

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trabektedin Accord 0,25 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Trabektedin Accord 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Trabektedin Accord 0,25 mg

Ena viala praška vsebuje 0,25 mg trabektedina.

En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 0,05 mg trabektedina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala praška vsebuje 2 mg kalija in 0,1 g saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Trabektedin Accord 1 mg

Ena viala praška vsebuje 1 mg trabektedina.

En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 0,05 mg trabektedina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala praška vsebuje 8 mg kalija in 0,4 g saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bel do belkast prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trabektedin Accord je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim sarkomom mehkega tkiva, po neuspešnem zdravljenju z antraciklini in ifosfamidom, ali pri bolnikih, pri katerih uporaba teh zdravil ni primerna. Podatki o učinkovitosti temeljijo pretežno na bolnikih z liposarkomom in leiomiosarkomom.

Zdravilo Trabektedin Accord v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) je indicirano za zdravljenje bolnic, občutljivih na platino, s ponovljenim karcinomom jajčnikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Trabektedin Accord se mora dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapije. Uporabo je treba omejiti na usposobljene onkologe ali druge zdravstvene delavce, ki so specializirani za dajanje citotoksičnih zdravil.

Odmerjanje

Za zdravljenje sarkoma mehkega tkiva je priporočen odmerek $1,5 \text{ mg/m}^2$ površine telesa, apliciran kot intravenska infuzija v roku 24 ur s tritedenskimi presledki med cikli.

Za zdravljenje karcinoma jajčnikov se trabektedin daje vsake tri tedne v obliki 3-urne infuzije z odmerkom $1,1 \text{ mg/m}^2$, takoj po PLD 30 mg/m^2 . Za minimiranje tveganja zavrnitve infuzije PLD hitrost začetnega odmerka ne sme biti višja kot 1 mg/minuto . Če ni reakcije na infuzijo, se lahko v 1-urnem obdobju infuzija PLD nadaljuje (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila [SmPC] za PLD za posebne nasvete glede dajanja).

Vsi bolniki morajo prejeti kortikosteroid, tj. 20 mg deksametazona intravensko 30 minut pred dajanjem PLD (pri kombiniranem zdravljenju) ali trabektedina (kot monoterapija); ne le kot antiemetično profilakso, temveč tudi zaradi hepatoprotektivnih učinkov. Po potrebi je treba dati dodatne antiemetike.

Za odobritev zdravljenja z zdravilom Trabektedin Accord je treba izpolniti naslednje pogoje:

- Absolutno število nevtrofilcev (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Število trombocitov $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubin $\leq$ zgornja meja normale (ULN - „upper limit of normal“)
- Alkalna fosfataza $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (preučite jetrne izoencime 5-nukleotidazo ali gama-glutamil transpeptidazo (GGT), če je kost izvor povišanja).
- Albumin $\geq 25 \text{ g/l}$
- Alanin aminotransferaza (ALT) in aspartat aminotransferaza (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Očistek kreatinina $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapija), kreatinin v serumu $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu \text{ mol/l}$) ali očistek kreatinina $\geq 60 \text{ ml/min}$ (kombinirano zdravljenje)
- Kreatin fosfokinaza (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$

Isti pogoji kot zgoraj morajo biti izpolnjeni tudi pred ponovnim zdravljenjem. V nasprotnem primeru je treba zdravljenje prestaviti za do 3 tedne, dokler niso pogoji izpolnjeni.

Dodatno spremljanje hematoloških parametrov bilirubina, alkalne fosfataze, aminotransferaz in CPK je potrebno vsak teden prva dva cikla zdravljenja, in vsaj enkrat med zdravljenji v naslednjih ciklih.

Za vse cikle se daje enak odmerek pod pogojem, da pri bolniku niso zaznane toksičnosti stopnje 3-4 in da izpolnjuje pogoje za ponovno zdravljenje.

Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Pred ponovnim zdravljenjem morajo bolniki izpolniti osnovne kriterije, opredeljene zgoraj. Če se kadar koli med cikli pojavijo naslednji dogodki, je treba odmerek zmanjšati za eno stopnjo v skladu s tabelo 1 spodaj, za naslednje cikle:

- Nevtropenija $< 500/\text{mm}^3$, ki traja več kot 5 dni ali jo spremlja zvišana telesna temperatura ali okužba
- Trombocitopenija $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Zvišan bilirubin $> \text{ULN}$ in/ali alkalna fosfataza $> 2,5 \times \text{ULN}$

- Zvišane aminotransferaze (AST ali ALT) > 2,5 x ULN (monoterapija) ali > 5 x ULN (kombinirano zdravljenje), ki se ne vrnejo na izhodiščno vrednost do 21. dne
- Kakršni koli drugi neželeni učinki stopnje 3 ali 4 (kot je navzea, bruhanje, utrujenost)

Ko se odmerek zaradi toksičnosti enkrat zniža, se stopnjevanje odmerka v naslednjih ciklih ne priporoča. Če se kateri koli od teh toksičnih učinkov ponovno pojavi v naslednjih ciklih, se pri bolniku, kjer se kaže klinična korist, odmerek lahko še dodatno zniža (glejte spodaj). Za hematološko toksičnost se lahko v skladu z lokalno standardno prakso uporabijo kolonije stimulirajoči faktorji.

Preglednica 1 Preglednica prilagoditve odmerka za zdravilo Trabektedin Accord (kot samostojno zdravilo za sarkom mehkega tkiva (STS) ali v kombinaciji za karcinom jajčnikov) in PLD

	Sarkom mehkega tkiva	Karcinom jajčnikov	
	Trabektedin Accord	Trabektedin Accord	PLD
Začetni odmerek	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Prvo zmanjšanje	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Drugo zmanjšanje	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila PLD za podrobnejše informacije o prilagoditvi odmerka PLD.

V primeru, da je treba odmerek še znižati, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Trajanje zdravljenja

V kliničnih preskušanjih ni bilo predhodno opredeljenih omejitev števila apliciranih odmerkov. Zdravljenje se je nadaljevalo, dokler so se kazale klinične koristi. Trabektedin je bil apliciran 6 ali več ciklov pri 29,5 % in 52 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo ali s kombiniranim odmerkom in režimom. Monoterapijo in kombinirani režim se je uporabljal za do 38 oziroma 21 ciklov. Kumulativne toksičnosti pri bolnikih, zdravljenih z več cikli, niso opazili.

Pediatrična populacija

Zdravila Trabektedin Accord se zaradi pomislekov glede učinkovitosti ne sme uporabljati pri otrocih mlajših od 18 let s pediatričnimi sarkomi (glejte poglavje 5.1 za rezultate študije pediatričnih sarkomov).

Starejši

Posebnih študij na starejših ljudeh niso izvedli. Skupaj 20 % od 1164 bolnikov, vključenih v analizo varnosti kliničnih preskušanj z monoterapijo, je bilo starih več kot 65 let. Od 333 bolnic s karcinomom jajčnika, ki so prejemale trabektedin v kombinaciji s PLD, jih je bilo 24 % starih 65 ali več let in 6 % več kot 75 let. Pomembnih razlik v profilu varnosti pri tej populaciji bolnikov niso opazili. Kaže, da starost ne vpliva na plazemski očistek in porazdelitveni volumen trabektedina. Zato se ne priporoča rutinska prilagoditev odmerka samo na podlagi kriterija starosti.

Jetrna okvara

Priporoča se posebna previdnost in morda bo pri bolnikih z motenim delovanjem jeter potrebna prilagoditev odmerka, saj se sistemska izpostavljenost trabektedinu poveča, s čimer verjetno naraste tudi tveganje hepatotoksičnosti. Bolnikov s povišano izhodiščno ravno serumskega bilirubina ni dovoljeno zdraviti z zdravilom Trabektedin Accord. Med zdravljenjem z zdravilom Trabektedin Accord je treba izvajati teste delovanja jeter, saj bo morda treba odmerek prilagoditi (glejte preglednico 1 in poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Študije, ki so vključevale bolnike z motnjami delovanja ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min pri monoterapiji in < 60 ml/min pri kombiniranem režimu) niso bile izvedene, zato zdravila Trabektedin Accord ni dovoljeno uporabiti za to populacijo bolnikov (glejte poglavje 4.4). Ob upoštevanju farmakokinetičnih lastnosti trabektedina (glejte poglavje 5.2) prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro delovanja ledvic ni utemeljena.

Način uporabe

Močno se priporoča intravensko dajanje zdravila skozi centralno vensko linijo (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na trabektedin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- hkratna resna ali nenadzirana okužba
- dojenje (glejte poglavje 4.6)
- kombinacija z zdravili proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.4)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvarjeno delovanje jeter

Za začetek zdravljenja z zdravilom Trabektedin Accord morajo bolniki izpolniti določene pogoje v zvezi s parametri jetrnega delovanja. Ker je sistemska izpostavljenost trabektedinu povprečno podvojena (glejte poglavje 5.2) zaradi okvarjenega delovanja jeter in je zato tveganje toksičnosti večje, je treba bolnike s klinično pomembnimi boleznimi jeter, kot je aktivni kronični hepatitis, skrbno spremljati in po potrebi prilagoditi odmerke. Bolnikov s povišano osnovno ravno serumskega bilirubina ni dovoljeno zdraviti s trabektedinom (glejte poglavje 4.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pred in med zdravljenjem je treba spremljati očistek kreatinina. Monoterapija zdravila Trabektedin Accord in kombinirani režim pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min oziroma < 60 ml/min nista dovoljena (glejte poglavje 4.2).

Nevtropenija in trombocitopenija

Zelo pogosto so poročali o nevtropeniji in trombocitopeniji stopnje 3 ali 4, povezani z zdravljenjem z trabektedinom. Število celic v polni krvi, vključno z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, je treba izvesti pred začetkom zdravljenja, vsak teden prva dva cikla in nato enkrat med cikli (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih se razvije zvišana telesna temperatura, je treba hitro ukrepati z ustreznimi zdravili. Če se to pojavi, je treba nemudoma uvesti aktivno podporno terapijo.

