

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yondelis 0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Yondelis 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Yondelis 0,25 mg

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje trabectedinum 0,25 mg.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje trabectedinum 0,05 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 2 mg draslíku a 0,1 g sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Yondelis 1 mg

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje trabectedinum 1 mg

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje trabectedinum 0,05 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 8 mg draslíku a 0,4 g sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Yondelis je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání poté, co léčba antracykliny a ifosfamidem selhala, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná. Údaje o účinnosti jsou založeny převážně na léčbě pacientů s liposarkomem a leiomyosarkomem.

Yondelis v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím ovariálním karcinomem citlivým na platinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Yondelis musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapie. Jeho podávání by mělo být omezeno na kvalifikované onkology nebo jiné lékaře specializované na podávání cytotoxických přípravků.

Dávkování

Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m² plochy povrchu těla, podává se jako intravenózní infuze po dobu 24 hodin s třítydenním intervalem mezi cykly.

Yondelis se pro léčbu ovariálního karcinomu podává každé tři týdny jako 3hodinová infuze v dávce 1,1 mg/m² bezprostředně po PLD v dávce 30 mg/m². Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následné infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny (jako jednohodinové infuze) (viz také souhrn údajů o přípravku PLD [SmPC], kde jsou specifické pokyny ohledně podávání).

Všem pacientům musí být 30 minut před podáním PLD (v případě kombinované léčby) nebo přípravku Yondelis (podávaného v monoterapii) podány kortikosteroidy, např. 20 mg dexamethasonu intravenózně, nejen jako antiemetická profylaxe, ale zdá se, že jeho podání má i hepatoprotektivní účinky. Další antiemetika lze podávat podle potřeby.

Pro povolení léčby přípravkem Yondelis se vyžadují následující kritéria:

- Absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Počet trombocytů destiček $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Bilirubin $\leq$ horní mez normálu (ULN)
- Alkalická fosfatáza $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (jestliže by zvýšení mohlo mít kostní původ, zvažte jaterní izoenzymy 5-nukleotidázu nebo gama-glutamyltransferáza, GGT)
- Albumin $\geq 25 \text{ g/l}$
- Alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Clearance kreatininu $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapie), sérový kreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$) nebo clearance kreatininu $\geq 60 \text{ ml/min}$ (kombinovaná terapie)
- Kreatinfosfokináza (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$

Stejná, shora uvedená, kritéria musí být splněna před opakovanou léčbou. Jinak se musí léčba odložit až o 3 týdny, dokud kritéria nebudou splněna.

Během prvních dvou cyklů léčby mají být každý týden prováděna monitorování hematologických parametrů bilirubinu, alkalické fosfatázy, aminotransferáz a CPK, a stejná monitorování mají být provedena alespoň jednou mezi léčbami v následujících cyklech.

Stejná dávka se má podávat ve všech cyklech, pokud nebudou pozorovány žádné toxicity stupně 3-4 a pacienti splní kritéria pro opakovanou léčbu.

Úpravy dávky během léčby

Před opakovanou léčbou musí pacient splnit výchozí kritéria uvedená výše. Jestliže dojde k jakémukoliv z následujících příhod kdykoliv mezi cykly, dávka se musí v následujících cyklech snížit o jednu úroveň podle tabulky 1 níže:

- Neutropenie $< 500/\text{mm}^3$ trvající po více než 5 dnů nebo spojená s horečkou či infekcí
- Trombocytopenie $< 25.000/\text{mm}^3$
- Zvýšený bilirubin $> \text{ULN}$ a/nebo alkalická fosfatáza $> 2,5 \times \text{ULN}$
- Zvýšení aminotransferáz (AST nebo ALT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ (monoterapie) nebo $> 5 \times \text{ULN}$ (kombinovaná terapie), které se neupraví do 21 dnů
- Jakékoliv nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 (například nauzea, zvracení, únava)

Jakmile byla dávka kvůli toxicitě snížena, eskalace dávky se v následných cyklech nedoporučuje. Jestliže se kterákoliv z těchto toxicit objeví znovu v následných cyklech u pacientů vykazujících

klinický prospěch, dávku lze dále snížit (viz níže). Z důvodu hematologické toxicity lze podávat faktory stimulující kolonie podle místní standardní praxe.

Tabulka 1: Tabulka pro úpravu dávky přípravku Yondelis (jako monoterapie pro sarkom měkkých tkání (STS) nebo v kombinaci pro léčbu ovariálního karcinomu) a PLD

	Sarkom měkkých tkání	Ovariální karcinom	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Úvodní dávka	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
První snížení	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Druhé snížení	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Podrobnější údaje o úpravách dávek PLD najdete v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) PLD.

