jāatšķaida un jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek atšķaidīts un izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms sagatavotā koncentrāta lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja sagatavošana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Atšķaidīts koncentrāts
Pēc atšķaidīšanas koncentrāts savu ķīmisko un fizikālo stabilitāti temperatūrā līdz 25 ºC saglabā 30 stundas.