Zdravila Trabektedin Accord se ne sme dajati bolnikom z izhodiščnim številom nevtrofilcev manj kot 1500 celic/mm³ in številom trombocitov manj kot 100 000 celic/mm³. Pri hudi nevtropeniji (ANC < 500 celic/mm³), ki traja več kot 5 dni ali je povezana z zvišano telesno temperaturo ali okužbo, se priporoča zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Navzea in bruhanje

Vsi bolniki morajo prejemati antiemetično profilakso s kortikosteroidi, kot je na primer deksametazon (glejte poglavje 4.2).

Rabdomioliza in resno povišanje ravni CPK (> 5 x ULN)

Trabektedina ni dovoljeno uporabljati pri bolnikih s CPK > 2,5 ULN (glejte poglavje 4.2). O rabdomiolizi poročajo redko, običajno v povezavi z miotoksičnostjo, resnimi nenormalnostmi testov delovanja jeter in/ali odpovedjo ledvic ali več organov. Zato je treba CPK skrbno spremljati vedno, ko se pri bolniku pojavi kateri koli od teh toksičnih učinkov, oslabele mišice ali bolečina mišic. Če se pojavi rabdomioliza, je treba hitro uvesti podpirne ukrepe, kot je parenteralna hidracija, alkalizacija urina in dializa, kot je indicirano. Zdravljenje z zdravilom Trabektedin Accord je treba prekiniti, dokler bolnik povsem ne okreva.

Previdnost je potrebna pri dajanju zdravil, povezanih z rabdomiolizo (npr. statini), hkrati s trabektedinom, saj se lahko poveča tveganje za rabdomiolizo.

Nenormalnosti testov delovanja jeter

Pri večini bolnikov poročajo o reverzibilnem akutnem povečanju aspartat-aminotransferaze (AST) in alanin-aminotransferaze (ALT). Zdravila Trabektedin Accord ni dovoljeno uporabljati pri bolnikih s povišano ravno bilirubina. Pri bolnikih s povečanjem AST, ALT in alkalne fosfataze med cikli je morda potrebno prilagoditi odmerke (glejte poglavje 4.2).

Reakcije na mestu injiciranja

Močno se priporoča uporaba centralnega venskega dostopa (glejte poglavje 4.2). Bolniki lahko razvijejo potencialno resne reakcije na mestu injiciranja, ko se trabektedin daje skozi periferno vensko linijo.

Ekstravazacija trabektedina lahko povzroči nekrozo tkiva, zaradi katere je potrebna njegova odstranitev. Posebnega antidota za ekstravazacijo trabektedina ni. Ekstravazacijo je treba obravnavati v skladu z uveljavljeno lokalno prakso.

Alergijske reakcije

V okviru izkušenj v obdobju trženja je prišlo do preobčutljivostnih reakcij z zelo redkim primerom smrti, o katerih so poročali v povezavi z dajanjem trabektedina samega ali v kombinaciji s PLD (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Srčno popuščanje

Bolnike je treba spremljati glede neželenih dogodkov v zvezi z delovanjem srca ali motenj v delovanju srca.

Pred uvedbo trabektedina in nato v 2- do 3-mesečnih razmakih do prenehanja dajanja trabektedina je treba opraviti natančno oceno srca, vključno z določitvijo iztisnega deleža levega prekata (LVEF) z ehokardiogramom ali radioizotopsko ventrikulografijo (slikanje MUGA).

Pri bolnikih z LVEF, manjšim od spodnje meje normalnega iztisnega deleža ($LVEF < LLN$), predhodnim skupnim odmerkom antraciklina > 300 mg/m², v starosti > 65 let ali z anamnezo kardiovaskularne bolezni (zlasti pri tistih, ki prejemajo zdravila za srce) je lahko povečano tveganje za motnje v delovanju srca pri zdravljenju s trabektedinom kot monoterapijo ali v kombinaciji z doksorubicinom.

Pri bolnikih z neželenimi dogodki v zvezi z delovanjem srca stopnje 3 ali 4, ki nakazujejo kardiomiopatijo, ali pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata, ki se zmanjša pod spodnjo mejo normalnega iztisnega deleža (ocenjeni kot absolutno zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata $\geq 15\%$ ali $< LLN$ z absolutnim zmanjšanjem $\geq 5\%$), je treba zdravljenje s trabektedinom prekiniti.

Sindrom povečane propustnosti kapilar (CLS - Capillary Leak Syndrome)

Pri uporabi trabektedina so poročali o primerih sindroma povečane prepustnosti kapilar (CLS) (vključno s primeri smrti). Če pride do razvoja simptomov morebitnega CLS, kot je na primer nepojasnen edem z ali brez hipotenzije, mora lečeči zdravnik znova oceniti raven serumskega albumina. Hiter padec ravni serumskega albumina je lahko znak CLS. Če je po izključitvi ostalih vzrokov potrjena diagnoza CLS, mora lečeči zdravnik prekiniti zdravljenje z trabektedinom in začeti zdravljenje CLS v skladu z institucionalnimi smernicami (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Drugo

Preprečiti je treba sočasno dajanje zdravila Trabektedin Accord z močnimi inhibitorji encima CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Če to ni možno, je treba skrbno spremljati toksičnost in razmisliti o zmanjšanjih odmerka trabektedina.

Previdnost je potrebna, če se zdravila, povezana s hepatotoksičnostjo, dajejo hkrati s trabektedinom, saj lahko to poveča tveganje hepatotoksičnosti.

Hkratna uporaba trabektedina s fenitoinom lahko zmanjša absorpcijo fenitoina, kar povzroči poslabšanje epileptičnih napadov. Kombinacija trabektedina s fenitoinom ali živimi oslavljenimi cepivi ni priporočljiva. Kombinacija s cepivom proti rumeni mrzlici pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Preprečite hkratno uporabo trabektedina z alkoholom (glejte poglavje 4.5).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 3 mesece po njem ter nemudoma obvestiti lečečega zdravnika, če zanosijo (glejte poglavje 5.3). Moški v plodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 5 mesecev po njem (glejte poglavje 4.6).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti PLD za podrobnejše informacije glede opozoril in previdnostnih ukrepov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih učinkovin na trabektedin

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Ker se trabektedin presnavlja predvsem s CYP3A4, bodo plazemske koncentracije trabektedina verjetno povečane pri bolnikih, ki hkrati dobivajo zdravila, ki lahko zavirajo delovanje tega izoencima. Podobno lahko hkratno dajanje trabektedina in močnih spodbujevalcev CYP3A4 poveča presnovni očistek trabektedina. Dve študiji medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* faze 1 sta potrdili trend v smeri povečanih oziroma zmanjšanih izpostavljenosti trabektedinu pri dajanju skupaj s ketokonazolom oziroma rifampicinom.

Pri hkratnem dajanju ketokonazola in trabektedina se je plazemska izpostavljenost trabektedinu povečala približno za 21 % za C_{max} , za območje pod krivuljo (AUC) pa za 66 %, vendar niso ugotovili novih pomislekov glede varnosti. Skrbno spremljanje toksičnosti je potrebno pri bolnikih, ki prejemajo trabektedin v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. peroralni ketokonazol, flukonazol, ritonavir, klaritromicin ali aprepitant), in takšnim kombinacijam se je treba izogniti, če je to mogoče. Če so takšne kombinacije potrebne, je treba v primeru toksičnosti ustrezno prilagoditi odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri hkratnem dajanju rifampicina in trabektedina je nastopilo zmanjšanje plazemske izpostavljenosti trabektedinu za približno 22 % za C_{max} in 31 % za AUC. Torej se je treba hkratni uporabi trabektedina

z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital, šentjanževka) izogniti, če je to mogoče (glejte poglavje 4.4).

Med zdravljenjem s trabektedinom se je treba izogniti uživanju alkohola zaradi hepatotoksičnosti zdravila (glejte poglavje 4.4).

Predklinični podatki so pokazali, da je trabektedin substrat za P-gp. Hkratno dajanje zaviralcev P-gp, npr. ciklosporina in verapamila lahko spremenijo porazdelitev in/ali izločanje trabektedina. Pomembnosti tega medsebojnega delovanja, npr. toksičnosti za centralni živčni sistem (CŽS), niso ugotavljali. V takih primerih se priporoča previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za trabektedin ni na voljo kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravlilu. Na podlagi znanih mehanizmov delovanja povzroča trabektedin resne okvare ploda, če ga prejemajo nosečnice. Ko so trabektedin dajali brejim podganam, je prehajal skozi placento. Trabektedin se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če bolnica med zdravljenjem zanosi, jo je treba obvestiti o možnem tveganju za plod (glejte poglavje 5.3) in jo skrbno spremljati. Pri uporabi trabektedina ob koncu nosečnosti je treba skrbno spremljati morebitne neželene učinke pri novorojenčkih.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 3 mesece po njem ter nemudoma obvestiti zdravnika, če zanosijo (glejte poglavje 5.3).

Če med zdravljenjem zanosi, je treba razmisliti o možnosti genskega svetovanja.

Dojenje

Ni znano, ali se trabektedin izloča v materino mleko. Izločanja trabektedina v mleko niso raziskali na živalih. Med zdravljenjem in 3 mesece po njem je dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Moški v plodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 5 mesecev po njem (glejte poglavje 4.4).

Trabektedin ima lahko genotoksične učinke. Pred zdravljenjem se je treba posvetovati o konzervaciji jajčec ali sperme zaradi možnosti nepopravljive neplodnosti zaradi zdravljenja z zdravilom Trabektedin Accord.