V případě, že je nezbytné další snížení dávky, je nutné zvážit přerušení léčby.

Délka léčby

V klinických hodnoceních neexistovala žádné předem daná omezení pro počet podaných cyklů. Léčba pokračovala, pokud byla pozorována klinická prospěšnost. Yondelis byl podáván 6 nebo více cyklů u 29,5 % pacientů jako monoterapie a u 52 % pacientů v rámci kombinované léčby v příslušných dávkách. Režim monoterapie byl podáván až 38 cyklů a režim kombinované léčby až 21 cyklů. U pacientů léčených více cykly nebyly pozorovány žádné kumulativní toxicity.

Pediatrická populace

Yondelis nepodávávejte dětem do 18 let se sarkomy pediatrického typu z důvodu možné nedostatečné účinnosti (výsledky studie těchto sarkomů viz bod 5.1).

Starší pacienti

U starších osob nebyly provedeny žádné specifické studie. Celkem 20 % z 1164 pacientů v analýze integrované bezpečnosti klinických hodnocení s monoterapií bylo starších 65 let. Z 333 pacientek s ovariálním karcinomem, kterým byl podáván trabectedin v kombinaci s PLD, bylo 24 % ve věku 65 let nebo starších a 6 % bylo starších 75 let. V bezpečnostním profilu této populace pacientů nebyly pozorovány žádné relevantní rozdíly. Zdá se, že plazmatická clearance trabectedinu a jeho distribuční objem nejsou ovlivněny věkem. Proto se úpravy dávky založené výlučně na věkových kritériích rutinně nedoporučují.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být nezbytné postupovat se zvláštní opatrností a dávku upravovat, protože je zvýšená systémová expozice trabectedinu a mohlo by vzrůst i riziko hepatotoxicity. Pacienti s počátečním zvýšeným bilirubinem v séru nesmí být přípravkem Yondelis léčeni. Během léčby přípravkem Yondelis je nutno monitorovat testy jaterních funkcí, protože možná bude nutná úprava dávky (viz tabulka 1 a bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Studie u pacientů s renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min pro monoterapii a < 60 ml/min pro kombinovaný režim) nebyly prováděny, a proto se u této populace pacientů Yondelis nesmí používat (viz bod 4.4). S ohledem na farmakokinetickou charakteristiku trabectedinu (viz bod 5.2) nejsou u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin žádné důvody k úpravě dávky.

Způsob podání

Důrazně se doporučuje intravenózní podávání centrálním žilním katétrem (viz body 4.4 a 6.6).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na trabektedin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Souběžná závažná nebo nekontrolovaná infekce
- Kojení (viz bod 4.6)
- Kombinace s vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Pro zahájení léčby přípravkem Yondelis musí pacienti splňovat specifická kritéria pro parametry jaterních funkcí. Protože se systémová expozice trabektedinu v důsledku poruchy funkce jater zvyšuje v průměru na dvojnásobek (viz bod 5.2), čímž by se mohlo zvýšit riziko hepatotoxicity, pacienti s klinicky významnými onemocněními jater, například aktivní chronickou hepatitidou, musí být pečlivě sledováni a dávka se musí v případě potřeby upravit. Pacienti se zvýšenou sérovou hladinou bilirubinu nesmí být trabektedinem léčeni (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Před léčbou a během ní se musí sledovat clearance kreatininu. Monoterapie přípravkem Yondelis se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min a přípravek Yondelis v rámci kombinované léčby se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 60 ml/min (viz bod 4.2).

Neutropenie a trombocytopenie

Velmi často byla hlášena v souvislosti s léčbou přípravkem Yondelis neutropenie a trombocytopenie 3. nebo 4. stupně. Před léčbou, poté týdně během prvních dvou cyklů a pak jednou mezi cykly (viz bod 4.2) musí být stanoven úplný krevní obraz včetně diferenciálního obrazu a počtu trombocytů. Pacienti, u nichž se objeví horečka, mají neprodleně vyhledat lékařskou pomoc. V tomto případě je zapotřebí okamžitě zahájit podpůrnou terapii.

Yondelis nemá být podáván pacientům s výchozím počtem neutrofilů nižším než 1500 buněk/mm³ a počtem trombocytů nižším než 100.000 buněk/mm³. Jestliže těžká neutropenie ($ANC \leq 500$ buněk/mm³) přetrvává po déle než 5 dnů, případně je spojena s výskytem horečky či infekce, doporučuje se snížit dávku (viz bod 4.2).

Nauzea a zvracení

Všem pacientům musí být podávána antiemetická profylaxe s kortikosteroidy, např. dexamethasonem (viz bod 4.2).

Rhabdomyolýza a těžká zvýšení CPK ($> 5 \times$ ULN)

Trabektedin se nesmí podávat pacientům s CPK $> 2,5 \times$ ULN (viz bod 4.2). Rhabdomyolýza byla hlášena méně často, obvykle ve spojení s myelotoxicitou, těžkými abnormalitami testu jaterních funkcí a/nebo selháním ledvin nebo multiorgánovým selháním. Proto se CPK má pečlivě sledovat pokaždé, kdy je možné, že se u pacienta objevila jakákoliv z těchto toxicit nebo svalová slabost případně bolest svalů. Jestliže se objeví rhabdomyolýza, je nutno dle potřeby okamžitě zahájit příslušná podpůrná opatření jako parenterální hydrataci, alkalizaci moče a dialýzu. Léčbu přípravkem Yondelis je zapotřebí přerušit, dokud se pacient plně nezotaví.

Jestliže se podávají souběžně s trabektedinem léčivé přípravky spojené s rhabdomyolýzou (např. statiny), je nutné postupovat opatrně, protože se tím může riziko rhabdomyolýzy zvýšit.

Abnormality testů jaterních funkcí

U většiny pacientů bylo hlášeno reverzibilní akutní zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT). Yondelis se nesmí používat u pacientů se zvýšenou hladinou bilirubinu. U pacientů se zvýšením AST, ALT a alkalické fosfatázy mezi cykly může být nezbytné dávku upravit (viz bod. 4.2).

Reakce v místě vpichu

Důrazně se doporučuje používat centrální žilní přístup (viz bod 4.2). Když se trabektedin podává periferním žilním katétre, může u pacientů dojít k rozvoji potenciálně těžké reakci v místě vpichu.

Extravazace trabektedinu může způsobit nekrózu tkáně vyžadující její odstranění. Proti extravazaci trabektedinu neexistuje žádné specifické antidotum. Extravazace se má léčit podle místní standardní praxe.

Alergické reakce

Při poregistračním sledování byly při podávání trabektedinu (samostatně nebo v kombinaci s PLD [viz body 4.3 a 4.8]) hlášeny hypersenzitivní reakce, velmi vzácně s fatálními následky.

Porucha srdeční funkce

Je vhodné pacienty sledovat, zda se neobjeví nežádoucí příhody související se srdeční funkcí nebo porucha funkce myokardu.

Před zahájením podávání trabektedinu a poté v intervalech 2 až 3 měsíců až do ukončení léčby trabektedinem se má provést důkladné vyšetření srdce včetně stanovení ejekční frakce levé komory (LVEF) na echokardiogramu nebo pomocí radionuklidové ventrikulografie (MUGA).

Pacienti s LVEF pod spodním limitem normálu ($LVEF < LLN$), dříve podávanou kumulativní dávkou antracyklinu $> 300 \text{ mg/m}^2$, ve věku > 65 let nebo s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (zejména užívají-li léky na srdce) mohou mít zvýšené riziko poruchy srdeční funkce při léčbě trabektedinem v monoterapii nebo v kombinaci s doxorubicinem.

U pacientů s nežádoucími srdečními příhodami stupně 3 nebo 4 indikujícími kardiomyopatii nebo u pacientů, kterým LVEF klesne pod LLN (měřené buď jako absolutní pokles $LVEF \geq 15 \%$, nebo $< LLN$ s absolutním poklesem $\geq 5 \%$), se má podávání trabektedinu ukončit.

Syndrom kapilárního úniku

Při podávání trabektedinu byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku (capillary leak syndrome, CLS), včetně případů s fatálními následky. Pokud se objeví symptomy možného CLS, například nevysvětlitelné otoky doprovázené hypotenzí nebo bez ní, ošetřující lékař má zkontrolovat hladinu sérového albuminu. Rychlý pokles této hladiny může signalizovat CLS. Je-li po vyloučení jiných příčin potvrzen CLS, ošetřující lékař by měl trabektedin vysadit a iniciovat CLS léčbu podle pokynů zdravotnického zařízení (viz body 4.2 a 4.8).

Další

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Yondelis se silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (viz bod 4.5). Pokud to nebude možné, je nutné pečlivé sledování toxicity a má se zvážit snížení dávky trabektedinu.

Jestliže se podávají souběžně s trabektedinem léčivé přípravky spojené s hepatotoxicitou, je nutné postupovat opatrně, protože se tím může riziko hepatotoxicity zvýšit.