Gensko svetovanje se priporoča tudi za bolnike, ki želijo po zdravljenju imeti otroke.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri bolnikih, ki prejemajo trabektedin so poročali o utrujenosti in/ali splošni oslabeledosti. Bolniki, ki izkusijo katere koli od teh neželenih učinkov med zdravljenjem, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Pri večini bolnikov, zdravljenih s trabektedinom, se lahko pričakuje, da bodo imeli neželene učinke katere koli stopnje (91 % bolnikov pri monoterapiji in 99,4 % pri kombiniranem zdravljenju), manj kot ena tretjina bo imela neželene učinke resnosti stopnje 3 ali 4 (10 % pri monoterapiji in 25 % pri

kombiniranem zdravljenju). Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje resnosti so bili nevtropenija, navzea, bruhanje, povišanje AST/ALT, anemija, utrujenost, trombocitopenija, anoreksija in diareja.

Neželeni učinki so se končali s smrtjo pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo, in 0,6 % bolnikov, zdravljenih s kombiniranim zdravljenjem. Pogosto so nastali kot posledica kombinacije neželenih učinkov, ki so vključevali pancitopenijo, febrilno nevtropenijo, nekateri med njimi so dobili sepsa, jetrne zaplete, odpoved ledvic ali več organov in rabdomiolizo.

Seznam neželenih učinkov

Profil varnosti trabektedina temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, študijah varnosti v obdobju trženja in iz spontanega poročanja.

Preglednica v nadaljevanju prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih s sarkomom mehkega tkiva in karcinomom jajčnikov, ki so bili zdravljeni s trabektedinom s priporočenim režimom za vsako indikacijo. Za navedbo pogostosti so uporabljeni neželeni učinki in laboratorijske vrednosti.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnostih. Pogostnosti so razvrščene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba	sepsa	septični šok	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija trombocitopenija anemija levkopenija	febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje apetita	dehidracija hipokaliemija		
Psihiatrične motnje		nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol	omotica disgevizija periferna senzorična nevropatija sinkopa*		
Srčne bolezni		palpitacije* disfunkcija levega prekata*		
Žilne bolezni		hipotenzija, zardevanje	sindrom povečane propustnosti kapilar	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja kašelj	pljučni embolizem*	pljučni edem	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu navzea bruhanje zaprtost driska stomatitis	dispepsija		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečana alanin aminotransferaza povečana aspartat aminotransferaza povečana krvna alkalna fosfataza hiperbilirubinemija	povečana gama-glutamilttransferaza		odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije*	izpuščaj alopecija hiperpigmentacija kože*		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu zvišana kreatin fosfokinaza v krvi	artralgija mialgija	rabdomioliza	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost pireksija edem vnetje sluznice*	reakcije na mestu injiciranja	ekstravazacija nekroza mehkega tkiva	
Preiskave	zvišan kreatin v krvi znižan albumin v krvi	zmanjšanje telesne mase		

* Neželeni učinek zdravila le za bolnice s karcinomom jajčnika, vključno s podatki iz randomizirane študije 3. faze ET743-OVA-301 pri 672 bolnicah, ki so prejemale trabektedin (1,1 mg/m²) in PLD (30 mg/m²) vsake 3 tedne ali PLD (50 mg/m²) vsake 4 tedne, in iz študije ET743-OVC-3006, ki je vključevala 576 bolnic, ki so prejemale PLD (30 mg/m²), ki mu je sledil trabektedin (1,1 mg/m²) vsake 3 tedne, ali samostojen PLD (50 mg/m²) vsake 4 tedne.

V kraku z zdravilom trabektedin+ PLD v študiji ET743-OVA-301 je bila pri ne-belih (pretežno azijskih) bolnikih višja incidenca neželenih učinkov 3. ali stopnje 4 kot pri belih bolnikih (96 % v primerjavi s 87 %) in hudih neželenih učinkov (44 % v primerjavi s 23 % vse stopnje). Razliko so opazili zlasti v zvezi z nevtropenijo (93 % v primerjavi s 66 %), anemijo (37 % v primerjavi s 14 %) in trombocitopenijo (41 % v primerjavi s 19 %). Vendar pa je incidenca kliničnih zapletov, povezana s hematološko toksičnostjo, kot so okužbe ali krvavitve, ali takih, ki so povzročili smrt ali zaključek zdravljenja, podobna v obeh podpopulacijah.

Opis izbranih neželenih učinkov

Najpogostejši neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Nevtropenija

Nevtropenija je najpogostejša hematološka toksičnost. Potekala je po predvidenem vzorcu naglega pojava in reverzibilnosti. Redko jo je spremljala zvišana telesna temperatura ali okužba. Najnižja raven nevtrofilcev se je pojavila z mediano 15 dni, do okrevanja pa je prišlo v enem tednu. Analiza na cikel, opravljena pri bolniki, zdravljenih z monoterapijo, je pokazala, da se je nevtropenija stopnje 3 in

4 pojavila pri približno 19 % oz. 8 % ciklov. V tej populaciji se je febrilna nevtropenija pojavila pri 2 % bolnikov in < 1 % ciklov.

Trombocitopenija

Krvavitev, povezana s trombocitopenijo, se je pojavila pri < 1 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo. Analiza na cikel, opravljena pri teh bolnikih, je pokazala, da se je trombocitopenija stopnje 3 in 4 pojavila pri približno 3 % oz. < 1 % ciklov.

Anemija

Anemija se je pojavila pri 93 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo in pri 94 % bolnikov, zdravljenih s kombiniranim zdravljenjem. Odstotek slabokrvnih bolnikov ob izhodišču je bil 46 % oziroma 36 %. Analiza na cikel, opravljena pri bolnikih, zdravljenih z režimom monoterapije, je pokazala anemijo stopnje 3 in 4 pri približno 3 % oz. 1 % ciklov.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Povišan AST/ALT

Mediani čas za doseg najvišjih vrednosti je bil 5 dni za AST in ALT. Večina vrednosti je padla na stopnjo 1 ali se je 14-15 dan vrnila na izhodiščno vrednost (glejte poglavje 4.4). Analiza na cikel, opravljena pri bolnikih, zdravljenih z režimom monoterapije je pokazala povečanje AST in ALT stopnje 3 pri 12 % oz. 20 % ciklov. Povečanje AST in ALT stopnje 4 se je pojavilo pri 1 % oz. 2 % ciklov. Večina povečanj transaminaze se je popravila na raven stopnje 1 ali tisto pred ponovnim apliciranjem v roku 15 dni in manj kot 2 % ciklov je imela čase do vrnitve na izhodiščne vrednosti daljše od 25 dni. Porast ALT in AST ni sledil kumulativnemu vzorcu, vendar je čez čas kazal nagnjenje v smer manj resnih porastov.

Hiperbilirubinemija

Bilirubin dosega najvišje vrednosti približno en teden po začetku in se vrne na izhodiščne vrednosti približno dva tedna po začetku.

Testi delovanja jeter, ki napovedujejo hudo toksičnost (po Hy-jevem zakonu) in klinične manifestacije resnih poškodb jeter so bile občasne z incidenco individualnih znakov pod 1 % in simptomi, ki so vključevali zlatenico, hepatomegalijo ali bolečine jeter. Smrtnost v prisotnosti poškodb jeter se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov pri obeh režimih.

Drugi neželeni učinki

Odpoved jeter: Pri bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, ki so bili zdravljeni s trabektedinom, so tako v okviru kliničnih preizkušanj kot tudi v okviru izkušenj v obdobju trženja poročali o redkih primerih odpovedi jeter (vključno s primeri smrtnih izidov). Nekateri možni dejavniki tveganja, ki so morda prispevali k povečani toksičnosti trabektedina, ki so jih opazili v tovrstnih primerih, so bili dajanje odmerka v neskladju s priporočenimi smernicami, morebitna interakcija s CYP3A4 zaradi mnogih konkurenčnih substratov za CYP3A4 ali zaviralcev CYP3A4, oziroma pomanjkanje profilakse z deksametazonom.

Sindrom povečane propustnosti kapilar (CLS - Capillary Leak Syndrome): Pri uporabi trabektedina so poročali o primerih sindroma povečane prepustnosti kapilar (CLS) (vključno s primeri smrtnih izidov) (glejte poglavje 4.4.).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o učinkih prevelikega odmerka trabektedina so omejeni. Glavni pričakovani toksični učinki so gastrointestinalni, supresija kostnega mozga in toksičnost za jetra. Trenutno ni na voljo posebnega antidota za trabektedin. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati in po potrebi nuditi simptomatično podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01CX01.

Mehanizem delovanja

Trabektedin se veže na manjše žlebe deoksiribonukleinske kisline (DNK), ob čemer spiralo zavije k velikemu žlebu. Ta vezava na DNK sproži zaporedje dogodkov, ki vplivajo na številne transkripcijske faktorje, na DNA vezane beljakovine in poti popravila DNK, kar končno povzroči motnjo celičnega cikla.

Farmakodinamični učinki

Pokazalo se je, da deluje trabektedin antiproliferativno *in vitro* in *in vivo* pri številnih vrstah človeških tumorskih celic in eksperimentalnih tumorjev, vključno z malignostmi, kot je sarkom, karcinom dojk, pljučni karcinom malih celic, karcinom na jajčnikih in melanom.

Elektrokardiografske preiskave (EKG)

V s placebom kontrolirani študiji QT/QT_c trabektedin ni podaljšal intervala QT_c pri bolnikih z napredovalimi trdimi malignostmi.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost trabektedina pri sarkomu mehkega tkiva temelji na randomiziranem preskušanju pri bolnikih z lokalno napredovalim ali ponovljenim liposarkomom ali leiomiosarkomom, pri katerih je bolezen napredovala ali se ponovila po zdravljenju z vsaj antraciklini in ifosfamidom. V tem preskušanju so trabektedin odmerjali bodisi 1,5 mg/m² kot 24-urno intravensko infuzijo vsake 3 tedne, bodisi po 0,58 mg/m² tedensko kot 3-urno intravensko infuzijo v 3-tedenskih ali 4-tedenskih ciklih. Po protokolu določen končni čas do napredovanja (TTP - „time to progression“) je pokazal 26,6 % zmanjšanje relativnega tveganja napredovanja za bolnike, zdravljeni v skupini 24-h q3wk [razmerje tveganja (RT) = 0,734, interval zaupanja (IZ) 0,554-0,974]. Mediane vrednosti TTP so bile 3,7 meseca (IZ: 2,1-5,4 m) v skupini 24-h q3wk in 2,3 meseca (IZ: 2,0-3,5 m) v skupini 3-h qwk (p=0,0302). V splošni stopnji preživetja ni bilo pomembnih razlik. Mediana stopnja preživetja v režimu 24-h q3wk je bila 13,9 mesecev (IZ: 12,5-18,6) in 60,2% bolnikov je preživel 1 leto (IZ: 52,0-68,5%).

Dodatni podatki o učinkovitosti so na voljo v obliki 3 preskušanj faze II z enim krakom, v katerih je bila zdravljena podobna populacija bolnikov z istim režimom. V teh preskušanjih je bilo ocenjenih skupaj 100 bolnikov z liposarkomom in leiomiosarkomom in 83 bolnikov z drugimi vrstami sarkoma.

Rezultati programa razširjenega dostopa pri bolnikih s sarkomom mehkega tkiva (študija ET743-SAR- 3002) kažejo, da je med 903 bolniki, pri katerih je bila ocenjena splošna stopnja preživetja, mediana preživetja 11,9 meseca (95-odstotni IZ: 11,2; 13,8). Mediana preživetja glede na histološko vrsto tumorja je bila 16,2 meseca [95-odstotni IZ: 14,1; 19,5] za osebe z leiomiosarkomi in liposarkomi ter 8,4 meseca [95-odstotni IZ: 7,1; 10,7] za osebe z drugimi vrstami sarkomov. Mediana

preživetja za osebe z liposarkomom je bila 18,1 meseca [95-odstotni IZ: 15,0; 26,4] in za osebe z leiomiosarkomom 16,2 meseca [95-odstotni IZ: 11,7; 24,3].

Dodatni podatki o učinkovitosti so na voljo iz randomizirane, z aktivnim zdravilom kontrolirane študije faze III, v kateri so primerjali trabektedin in dakarbazin (študija ET743-SAR-3007) pri bolnikih, zdravljenih zaradi neoperabilnega ali metastatskega liposarkoma ali leiomiosarkoma, ki so bili predhodno zdravljeni vsaj z režimom, ki je vključeval antraciklin in ifosfamid, ali z režimom, ki je vključeval antraciklin, in enim dodatnim režimom citotoksične kemoterapije. Bolniki v kraku s trabektedinom so morali pred vsako infuzijo trabektedina prejeti intravensko injekcijo 20 mg deksametazona. Skupno je bilo v skupino s trabektedinom randomiziranih 384 bolnikov [1,5 mg/m² enkrat na 3 tedne (q3wk 24-h)], v skupino z dakarbazinom pa 193 bolnikov (1 g/m² enkrat na 3 tedne). Mediana starost bolnikov je bila 56 let (v razponu od 17 do 81 let), 30 % je bilo moških, 77 % bele rase, 12 % Afroameričanov in 4 % Azijcev. Bolniki v kraku s trabektedinom oziroma dakarbazinom so prejeli mediano 4 oziroma 2 cikla zdravljenja. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študiji je bilo celokupno preživetje, ki je vključevalo 381 smrtnih dogodkov (66 % vseh randomiziranih bolnikov): 258 smrti (67,2 %) v skupini s trabektedinom in 123 smrti (63,7 %) v skupini z dakarbazinom (HR 0,927 [95-odstotni IZ: 0,748, 1,150; *p* = 0,4920]). Končna analiza ni pokazala značilne razlike, pri čemer je spremljanje medianega preživetja v obdobju 21,2 meseca pokazalo mediano preživetje 13,7 meseca (95-odstotni IZ: 12,2, 16,0) za krak s trabektedinom in 13,1 meseca [95-odstotni IZ: 9,1, 16,2] za krak z dakarbazinom. Glavni sekundarni opazovani dogodki so povzeti v spodnji preglednici:

Rezultati učinkovitosti iz študije ET743-SAR-3007

Opazovani dogodki/študijska populacija	Trabektedin	Dakarbazin	Razmerje tveganj/razmerje obetov	Vrednost <i>p</i>
Primarni opazovani dogodek	n = 384	n = 193		
Celokupno preživetje, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Sekundarni opazovani dogodki	n = 345	n = 173		
PFS (meseci; 95-% IZ)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	< 0,0001
ORR, n (%); razmerje obetov (95-% IZ)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
DOR (meseci; 95-% IZ)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
CBR, n (%); razmerje obetov (95-% IZ)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45, 3,7)	< 0,0002

Iz randomizirane, odprte multicentrične študije 2. faze [JapicCTI-121850], izvedene pri japonskih bolnikih s sarkomom, povezanim s translokacijo (TRS- translocation-related sarcoma), kjer so bili najpogostejši miksoidni okroglocelični sarkom (*n* = 24), sinovialni sarkom (*n* = 18) in mezenhimski hondrosarkom (*n* = 6) ter zunajskeletni Ewingov sarkom/PNET, alveolarni sarkom mehkih tkiv, alveolarni rabdomiosarkom in svetlocelični sarkom (za vsakega *n* = 5), so na voljo dodatni podatki o učinkovitosti. V študiji so ocenili učinkovitost in varnost trabektedina v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo (BSC- best supportive care) kot terapijo drugega izbora ali poznejšega pri bolnikih z napredovalim TRS, ki se niso odzivali na standardni režim kemoterapije ali ga niso prenašali. Bolniki so prejeli odmerek trabektedina 1,2 mg/m², ki je priporočen za japonske bolnike [1,2 mg/m² enkrat na 3 tedne (q3wk 24-h)]. V študijo je bilo vključenih skupno 76 japonskih bolnikov, od katerih jih je bilo 73 zajetih v končni nabor za analizo. Primarni opazovani dogodek študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ki je pokazalo statistično značilno izboljšanje v korist trabektedina v primerjavi z BSC [razmerje tveganj = 0,07; 95-odstotni IZ: 0,03-0,16; *p* < 0,0001] z medianim PFS

5,6 meseca [95-odstotni IZ: 4,1-7,5] v skupini s trabektedinom in 0,9 meseca v skupini z BSC [95-odstotni IZ: 0,7-1,0]. Sekundarni opazovani dogodki so zajemali objektivni odziv, analiziran po merilih RECIST in Choi. Po merilih RECIST je bila pri bolnikih, zdravljenih s trabektedinom, splošna stopnja odziva (ORR) 3 (8,1 %; 95-odstotni IZ: 1,7-21,9 %), pri bolnikih, zdravljenih z najboljšo podporno oskrbo, pa 0 (0 %, 95-odstotni IZ: 0,0-9,7 %), medtem ko je bila stopnja klinično koristnega odziva 24 (64,9 %, 95-odstotni IZ: 47,5-79,9 %) oziroma 0 (0 %, 95-odstotni IZ: 0,0-9,7 %). Po merilih Choi je bila pri bolnikih, zdravljenih s trabektedinom, splošna stopnja odziva 4 (10,8 %; 95-odstotni IZ: 3,0-25,4 %), pri bolnikih, zdravljenih z najboljšo podporno oskrbo, pa 0 (0 %, 95-odstotni IZ: 0,0-9,7 %), medtem ko je bila stopnja klinično koristnega odziva 7 (18,9 %, 95-odstotni IZ: 8,0-35,2 %) oziroma 0 (0 %, 95-odstotni IZ: 0,0-9,7 %).

Učinkovitost kombinacije zdravil trabektedin/PLD pri ponovnem karcinomu jajčnikov temelji na ET743-OVA-301, randomizirani študiji 3. faze 3 s 672 bolniki, ki so prejeli bodisi trabektedin (1,1 mg/m²) in PLD (30 mg/m²) vsake 3 tedne ali PLD (50 mg/m²) vsake 4 tedne. Primarna analiza preživetja brez napredovanja (PBN) je bila opravljena pri 645 bolnikih z merljivo boleznijo in ocenjena v neodvisni radiološki oceni. Zdravljenje v kombiniranem kraku je pokazalo 21 % zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni v primerjavi s samo PLD (RT = 0,79, IZ: 0,65–0,96, p = 0,0190). Tudi sekundarne analize PBN in stopnje odzivnosti so v prid kraku s kombiniranim zdravljenjem. Rezultati glavnih analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji preglednici:

Analize učinkovitosti iz študije ET743-OVA-301

	Trabektedin+PLD	PLD	Razmerje tveganja/obeto	vrednost p
Preživetje brez napredovanja				
Neodvisna radiološka ocena, merljiva bolezen *	n = 328	n = 317		
Mediano PBN (95 % IZ) (mesecev)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
12-mesečna stopnja PBN (95 % IZ) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Neodvisna onkološka ocena, vse randomizirano	n = 336	n = 335		
Mediano PBN (95 % IZ) (mesecev)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Splošno preživetje (končna analiza – n = 522 dogodkov)				
Vse randomizirano	n = 337	n = 335		
Mediano OS (95 % IZ) (mesecev)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Splošno preživetje v populaciji, občutljivi na platino (končna analiza n = 316 dogodkov)				
	n = 218	n = 212		
Mediano OS (95 % IZ) (mesecev)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Splošna stopnja odziva (ORR)				
Neodvisna radiološka ocena, vse randomizirano	n = 337	n = 335		
ORR (95 % IZ) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Analiza primarne učinkovitosti

^a Test log rank

^b Fisherjev test

Na podlagi neodvisne onkološke ocene so imeli bolniki z intervalom preživetja brez platine (platinum-free interval - PFI) < 6 mesecev (35 % pri kombinaciji trabektedin+PLD in 37 % v kraku s PLD) podobno PBN v obeh krakih z medianim PBN 3,7 mesecev (RT = 0,89, IZ: 0,67-1,20). Pri bolnikih s PFI ≥ 6 mesecev (65 % pri kombinaciji trabektedin+PLD in 63 % v kraku s PLD) je bilo mediano PBN 9,7 mesecev v kraku s kombinacijo trabektedin+PLD v primerjavi s 7,2 meseci v kraku z monoterapijo s PLD (RT = 0,66, IZ: 0,52-0,85).