Současné používání trabektedinu s fenytoinem může snížit absorpci fenytoinu s následnou exacerbací konvulzí. Kombinace trabektedinu s fenytoinem nebo živými oslabenými vakcínami se nedoporučuje a je specificky kontraindikována u vakcíny proti žluté zimnici (viz bod 4.3).

Je nutné se vyhnout souběžnému užívání trabektinu s alkoholem (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců poté používat vysoce účinnou antikoncepci a neprodleně oznámit ošetřujícímu lékaři, pokud dojde k otěhotnění (viz bod 5.3).

Muži ve fertilním věku musí během léčby a ještě 5 měsíců poté používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Podrobnější informace týkající se upozornění pro použití a preventivních opatření najdete v souhrnu údajů o přípravku PLD.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Působení jiných látek na trabektedin

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Trabektedin je metabolizován převážně cytochromem CYP3A4, jeho koncentrace v plazmě se proto patrně zvýší při podávání silných inhibitorů tohoto izoenzymu. Podávání trabektedinu spolu se silnými induktory CYP3A4 může naopak zvýšit metabolickou clearance trabektedinu. Tyto tendence byly potvrzeny ve dvou studiích lékových interakcí *in vivo* (fáze 1), kdy se expozice trabektedinu zvýšila při společném podávání s ketokonazolem a snížila při podávání rifampicinu.

Jakmile byl s trabektedinem podáván ketokonazol, plazmatická expozice trabektedinu stoupla ($C_{\max}$ přibližně o 21 %, AUC o 66 %), nebyla však zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika. Podávání trabektedinu v kombinaci s inhibitory CYP3A4 (např. perorální forma ketokonazolu, flukonazol, ritonavir, klarithromycin a aprepitant) se tedy nedoporučuje, a v případě potřeby užívání uvedené kombinace léků je nutno zajistit pečlivé sledování případných známek toxicity. Pokud se toxicita objeví, upravit přiměřeně dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Jakmile byl s trabektedinem podáván rifampicin, došlo ke snížení plazmatické expozice trabektedinu ($C_{\max}$ přibližně o 22 %, AUC o 31 %). Podávání trabektedinu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, třezalka tečkovaná – viz bod 4.4) se proto nedoporučuje.

Během léčby trabektedinem nesmí dojít k požívání alkoholu z důvodu hepatotoxicity tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4).

Preklinické údaje prokázaly, že trabektedin je substrátem pro P-gp. Souběžné podávání inhibitorů P-gp, např. cyklosporinu a verapamilu, může změnit distribuci a/nebo eliminaci trabektedinu. Významnost této interakce, např. toxicita pro centrální nervový systém (CNS), nebyla stanovena. V takových situacích je zapotřebí postupovat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Není k dispozici dostatek klinických údajů o podávání v těhotenství. Na základě známého mechanismu působení trabektedinu lze však usuzovat, že může způsobovat závažné vrozené vady, je-li během těhotenství podáván. Při podání trabektedinu březím potkanům prošel přípravek placentou. Trabektedin se v těhotenství nemá podávat. Pokud v době léčby dojde k otěhotnění, pacientka musí být informována o potenciálním riziku pro plod (viz bod 5.3) a pečlivě sledována. Jestliže se trabektedin použije na konci těhotenství, je zapotřebí pečlivě sledovat potenciální nežádoucí účinky u novorozenců.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců poté používat vysoce účinnou antikoncepci a neprodleně oznámit ošetřujícímu lékaři, pokud dojde k otěhotnění (viz bod 5.3).

Dojde-li k během léčby k otěhotnění, je nutné zvážit možnost genetického poradenství.

Kojení

Není známo, zda se trabektedin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování trabektedinu do mateřského mléka nebylo u zvířat studováno. Kojení je během léčby a 3 měsíce poté kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Muži ve fertilním věku musí během léčby a ještě 5 měsíců po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Trabektedin může mít genotoxické účinky. Před léčbou je zapotřebí se poradit o možnosti odběru a uchovávání vajíček nebo spermatu, protože léčba přípravkem Yondelis může vést k ireverzibilní neplodnosti.

Genetické poradenství se rovněž doporučuje u pacientů, kteří chtějí mít po léčbě děti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. U pacientů užívajících trabektedin však byla hlášena únava a/nebo astenie. Pacienti, u nichž se projeví kterýkoli z těchto nežádoucích účinků během léčby, nesmí řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Lze očekávat, že u většiny pacientů léčených přípravkem Yondelis se objeví nežádoucí účinky nějakého stupně (91 % při monoterapii a 99,4 % při kombinované terapii) a méně než třetina bude trpět závažnými nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně (10 % při monoterapii a 25 % při kombinované terapii). Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly neutropenie, nauzea, zvracení, zvýšení AST/ALT, anémie, únava, trombocytopenie, anorexie a průjem.

Fatální nežádoucí účinky se vyskytly u 1,9 % pacientů v režimu monoterapie a 0,6 % pacientů v režimu kombinované léčby. Často byly výsledkem kombinace příhod, jako pancytopenie, febrilní neutropenie, z nichž některé případy doprovázela sepsa, poškození jater, selhání ledvin nebo multiorgánové selhání a rhabdomyolýza.

Tabulkový souhrnu nežádoucích účinků

Následující bezpečnostní profil Yondelisu je založen na nežádoucích účincích hlášených v klinických studiích, poregistračních studiích bezpečnosti a pocházejících ze spontánních hlášeníh.

Tabulka dále uvádí nežádoucí účinky hlášené u pacientů se sarkomem měkkých tkání a ovariálním karcinomem léčených režimem doporučeným pro Yondelis v každé indikaci. Ke stanovení frekvencí výskytu byly použity jak nežádoucí účinky, tak laboratorní hodnoty.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou klasifikovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1.000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10.000$ až $< 1/1.000$).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Neutropenická infekce	Sepse	Septický šok	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Trombocytopenie Anémie Leukopenie	Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Dehydratace Hypokalemie		
Psychiatrické poruchy		Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě Dysgeusie Periferní senzorická neuropatie Synkopa*		
Srdeční poruchy		Palpitace* Dysfunkce levé komory*		
Cévní poruchy		Hypotenze Návaly horka/zrudnutí	Syndrom kapilárního úniku	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Kašel	Plicní embolie*	Edém plic	
Gastrointestinální poruchy	Bolest v krajině břišní Nauzea Zvracení Zácpa Průjem Stomatidida	Dyspepsie		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy Zvýšený sérový bilirubin	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy		Selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie*	Vyrážka Alopecie Hyperpigmentace kůže*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi	Artralgie Myalgie	Rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest		Akutní poškození ledvin		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava Pyrexie Edém Slizniční zánět*	Reakce v místě injekce	Extravazace Nekróza měkké tkáně	
Vyšetření	Zvýšená hladina kreatininu v krvi Pokles albuminu v krvi	Snížená tělesná hmotnost		

* Nežádoucí účinky přípravku objevující se pouze u pacientek s ovariálním karcinomem, včetně dat z randomizované studie fáze 3 ET743-OVA-301 s 672 pacientkami, které dostávaly buď trabectedin (1,1 mg/m²) a PLD (30 mg/m²) každé 3 týdny nebo PLD (50 mg/m²) každé 4 týdny, a ze studie ET743-OVC-3006, která zahrnovala 576 pacientek, které dostávaly buď PLD (30 mg/m²) a následně trabectedin (1,1 mg/m²) každé 3 týdny nebo samostatně PLD (50 mg/m²) každé 4 týdny.

V ramenu ET743-OVA-301 Yondelis + PLD byla u pacientek, které nebyly bílé pleti (hlavně Asiatické), vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 (96 % *versus* 87 %) a závažných nežádoucích účinků (44 % *versus* 23 % u všech stupňů), než u bělošek. Rozdíly byly hlavně pozorovány v souvislosti s neutropenií (93 % *versus* 66 %) anémií (37 % *versus* 14 %) a trombocytopenií (41 % *versus* 19 %). Ovšem incidence klinických komplikací souvisejících s hematologickou toxicitou, například těžkými infekcemi nebo krvácením, nebo komplikacemi vedoucími k úmrtí či ukončení léčby, byl podobný u obou dílčích populací.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastější nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému

Neutropenie:

Neutropenie je nejčastější hematologická toxicita. Měla předpověditelný průběh s rychlým nástupem a byla reverzibilní, přičemž byla vzácně spojena s horečkou nebo infekcí. Počet neutrofilů dosahoval minimálních hodnot za 15 dní (medián) a poté se upravily do jednoho týdne. Analýza po cyklech prováděná u pacientů léčených monoterapeutickým režimem ukázala výskyt neutropenie 3. stupně přibližně v 19 % cyklů a 4. stupně v přibližně 8 % cyklů. V této populaci se febrilní neutropenie vyskytla u 2 % pacientů a u < 1 % cyklů.

Trombocytopenie:

Příhody krvácení spojené s trombocytopenií se objevily u < 1 % pacientů léčených monoterapeutickým režimem. Analýza po cyklech prováděná u těchto pacientů ukázala výskyt neutropenie 3. stupně přibližně ve 3 % cyklů a 4. stupně v < 1 % cyklů.