Pri končni analizi je bil učinek kombinacije trabektedin+PLD v primerjavi s samim PLD na splošno preživetje bolj izrazit pri bolnikih s PFI ≥ 6 mesecev (populacija, občutljiva na platino: 27,0 v primerjavi s 24,1 mesecem, RT = 0,83, IZ: 0,67-1,04) kot pri PFI < 6 mesecev (populacija, rezistentna na platino: 14,2 v primerjavi z 12,4 meseci, RT = 0,92, IZ: 0,70-1,21).

Koristi pri splošnem preživetju za kombinacijo trabektedin+PLD ni bilo zaradi učinka kasnejših zdravljenj, ki so bila dobro razporejena med dve skupini zdravljenja.

V multivariacijski analizi, ki je vključevala PFI, je bila učinkovitost zdravljenja na splošno preživetje značilno v prid kombinacije trabektedin+PLD v primerjavi s samim PLD (vse randomizirano: $p = 0,0285$; populacija, občutljiva na platino: $p = 0,0319$).

Med krakoma ni bilo statistično značilnih razlik v globalnem merjenju kakovosti življenja.

Kombinacijo trabektedin+PLD pri relapsu raka jajčnika so prav tako ocenili v študiji 3. faze ET743-OVC-3006, v kateri so bolnice z rakom jajčnika po neuspešnem drugem zdravljenju z režimom s platino, naključno razporedili v skupino s kombinacijo trabektedina ($1,1 \text{ mg/m}^2$) in PLD (30 mg/m^2), ki so jo prejemale vsake 3 tedne, ali skupino s PLD (50 mg/m^2), ki so ga prejemale vsake 4 tedne. Udeleženske študije so morale biti dovzetne za platino (PFI ≥ 6 mesecev) po prvem režimu s platino in imeti popoln ali delen odziv na drugo kemoterapijo na osnovi platine (brez omejitev PFI), kar pomeni, da so bile lahko te bolnice po drugem režimu s platino dovzetne za platino (PFI ≥ 6 mesecev) ali odporne proti platini (PFI < 6 mesecev). V analizi *post hoc* so ugotovili, da je bilo po zadnjem režimu s platino 42 % vključenih preizkušank odpornih proti platini (PFI < 6 mesecev).

Primarni opazovani dogodek študije ET743-OVC-3006 je bilo OS, sekundarna opazovana dogodka pa sta vključevala PFS in ORR. Študija je bila načrtovana za vključitev približno 670 bolnic, pri čemer naj bi zabeležili 514 smrti in HR 0,78 pri OS z 80-% močjo, če je dvostranska stopnja značilnosti 0,05; v dveh načrtovanih analizah za OS, tj. vmesno (60 % ali 308/514 smrti) in končno analizo (514 smrti). Na zahtevo Neodvisne komisije za nadzor podatkov (IDMC - *Independent Data Monitoring Committee, IDMC*) so izvedli dve zgodnji, nenačrtovani, analizi brezpomembnosti. Po drugi analizi brezpomembnosti, izvedeni po 45 % načrtovanih dogodkov (232/514 smrti), je komisija IDMC priporočila zaključek študije zaradi (1) brezpomembnosti primarne analize za OS in (2) čezmernega tveganja zaradi neravnovesja pri neželenih učinkih, ki je bilo večje od koristi kombinacije trabektedin+PLD. Pri zgodnjem zaključku študije je 9 % (52/572 zdravljenih) preizkušank končalo zdravljenje, 45 % (260/576 naključno razporejenih) jih je končalo sledenje, 54 % (310/576 naključno razporejenih) pa je bilo izključenih iz ocene OS, ki je podlaga za zanesljivo oceno opazovanih dogodkov PFS in OS.

Podatki o primerjavi kombinacije trabektedin+PLD in režima na podlagi platine pri bolnicah, dovzetnih za platino, niso na voljo.

Pediatrična populacija

V študijo faze I-II SAR-2005 je bilo vključenih skupno 50 pediatričnih bolnikov z rabdomiosarkomom, sarkomom Ewing ali sarkomom mehkega tkiva, ki ni rabdomiosarkom. Osem bolnikov je bilo zdravljenih z odmerkom $1,3 \text{ mg/m}^2$ in 42 s $1,5 \text{ mg/m}^2$. Trabektedin je bil uporabljen kot 24-urna intravenska infuzija vsakih 21 dni. Odziv štiridesetih bolnikov je bil popoln. Zaslediti je bilo en centralno potrjen delni odziv (PR): splošni RR: 2,5 % pri IZ 95 % (0,1 %-13,2 %). PR se je pojavil pri bolniku z alveolarnim rabdomiosarkomom. Trajanje odziva je bilo 6,5 mesecev. Za sarkom Ewing in NRSTS ni bilo opaziti nobenega odziva [RR: 0 % pri IZ 95 % (0 %-30,9 %)]. Pri treh bolnikih je prišlo do stabilizacije bolezni (en bolnik z rabdomiosarkomom po 15 ciklih, en bolnik z vretenastoceličnim sarkomom po 2 ciklih in en bolnik s sarkomom Ewing po 4 ciklih).

Neželeni učinki so bili med drugim reverzibilno zvišanje jetrnih encimov in hematološki neželeni učinki; poleg tega so poročali o zvišani telesni temperaturi, okužbi, dehidraciji in trombozi/emboliji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Sistemska izpostavljenost po intravenskem odmerjanju infuzije stalne hitrosti je odmerek, sorazmeren z odmerki do vključno $1,8 \text{ mg/m}^2$. Farmakokinetični profil trabektedina je v skladu z dispozičijskim modelom z več predelki.

Po intravenskem dajanju kaže trabektedin velik navidezni volumen porazdelitve, v skladu z obsežno vezavo v tkiva in na beljakovine plazme (94 do 98 % trabektedina v plazmi je vezanega na beljakovine). Porazdelitveni volumen trabektedina v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh presega 5000 l.

Biotransformacija

Citokrom P450 3A4 je glavni izoenzim citokroma P450, odgovoren za oksidacijsko presnovo trabektedina pri klinično pomembnih koncentracijah. Drugi encimi P450 lahko prispevajo k presnovi. Trabektedin ne inducira in ne zavira glavnih encimov citokroma P450.

Izločanje

Izločanje nespremenjenega trabektedina skozi ledvice je pri ljudeh nizko (manj kot 1 %). Končna razpolovna doba je dolga (populacijska vrednost končne faze izločanja je: 180 ur). Po odmerku radioaktivno označenega trabektedina, apliciranega rakavim bolnikom, je srednja vrednost skupne radioaktivnosti v blatu 58 % (17 %) in srednja vrednost skupne radioaktivnosti v urinu 5,8 % (1,73 %). Na podlagi populacijske ocene plazemskega očistka trabektedina ($30,9 \text{ l/h}$) in razmerje kri/plazma (0,89) je očistek trabektedina v polni krvi približno 35 l/h . Ta vrednost je približno enaka polovici jetrnega krvnega pretoka pri človeku. Zato je možno hitrost izločanja trabektedina oceniti kot zmerno. Variabilnost ocene očistka trabektedina v plazmi med bolniki v isti populaciji je bila 49 % in variabilnost pri bolniku 28 %.

Analiza farmakokinetike na populaciji je pokazala, da se je očistek trabektedina v plazmi pri apliciranju v kombinaciji s PLD zmanjšal za 31 %; sočasna uporaba trabektedina ni vplivala na farmakokinetiko PLD v plazmi.

Posebne skupine bolnikov

Populacijsk farmakokinetična analiza populacije je pokazala, da na očistek trabektedina v plazmi ne vplivata niti starost (od 19-83 let), niti spol, skupna telesna masa (razpon: 36 do 148 kg) ali površina telesa (razpon: $0,9$ do $2,8 \text{ m}^2$). Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da so bile koncentracije trabektedina v plazmi, izmerjene pri japonskih bolnikih ob velikosti odmerka $1,2 \text{ mg/m}^2$, enakovredne tistim, ki so jih izmerili pri zahodnih populacijah ne-japonskega porekla ob odmerku $1,5 \text{ mg/m}^2$.

Ledvična okvara

Ledvična funkcija, merjena kot očistek kreatinina, nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko trabektedina znotraj obsega vrednosti ($\geq 30,3 \text{ ml/min}$) pri bolnikih, vključenih v klinične študije. Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot $30,3 \text{ ml/min}$, ni podatkov. Nizka stopnja skupne rekuperacije radioaktivnosti ($< 9 \%$ pri vseh preiskanih bolnikih) v urinu po enkratnem odmerku trabektedina z radioaktivno oznako ^{14}C kaže, da je vpliv ledvične okvare na izločanje trabektedina ali njegovih presnovkov majhen.

Jetrna okvara

Učinek okvare jeter na farmakokinetiko trabektedina je bil ocenjen pri 15 rakavih bolnikih z odmerki od $0,58$ do $1,3 \text{ mg/m}^2$, apliciranimi kot triurna infuzija. Geometrijska srednja vrednost izpostavljenosti

trabektedinu (AUC), normalizirani glede na odmerek, se je pri šestih bolnikih z zmerno okvaro jeter (povečanje ravni serumskega bilirubina z 1,5 na 3 x ULN in povečanje aminotransferaz (AST ali ALT) < 8 x ULN) po aplikaciji enkratnega odmerka trabektedina 0,58 mg/m² (n=3) ali 0,9 mg/m² (n=3) povečala za 97 % (90 % CI: 20 %, 222 %) v primerjavi z devetimi bolniki z normalnim delovanjem jeter, ki jim je bil apliciran enkraten odmerek trabektedina 1,3 mg/m² (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti kažejo, da ima trabektedin omejen vpliv na kardiovaskularen, dihalni in osrednji živčni sistem pri izpostavljenosti pod terapevtskim kliničnim obsegom, izraženo z AUC.

Učinki trabektedina na kardiovaskularne in dihalne funkcije so bili preiskani *in vivo* (opice *Cynomolgus* pod narkozo). Za določitev najvišjih plazemskih koncentracij C_{max}) je bil izbran 1-uren infuzijski režim, med tistimi, ki so bili opazovani v kliniki. Dobljene ravni trabektedina v plazmi so bile 10,6 ± 5,4 (C_{max}), višje, kot so jih dosegli pri bolnikih po infuziji 1.500 µg/m² za 24 (C_{max} 1,8 ± 1,1 ng/ml), in podobni tistim, doseženim po apliciranju istega odmerka v 3-urni infuziji (C_{max} 10,8 ± 3,7 ng/ml).

Ugotovili so, da sta mielosupresija in hepatotoksičnost glavna toksična učinka trabektedina. Opaženi izsledki vključujejo hematopoetsko toksičnost (huda levkopenija, anemija in izginjanje limfnega ter kostnega mozga), kot tudi povišane vrednosti jetrnih testov, hepatocelularno degeneracijo, nekrozo črevesnega epitelija ter hude lokalne reakcije na mestu injiciranja. Izsledki ledvične toksičnosti so bili odkriti v študijah toksičnosti v več ciklih, ki so jih izvajali pri opicah. Ti izsledki so bili sekundarni po resnih lokalnih reakcijah na mestu odmerjanja, zato jih ni možno z gotovostjo pripisati trabektedinu. Vendar pa je potrebna pri razlagi takih ledvičnih izsledkov previdnost, toksičnosti, povezane z zdravljenjem, pa ni možno izključiti.

Trabektedin je genotoksičen *in vitro* in *in vivo*. Dolgoročnih študij karcinogenosti niso izvajali.

Študij plodnosti s trabektedinom niso izvajali, vendar pa so pri spolnih žlezah opazili omejene histopatološke spremembe v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih. Ob upoštevanju narave spojine (citotoksična in mutagena učinkovina), je verjetno, da bo vplivala na sposobnost razmnoževanja.

V študiji na brejih podganah, ki so prejele enkraten i.v. odmerek trabektedina 0,061 mg/kg, označenega s ¹⁴C, so opazili prehajanje trabektedina prek placente in fetalno izpostavljenost trabektedinu. Največja koncentracija radioaktivnosti v tkivu ploda je bila podobna kot v materini plazmi ali krvi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza

kalijev dihidrogenfosfat

fosforna kislina (za prilagoditev pH)

kalijev hidroksid (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Trabektedin Accord ne smemo mešati ali redčiti z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

Trabektedin Accord 0,25 mg

18 mesecev

Trabektedin Accord 1 mg

24 mesecev

Po rekonstituciji

Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 30 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C in od 2 °C do 8 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino nemudoma razredčiti in porabiti. Če se rekonstituirana raztopina ne razredči in porabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Po redčenju

Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 30 ur pri temperaturi do 25 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj, razen če metoda odpiranja/rekonstrukcije/redčenja izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če se ne porabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trabektedin Accord 0,25 mg

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume, pokritim z aluminijastim tesnilom tipa „flip-off“ s temno modro plastično ploščico, ki vsebuje 0,25 mg trabektedina.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

Trabektedin Accord 1 mg

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume, pokritim z aluminijastim tesnilom tipa „flip-off“ s temno modro plastično ploščico, ki vsebuje 1 mg trabektedina.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava intravenske infuzije

Zdravilo Trabektedin Accord je treba rekonstituirati in nato še razredčiti pred intravensko infuzijo. Pri pripravi raztopine za infundiranje (glejte Navodila za rekonstitucijo in redčenje zdravila) uporabljajte ustrezne aseptične tehnike.

Ko se uporablja v kombinaciji s PLD, je treba intravensko linijo dobro sprati s 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze po infundiranju PLD in pred apliciranjem zdravila Trabektedin Accord. Uporaba drugih razredčil za omenjeno spiranje intravenske linije razen 50 mg/ml (5-odstotne) raztopine glukoze za infundiranje lahko povzroči obarjanje PLD (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila PLD za posebna navodila za ravnanje z zdravilom).

Navodila za rekonstitucijo

Trabektedin Accord 0,25 mg

Ena viala, ki vsebuje 0,25 mg trabektedina, se rekonstituira s 5 ml vode za injekcije. Koncentracija dobljene raztopine za enkratno uporabo je 0,05 mg/ml.

Za injiciranje 5 ml sterilne vode za injekcije v vialo se uporabi injekcijska brizga. Vialo je treba stresati, dokler raztapljanje ni končano. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna in nekoliko rumenkasta, praviloma brez vidnih delcev.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 0,05 mg/ml trabektedina. Treba jo je še nadalje razredčiti in je samo za enkratno uporabo.

Trabektedin Accord 1 mg

Ena viala, ki vsebuje 1 mg trabektedina, se rekonstituira z 20 ml vode za injekcije. Koncentracija dobljene raztopine za enkratno uporabo je 0,05 mg/ml.

Za injiciranje 20 ml sterilne vode za injekcije v vialo se uporabi injekcijska brizga. Vialo je treba stresati, dokler raztapljanje ni končano. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna in nekoliko rumenkasta, praviloma brez vidnih delcev.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 0,05 mg/ml trabektedina. Treba jo je še nadalje redčiti in je samo za enkratno uporabo.

Navodila za redčenje

Rekonstituirano raztopino je treba redčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje ali glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopino za infundiranje. Potreben volumen se izračuna tako:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{PT (m}^2\text{)} \times \text{individualen odmerek (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

PT = površina telesa

Če bo potekalo dajanje prek centralne venske linije, potegnite iz viala ustrezno količino rekonstituirane raztopine in jo dodajte v infuzijsko vrečo, ki vsebuje ≥ 50 ml razredčila (natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za infundiranje ali glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za infundiranje), pri čemer je koncentracija trabektedina v raztopini za infundiranje $\leq 0,030$ mg/ml.

Če dostop prek centralne vene ni možen in je treba uporabiti periferno vensko linijo, je treba rekonstituirano raztopino dodati v vrečo za infundiranje, ki vsebuje ≥ 1000 ml razredčila (natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za infundiranje) ali glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za infundiranje.

Parenteralne raztopine je treba pred dajanjem vizualno pregledati za delce. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba nemudoma aplicirati.

Navodila za ravnanje in odstranjevanje

Zdravilo Trabektedin Accord je citotoksično zdravilo proti raku, zato je treba z njim, kot z drugimi potencialno toksičnimi snovmi, ravnati previdno. Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje citotoksičnih zdravil. Osebe je treba naučiti pravih tehnik rekonstitucije in redčenja zdravila. Ob rekonstituciji in redčenju morajo vedno nositi zaščitna oblačila, vključno z masko, očali in rokavicami. Nosečnice ne smejo delati s tem zdravilom.

Ob nezgodnem stiku s kožo, očmi ali sluznicami je treba prizadeto mesto nemudoma splahniti z obilico vode.

Med trabektedinom in steklenicami iz stekla tipa I, polivinilkloridnimi (PVC) ter polietilenskimi (PE) vrečami in cevki, poliizoprenskimi vsebniki ter titanijevimi vsadljivimi žilnimi dostopnimi sistemi niso opazili inkompatibilnosti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Trabektedin Accord 0,25 mg

EU/1/24/1902/001

Trabektedin Accord 1 mg

EU/1/24/1902/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

ali

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo mora biti navedeno ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – 0,25 mg viala

1. IME ZDRAVILA

Trabektedin Accord 0,25 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trabektedin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 0,25 mg trabektedina.
1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 0,05 mg trabektedina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: saharozo, kalijev dihidrogenfosfat, fosforno kislino in kalijev hidroksid.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: pri uporabi bodite previdni.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte navodila za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljen ali odpadni material odstranite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1902/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na viali – 0,25 mg viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trabektedin Accord 0,25 mg prašek za koncentrat
trabektedin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,25 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – 1 mg viala

1. IME ZDRAVILA

Trabektedin Accord 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trabektedin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1 mg trabektedina.
1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 0,05 mg trabektedina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: saharozo, kalijev dihidrogenfosfat, fosforno kislino in kalijev hidroksid.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: pri uporabi bodite previdni.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte navodila za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljen ali odpadni material odstranite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1902/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na viali – 1 mg viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trabektedin Accord 1 mg prašek za koncentrat
trabektedin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Trabektedin Accord 0,25 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Trabektedin Accord 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje trabektedin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Trabektedin Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trabektedin Accord
3. Kako uporabljati zdravilo Trabektedin Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trabektedin Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Trabektedin Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Trabektedin Accord vsebuje učinkovino trabektedin. Zdravilo Trabektedin Accord je zdravilo proti raku, ki deluje tako, da preprečuje razmnoževanje celic tumorja.

Zdravilo Trabektedin Accord se uporablja za zdravljenje bolnikov z napredovalim sarkomom mehkega tkiva, če prejšnja zdravila niso učinkovala, ali če za bolnika njihova uporaba ni primerna. Sarkom mehkega tkiva je maligno obolenje, ki se začne v mehkem tkivu, kot so mišice, maščoba ali drugo tkivo (na primer hrustanec ali žile).