Anémie:

Anémie se vyskytla u 93 % pacientů léčených monoterapií a u 94 % pacientů léčených režimem s kombinací. Procento pacientů, kteří měli anémii při vstupu do studie, bylo 46 % u monoterapeutického režimu a 35 % u režimu s kombinací přípravků. Analýza po cyklech prováděná u pacientů léčených v monoterapeutickém režimu ukázala výskyt anémie 3. stupně přibližně ve 3 % cyklů a 4. stupně přibližně v 3 % a 1 % cyklů.

Poruchy jater a žlučových cest

Zvýšení AST/ALT:

Medián do dosažení vrcholových hodnot byl 5 dnů jak pro AST, tak pro ALT. Většina hodnot poklesla na 1. stupeň nebo se upravila do dne 14 či 15 (viz bod 4.4). Analýza po cyklech prováděná u pacientů léčených monoterapeutickým režimem ukázala zvýšení AST 3. stupně ve 12 % cyklů a ALT ve 20 % cyklů. Zvýšení AST 4. stupně se vyskytlo v 1 % cyklů a zvýšení ALT 4. stupně ve 2 % cyklů. Zvýšená hladina transaminázy se ve většině případů zlepšila na 1. stupeň nebo na úroveň před opakovanou léčbou do 15 dnů. V méně než 2 % cyklů došlo k její úpravě za více než 25 dnů. Zvýšení ALT a AST neměla kumulativní charakter, ale v čase vykazovala tendenci k méně závažným zvýšením.

Hyperbilirubinemie:

Bilirubin dosahuje maximální hodnoty přibližně týden po nástupu a jeho hladina se upravuje přibližně za dva týdny po nástupu.

Vyšetření jaterních funkcí, které předpovídaly těžkou toxicitu (tj. odpovídaly prognostickému indikátoru poruchy jater vyvolané léky- tzv. Hy's law) a klinické projevy těžké poruchy funkce jater byly méně časté, s nižší než 1% incidencí jednotlivých známek a symptomů, jako je žloutenka, hepatomegalie nebo bolest jater. K úmrtí při poruše funkce jater došlo u méně než 1 % pacientů v obou režimech.

Jiné nežádoucí účinky

Selhání jater: U pacientů se závažným základním onemocněním léčených trabektedinem byly v klinických studiích i po uvedení na trh hlášeny vzácné případy jaterního selhání (včetně případů s fatálními následky). Jako rizikové faktory, které mohly přispět ke zvýšení toxicity přípravku, byly v těchto případech zjištěny: dávkování v rozporu s doporučenými postupy, možná interakce s cytochromem CYP3A4 způsobená větším počtem kompetičních substrátů nebo inhibitorů CYP3A4, popř. nezajištění dexamethasonové profylaxe.

Syndrom kapilárního úniku: Při podávání trabektedinu byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku, včetně případů s fatálními následky (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Údaje o účincích předávkování trabektedinem jsou omezené. Hlavní očekávané toxicity jsou gastrointestinální, suprese kostní dřeně a jaterní toxicita. Specifické antidotum trabektedinu není v současnosti k dispozici. V případě předávkování je zapotřebí pacienty pečlivě sledovat a podle potřeby zahájit symptomatickou podpornou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, ATC kód: L01CX01

Mechanismus účinku

Trabektedin se váže na malý zářez (minor groove) kyseliny deoxyribonukleové (DNA), čímž ohýbá helix DNA k velkému zářezu (major groove). Tato vazba na DNA spouští kaskádu dějů, které mají vliv/účinek na několik transkripčních faktorů, vazebních proteinů DNA a cesty opravy DNA, což vede k rozrušení buněčného cyklu.

Farmakodynamické účinky

Ukázalo se, že trabektedin má *in vitro* a *in vivo* antiproliferační účinek proti řadě buněčných linií humánních tumorů a experimentálních tumorů, včetně maligních novotvarů, jako jsou sarkom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, zhoubné nádory vaječníků a melanom.

Výzkum vlivu na elektrokardiografické vyšetření (EKG)

Ve studii QT/QTc, kontrolované placebem, nezpůsobil trabektedin prodloužení intervalu QTc u pacientů s maligními solidními novotvary v pokročilém stadiu.