Zdravilo Trabektedin Accord v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD: drugo zdravilo proti raku) se uporablja za zdravljenje bolnic s karcinomom jajčnika, ki se je po vsaj 1 predhodnem zdravljenju ponovil, in ki niso občutljive na zdravila proti raku, ki vsebujejo spojine platine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trabektedin Accord

Ne uporabljajte zdravila Trabektedin Accord

- če ste alergični na (preobčutljivi za) trabektedin ali katero koli sestavino zdravila Trabektedin Accord, (navedeno v poglavju 6).
- če imate resne okužbe.
- če dojite.
- če boste prejeli cepivo proti rumeni mrzlici.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Trabektedin Accord se posvetujte z zdravnikom.

Zdravila Trabektedin Accord ali njegove kombinacije s PLD ne smete uporabljati, če imate resne okvare jeter, ledvic ali srca.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trabektedin Accord zdravnika obvestite, če veste ali sumite, da imate karkoli od naslednjega:

- Težave z jetri ali ledvicami.
- Težave s srcem ali težave s srcem v preteklosti.
- Iztisni delež levega prekata (LVEF) pod spodnjo mejo normalnega iztisnega deleža.
- Ste bili v preteklosti zdravljeni z visokim odmerkom antraciklina.

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli od naslednjih stanj:

- Če se pojavi zvišana telesna temperatura, saj lahko zdravilo Trabektedin Accord povzroči neželene učinke, ki vplivajo na vašo kri in jetra.
- Če vam je slabo, bruha ali ne morete piti tekočine in zato izločate manj urina, kljub temu, da ste prejeli zdravilo proti slabosti.
- Če izkusite resne bolečine mišic ali oslabelost mišic, saj bi lahko to bil znak poškodbe mišic (rabdomioliza, glejte poglavje 4).
- Če opazite, da infuzija z zdravilom Trabektedin Accord med dajanjem izteka iz vaše vene. To bi lahko povzročilo poškodovanje in smrt tkivnih celic okoli mesta injiciranja (nekroza tkiva, glejte tudi poglavje 4), zaradi katere bo morda potrebna operacija.
- Če imate alergijsko reakcijo (preobčutljivost). V tem primeru boste morda imeli enega ali več od naslednjih znakov: vročina, težave z dihanjem, rdečica ali vročinski oblivi ali izpuščaj, siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje (glejte poglavje 4).
- Če opazite nepojasnjeno delno ali splošno oteklino (edem) hkrati z morebitno omotičnostjo, vrtoglavico ali žejo (nizek krvni tlak). To je lahko znak obolenja (sindrom povečane propustnosti kapilar), ki lahko v vaših tkivih povzroči prekomerno zadrževanje tekočine, kar od zdravnika zahteva nujno zdravstveno oceno.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih mlajših od 18 let s pediatričnimi sarkomi zdravila Trabektedin Accord ne smemo uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Trabektedin Accord

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Trabektedin Accord ne smete uporabiti, če boste cepljeni proti rumeni mrzlici in ni priporočljivo, da dobite cepivo, ki vsebuje žive delce virusov. Učinek zdravil, ki vsebujejo fenitoin (za epilepsijo) se lahko ob sočasni uporabi zdravila Trabektedin Accord zmanjša, zato to ni priporočljivo.

Če med zdravljenjem z zdravilom Trabektedin Accord uporabljate katero koli od naslednjih zdravil, vas bo treba bolj skrbno spremljati, saj se učinki zdravila Trabektedin Accord v tem primeru:

- zmanjšajo (primeri so zdravila, ki vsebujejo rifampicin (za bakterijske okužbe), fenobarbital (za epilepsijo) ali šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora za depresijo)) ali,

- povečajo (primeri so zdravila, ki vsebujejo ketokonazol ali flukonazol (za glivične okužbe), ritonavir (za okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti [HIV]), klaritromicin (za bakterijske okužbe), aprepitant (za preprečevanje slabosti in bruhanja), ciklosporin (zavira obrambni sistem telesa) ali verapamil (za visok pritisk in bolezni srca)).

Zato se je treba uporabi katerega koli od teh zdravil v kombinaciji z zdravilom Trabektedin Accord izogniti, če je to mogoče.

Če prejimate zdravilo Trabektedin Accord ali kombinacijo zdravila Trabektedin Accord+PLD skupaj z zdravilom, ki lahko povzroči poškodbe jeter ali mišic (rabdomioliza), vas bo morda treba skrbno spremljati, saj je tveganje poškodb jeter ali mišic večje. Zdravila, ki vsebujejo statine (za nižanje ravni holesterola in preprečevanje kardiovaskularnih bolezni), so primer zdravil, ki lahko povzročijo poškodbo mišic.

Zdravilo Trabektedin Accord skupaj z alkoholom

Med zdravljenjem z zdravilom Trabektedin Accord ne smete uživati alkohola, saj lahko to poškoduje jetra.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Zdravilo Trabektedin Accord se v nosečnosti ne sme uporabljati. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Trabektedin Accord in še 3 mesece po njem.

Če zanosite, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika, priporoča pa se tudi gensko svetovanje, saj lahko zdravilo Trabektedin Accord povzroči poškodbe genov.

Dojenje

Doječim bolnicam se ne sme dajati zdravila Trabektedin Accord. Z dojenjem je treba prenehati pred začetkom zdravljenja in ga ne smete nadaljevati, dokler vam zdravnik ne potrdi, da je to varno.

Plodnost

Moški v plodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Trabektedin Accord in še 5 mesecev po njem.

Bolniki naj se pred zdravljenjem posvetujejo o konzervaciji jajčec ali sperme zaradi možnosti nepopravljive neplodnosti zaradi zdravljenja z zdravilom Trabektedin Accord.

Gensko svetovanje se priporoča tudi za bolnike, ki želijo po zdravljenju imeti otroke.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom Trabektedin Accord boste morda utrujeni in se počutili šibke. Ne vozite avtomobila in ne upravljajte orodij ali strojev, če se pojavijo ti neželeni učinki.

Zdravilo Trabektedin Accord vsebuje kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Trabektedin Accord

Zdravilo Trabektedin Accord se daje pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje s kemoterapijo. Uporabo je treba omejiti na usposobljene onkologe ali druge zdravstvene delavce, ki so specializirani za dajanje citotoksičnih zdravil.

Za zdravljenje sarkoma mehkega tkiva je običajni odmerek 1,5 mg/m² površine telesa. V času zdravljenja vas bo zdravnik skrbno spremljal in določil najbolj ustrezeni odmerek zdravila Trabektedin Accord za vas. Za bolnike japonskega porekla je priporočeni odmerek manjši od običajnega odmerka za vse ostale rase, in sicer je 1,2 mg/m² površine telesa.

Za zdravljenje karcinoma jajčnikov je običajni odmerek 1,1 mg/m² površine telesa po apliciranju 30 mg/m² PLD na površino telesa.

Preden boste zdravilo Trabektedin Accord prejeli, bo rekonstituirano in razredčeno za intravensko uporabo. Vsakič, ko prejmete zdravilo Trabektedin Accord za zdravljenje sarkoma mehkega tkiva, bo trajalo okoli 24 ur, da vsa raztopina vstopi v vašo kri. Za zdravljenje karcinoma jajčnikov bo trajalo 3 ure.

Da preprečite draženje mesta injiciranja se priporoča dajanje zdravila Trabektedin Accord skozi centralno vensko linijo.

Pred in po zdravljenju z zdravilom Trabektedin Accord boste prejeli zdravilo, ki bo ščitilo vašo jetra in zmanjšalo tveganje neželenih učinkov, kot je slabost (navzea) in bruhanje.

Infuzijo boste prejeli vsake 3 tedne, vendar pa lahko zdravnik včasih odmerek prestavi in zagotovi, da boste prejeli najustreznejši odmerek zdravila Trabektedin Accord.

Trajanje zdravljenja bo odvisno od vašega napredka in splošnega počutja. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo zdravljenje traja. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo ali njegova kombinacija s PLD neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če niste prepričani, kaj pomenijo neželeni učinki, navedeni spodaj, vprašajte zdravnika, da vam jih bolj podrobno razloži.

Resni neželeni učinki, ki jih povzroča zdravljenje z zdravilom Trabektedin Accord:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- Možno je, da se vam zviša raven rumenega pigmenta bilirubina v krvi, kar lahko povzroči zlatenico (porumenelost kože, sluznic in oči).
- Zdravnik bo naročil redne krvne preiskave, da odkrije morebitne nepravilnosti v krvi.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- Če je vaš imunski sistem močno ogrožen, imate morda okužbo krvi (septo). Če imate zvišano telesno temperaturo, morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč

- Čutite lahko tudi bolečine v mišicah (mialgija). Možne so tudi poškodbe živcev, ki povzročijo mišično bolečino, oslabeledost in otrplost. Možno je, da boste dobili splošne otekline ali otekline okončin in kurjo polt.
- Lahko se pojavi reakcija na mestu injiciranja. Infuzija zdravila Trabektedin Accord lahko med dajanjem izteka iz vaše vene, kar lahko povzroči poškodovanje in smrt tkivnih celic okoli mesta injiciranja (nekroza tkiva, glejte tudi poglavje 2 „Opozorila in previdnostni ukrepi“), zaradi katere bo morda potrebna operacija.
- Lahko pride do alergijske reakcije. V tem primeru imate lahko zvišano telesno temperaturo, težave z dihanjem, rdečico ali vročinske oblike ali izpuščaj, siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje.
- Če se zdravilo Trabektedin Accord uporablja v kombinaciji s PLD, se lahko pojavi sinkopa, ki se imenuje tudi omedlevica. Morda boste v prsnem košu začutili tudi premočno ali prehitro bitje srca (palpitacije), ali se bo pojavila oslabeledost prekatov, ki so glavne črpalne komore srca (disfunkcija levega prekata), ali nenadna blokada pljučne arterije (pljučni embolizem).

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- Morda boste občutili resne bolečine v mišicah, otrdelost in slabotnost mišic. Morda boste opazili potemnitev barve urina. Vse opisano je lahko znak poškodb mišic (rabdomioliza).
- Zdravnik lahko v nekaterih okoliščinah zahteva izvedbo krvnih preiskav, da prepreči nastanek poškodb mišic (rabdomioliza). V zelo hudih primerih lahko to povzroči odpoved ledvic. *Če izkusite hude bolečine ali oslabeledost v mišicah, morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.*
- Morda boste imeli težave z dihanjem, nepravilen srčni utrip, zmanjšano izločanje urina, nenadno spremembo duševnega stanja, pojav lis na nekaterih območjih kože ali izjemno nizek krvni tlak, povezan z nenormalnimi izvidi laboratorijskih preiskav krvi (zmanjšanje števila krvnih ploščic).
Če opazite katerega koli od navedenih simptomov ali znakov, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**
- Pojavi se lahko kopičenje tekočine v pljučih, kar povzroči oteklost (pljučni edem).
- Če opazite delno ali splošno otekline (edem) hkrati z morebitno omotičnostjo, vrtoglavico ali žejo (nizek krvni tlak). To je lahko znak obolenja (sindrom povečane propustnosti kapilar), ki lahko v vaših tkivih povzroči prekomerno zadrževanje tekočine, kar od zdravnika zahteva nujno zdravstveno oceno. Če opazite katerega koli od navedenih simptomov ali znakov, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**
- Med prejemanjem infuzije zdravila Trabektedin Accord boste morda opazili, da ta uhaja iz vaše žile (ekstravazacija). Zatem boste opazili nekoliko rdečice, otekanja, srbenja in občutek neugodja na mestu injiciranja. Če opazite katerega koli od teh simptomov ali znakov, **o tem nemudoma obvestite medicinsko sestro ali zdravnika.**

Lahko namreč pride do poškodb in odmiranja tkivnih celic okoli mesta injiciranja (nekroza tkiva), zaradi česar je lahko potreben kirurški poseg.

Nekateri od simptomov ali znakov ekstravazacije lahko postanejo opazni šele nekaj ur zatem, ko je do nje prišlo. Lahko pride do nastanka mehurjev, luščenja ali potemnitve kože na mestu injiciranja. Včasih lahko traja več dni, preden postane opazen celoten obseg poškodb tkiva. Če opazite katerega koli od opisanih simptomov ali znakov, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- Morda boste imeli porumenelo kožo in očesni zrkli (zlatenica), bolečino v zgornjem desnem predelu trebuha, slabost, bruhanje, splošno slabo počutje, težave s koncentracijo, dezorientacijo ali zmedenost ali zaspanost. Ti znaki lahko pomenijo nezmožnost jeter, da bi opravljala svojo normalno funkcijo. Če opazite katerega koli od opisanih simptomov ali znakov, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

Drugi manj resni neželeni učinki:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- Lahko:
 - se počutite utrujeno
 - imate težave z dihanjem in kašljate
 - imate bolečine v hrbtu
 - imate preveč tekočine v telesu (edem)
 - hitro dobite modrice
 - krvavite iz nosu
 - ste bolj nagnjeni k okužbam. Okužba je lahko tudi vzrok zvišane telesne temperature (vročine).

Če se pri vas pojavi kateri koli od teh simptomov, morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

- Pojavijo se lahko prebavni simptomi, kot so izguba teka, slabost (navzea) ali bruhanje, bolečina v trebuhu, driska ali zaprtost. *Če vam je slabo, bruha ali ne morete piti tekočine in zato izločate manj urina, kljub temu, da ste prejeli zdravilo proti slabosti, morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.*
- Lahko se pojavi glavobol.
- Pri uporabi zdravila Trabektedin Accord skupaj s PLD se lahko v ustih pojavi vnetje sluznice ali oteklost s pordelostjo, kar povzroči boleče razjede in ustne rane (stomatitis), pojavi se lahko vnetje prebavil.
- Pri bolnicah, ki prejemajo zdravilo Trabektedin Accord in PLD za raka na jajčnikih, se lahko pojavi sindrom roke in noge. Prisoten je lahko v obliki rdeče kože na dlaneh, prstih in podplatih, ki lahko kasneje otečejo in postanejo vijolični. Lezije se lahko bodisi posušijo ali odluščijo, ali pa nastanejo mehurji z razjedami.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- Morda boste izgubljali vodo iz telesa, telesno maso, imeli težave s prebavo in spremenjen občutek za okus.
- Morda boste izgubili lase (alopecija).
- Lahko se pojavi omotica, nizek krvni tlak in vročinske oblive ali kožni izpuščaji.
- Pri bolnicah, ki prejemajo zdravilo Trabektedin Accord in PLD za raka na jajčnikih, se lahko pojavi večja pigmentacija kože.
- Občutite lahko bolečino v sklepih.
- Pojavijo se lahko težave s spanjem.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Trabektedin Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Informacije o stabilnosti za uporabo rekonstituirane in razredčene raztopine so vključene v poglavje za zdravstveno osebje.

Ne uporabljajte tega zdravila, če po rekonstituciji ali redčenju zdravila opazite vidne delce.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Trabektedin Accord

- Učinkovina je trabektedin.
Trabektedin Accord 0,25 mg: Ena viala s praškom vsebuje 0,25 mg trabektedina.
Trabektedin Accord 1 mg: Ena viala s praškom vsebuje 1 mg trabektedina.
- Pomožne snovi so saharoza, kalijev dihidrogenfosfat, fosforna kislina (za prilagoditev pH) in kalijev hidroksid (za prilagoditev pH).

Izgled zdravila Trabektedin Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Trabektedin Accord je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. Prašek je bele do belkaste barve in je pakiran v steklene viala.

Ena škatla vsebuje 1 vialo s po 0,25 mg ali 1 mg trabektedina.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalci

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

ali

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA3000, Malta

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo – priprava, rokovanje in odstranjevanje

Upoštevati morate ustrezne postopke za pravilno ravnanje s citotoksičnimi zdravili in njihovo odstranjevanje. Vsa neporabljena zdravila ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

Naučiti vas morajo pravilnih tehnik rekonstituiranja in redčenja zdravila Trabektedin Accord ali njegove kombinacije s PLD. Med rekonstituiranjem in redčenjem vedno nosite zaščitna oblačila vključno z masko, očali in rokavicami. Ob nezgodnem stiku s kožo, očmi ali sluznicami je treba prizadeto mesto nemudoma splahniti z obilico vode. Nosečnice ne smejo delati s tem zdravilom.

Priprava intravenske infuzije

Zdravilo Trabektedin Accord je treba rekonstituirati in nadalje razredčiti pred infundiranjem (glejte tudi poglavje 3). *Uporabljajte ustrezne aseptične tehnike.*

Zdravila Trabektedin Accord ni dovoljeno dajati kot mešanice z drugimi zdravili v isti infuziji, razen z redčilom. Med zdravilom Trabektedin Accord in steklenicami iz stekla tipa I, polivinilkloridnimi (PVC), poliizoprenskimi vsebniki ter polietilenskimi (PE) vrečami in cevki ter titanijskimi vsadljivimi žilnimi dostopnimi sistemi niso opazili inkompatibilnosti.

Ko se zdravilo Trabektedin Accord uporablja v kombinaciji s PLD, je treba intravensko linijo dobro sprati s 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze po infundiranju PLD in pred apliciranjem zdravila Trabektedin Accord. Uporaba drugih redčil kot 50 mg/ml (5-odstotna) raztopina glukoze za

infundiranje lahko povzroči obarjanje PLD. (Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila PLD za posebna navodila za ravnanje z zdravilom).

Navodila za rekonstituiranje

Trabektedin Accord 0,25 mg: Injicirajte 5 ml sterilne vode za injekcije v vialo.

Trabektedin Accord 1 mg: Injicirajte 20 ml sterilne vode za injekcije v vialo.

Za injiciranje sterilne vode za injekcije v vialo se uporabi injekcijska brizga. Vialo stresajte, dokler raztapljanje ni končano. Rekonstituirana raztopina postane bistra, brezbarvna in nekoliko rumenkasta, praviloma brez vidnih delcev.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 0,05 mg/ml trabektedina. Treba jo je še nadalje redčiti in je samo za enkratno uporabo.

Navodila za redčenje

Rekonstituirano raztopino razredčite z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje ali glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopino za infundiranje. Potreben volumen izračunajte kot sledi:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{PT (m}^2\text{)} \times \text{individualni odmerek (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

PT = površina telesa

Iz viala potegnite ustrezno količino rekonstituirane raztopine. Če bo intravensko dajanje potekalo prek centralne venske linije, dodajte rekonstituirano raztopino v infuzijsko vrečo, ki vsebuje ≥ 50 ml redčila (natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za infundiranje ali glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za infundiranje), pri čemer je koncentracija trabektedina v raztopini za infundiranje $\leq 0,030$ mg/ml.

Če dostop preko centralne venske linije ni možen in je treba uporabiti periferno vensko linijo, je treba rekonstituirano raztopino dodati v vrečo za infundiranje, ki vsebuje ≥ 1000 ml redčila (natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za infundiranje ali glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za infundiranje).

Parenteralne raztopine je treba pred intravenskim dajanjem vizualno pregledati za delce. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba nemudoma aplicirati.

Stabilnost raztopine med uporabo

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost dokazana za 30 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C in od 2 °C do 8 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino nemudoma razredčiti in porabiti. Če se rekonstituirana raztopina ne razredči in porabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Razredčena raztopina

Po razredčitvi je kemična in fizikalna stabilnost dokazana za 30 ur pri temperaturi do 25 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj, razen če metoda odpiranja/rekonstrukcije/redčenja izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če se ne porabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje odgovoren uporabnik.