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost trabektedinu u sarkomu měkkých tkání je založena na randomizovaném klinickém hodnocení u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím liposarkomem či leiomyosarkomem, jejichž onemocnění progredovalo či relabovalo po léčbě přinejmenším antracykliny a ifosfamidem. V tomto klinickém hodnocení byl trabektedin podáván buď v koncentraci 1,5 mg/m² jako 24hodinová intravenózní infuze každé 3 týdny nebo v koncentraci 0,58 mg/m² jako 3hodinová intravenózní infuze po 3 týdny 4týdenního cyklu. Analýza protokolem stanovené konečné doby do progresu (TTP) ukázala 26,6% snížení relativního rizika progresu pro pacienty léčené ve skupině 24hodinové infuze každé 3 týdny [relativní riziko (HR) = 0,734, interval spolehlivosti (CI): 0,554 - 0,974]. Medián TTP byl 3,7 měsíců (CI: 2,1 - 5,4 m) ve skupině 24hodinové infuze každé 3 týdny a 2,3 měsíců (CI: 2,0 - 3,5 m) ve skupině 3hodinové infuze týdně (p=0,0302). V celkovém přežití (OS) nebyly zjištěny žádné významné rozdíly. Medián OS u režimu 24hodinové infuze každé 3 týdny byl 13,9 měsíců (CI: 12,5 - 18,6) a 60,2 % pacientů bylo naživu po 1. roce (CI: 52,0 - 68,5 %).

Další údaje účinnosti jsou dostupné z 3 klinických hodnocení fáze II s jedním ramenem s podobnými populacemi, které byly léčeny ve stejném režimu. Tyto studie celkem hodnotily 100 pacientů s liposarkomem a leiomyosarkomem a 83 pacientů s jinými druhy sarkomu.

Výsledky rozšířeného programu přístupu k léčbě pro pacienty se sarkomy měkkých tkání (STS) (studie ET743-SAR- 3002) ukazují, že u 903 subjektů hodnocených pro OS činil medián doby přežití 11,9 měsíců (95% CI: 11,2; 13,8). Medián přežití podle histologického typu nádoru byl 16,2 měsíců [95% CI: 14,1; 19,5] u subjektů s leiomyosarkomy a liposarkomy a 8,4 měsíců [95% CI: 7,1; 10,7] u subjektů s jinými typy sarkomů. Medián přežití subjektů s liposarkomem činil 18,1 měsíců [95% CI: 15,0; 26,4] a 16,2 měsíců u subjektů s leiomyosarkomem [95% CI: 11,7; 24,3].

Další údaje o účinnosti přípravku přinesla randomizovaná studie fáze III s aktivní kontrolou porovnávající trabektedin s dakarbazinem (studie ET743-SAR-3007) v léčbě neresekovatelného nebo metastazujícího lipo- nebo leiomyosarkomu u pacientů dříve léčených alespoň režimem s antracyklinem a ifosfamidem, případně režimem obsahujícím antracyklin a jedním dalším cytotoickým chemoterapeutickým režimem. Pacienti v trabektedinovém ramenu museli před každou

infuzí trabektedinu dostat intravenózní injekci 20 mg dexamethasonu. Celkem 384 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené trabektedinem [1,5 mg/m² jednou za 3 týdny (24 h)] a 193 pacientů do skupiny léčené dakarbazinem (1 g/m² jednou za 3 týdny). Medián věku pacientů byl 56 let (rozmezí 17 až 81), 30 % byli muži, 77 % běloši, 12 % Afroameričané a 4 % Asiaté. Medián absolvovaných cyklů činil u pacientů v trabektedinovém ramenu 4 cykly a u pacientů v dakarbazinovém ramenu 2 cykly. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo OS; bylo pozorováno 381 úmrtí (66 % všech randomizovaných pacientů): 258 (67,2 %) úmrtí v trabektedinové skupině a 123 (63,7 %) úmrtí v dakarbazinové skupině (HR 0,927 [95% CI: 0,748, 1,150; p = 0,4920]). Závěrečná analýza nevykázala žádný významný rozdíl; medián přežití v následném sledování po dobu 21,2 měsíců činil 13,7 měsíců (95% CI: 12,2, 16,0) v trabektedinovém ramenu a 13,1 měsíců [95% CI: 9,1, 16,2] v dakarbazinovém ramenu. Hlavní sekundární cílové parametry jsou popsány v následující tabulce:

Výsledky účinnosti ze studie ET743-SAR-3007

Cílové parametry/populace studie	Trabektedin	Dakarbazin	Relativní riziko / poměr šancí	Hodnota <i>p</i>
Primární cílový parametr	n = 384	n = 193		
Celkové přežití, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748; 1,150)	0,4920
Sekundární cílové parametry	n = 345	n = 173		
Přežití bez progresse (PFS) (měsíce; 95% CI)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	< 0,0001
Celkové procento odpovědí na léčbu (ORR) n (%); Poměr šancí (95% CI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
Trvání odpovědi (DOR) (měsíce; 95% CI)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
Míra klinického přínosu (CBR), n (%); Poměr šancí (95% CI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45; 3,7)	< 0,0002

Další údaje o účinnosti jsou dostupné z randomizované otevřené a multicentrické studie fáze II [JapicCTI-121850] provedené u japonských pacientů se sarkomem souvisejícím s translokací (TRS). Nejčastěji šlo o myxoidní kulatobuněčný liposarkom (n = 24), synoviální sarkom (n = 18), mezenchymální chondrosarkom (n = 6) a extraskeletální Ewingův sarkom/PNET, alveolární sarkom měkkých tkání, alveolární rabdomyosarkom a „clear cell“ sarkom (každý typ n = 5). Studie hodnotila účinnost a bezpečnost trabektedinu v porovnání s nejlepší podpůrnou péčí (best standard care, BSC) jako léčbu druhé nebo další linie u pacientů s pokročilým TRS, kde standardní chemoterapie selhala nebo nebyla tolerována. Pacienti dostávali trabektedin v dávce 1,2 mg/m² doporučené pro japonské pacienty (1,2 mg/m² jednou za 3 týdny, vždy po 24 h). Do studie bylo zařazeno celkem 76 japonských pacientů, z nichž 73 bylo zahrnuto do souboru k závěrečné analýze. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresse (PFS), kde se prokázalo statisticky významné zlepšení při léčbě trabektedinem oproti BSC [HR = 0,07; CI 95% 0,03–0,16; p < 0,0001]; medián PFS při léčbě trabektedinem činil 5,6 měsíce [95% CI: 4,1–7,5], ve skupině s BSC pak 0,9 měsíce [95% CI: 0,7–1,0]. Sekundárním cílovým parametrem byl výskyt objektivní odpovědi, analyzovaný pomocí kritérií RECIST a Choi. Při použití kritérií RECIST byl výskyt objektivní odpovědi (ORR) u pacientů léčených trabektedinem 3 (8,1 %; 95% CI: 1,7–21,9), u pacientů léčených nejlepší podpůrnou péčí pak 0 (0 %, 95% CI: 0,0–9,7 %), zatímco CBR činila 24 (64,9 %, 95% CI: 47,5–79,9 %) u trabektedinu a 0 (0 %, 95% CI: 0,0–9,7) u BSC. Při použití kritérií Choi byla ORR u pacientů léčených trabektedinem 4 (10,8 %; 95% CI: 3,0–25,4), u pacientů léčených nejlepší podpůrnou péčí pak 0 (0 %, 95% CI: 0,0–9,7 %), zatímco CBR činila 7 (18,9 %, 95% CI: 8,0–35,2 %) u trabektedinu a 0 (0 %, 95% CI: 0,0–9,7) u BSC.

Účinnost kombinace Yondelis/PLD u relabujícího ovariálního karcinomu je založena na výsledcích studie ET743-OVA-301, randomizované studie fáze III s 672 pacientkami, které užívaly buď trabectedin (1,1 mg/m²) a PLD (30 mg/m²) každé 3 týdny nebo PLD (50 mg/m²) každé 4 týdny. Primární analýza přežití bez progresu (PFS) byla provedena u 645 patientek s měřitelným onemocněním a vyhodnocena nezávislým radiologickým posouzením. Léčba v rameni s kombinovanou léčbou vedla k 21% snížení rizika progresu onemocnění v porovnání s PLD samotnou (HR=0,79, interval spolehlivosti (CI): 0,65-0,96, p=0,0190). Sekundární analýzy potvrdily, že PFS dosahovalo lepších výsledků a procento odpovědí na léčbu bylo vyšší v rameni s kombinovanou léčbou. Výsledky hlavních analýz účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

Analýzy účinnosti z ET743-OVA-301

	Yondelis+PLD	PLD	Relativní riziko	Hodnota p
Přežití bez progresu				
Nezávislý radiologický přezkum <i>měřitelné onemocnění *</i>	n=328	n=317		
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Procento PFS za 12 měsíců (95% CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Nezávislý onkologický přezkum, <i>Všichni randomizovaní</i>	n=336	n=335		
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Celkové přežití (OS) (finální analýza - n=522 příhod)				
<i>Všichni randomizovaní</i>	n=337	n=335		
Medián OS (95% CI) (měsíce)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Celkové přežití (OS) u populace citlivé na platinu (finální analýza n=316 příhod)				
	n=218	n=212		
Medián OS (95% CI) (měsíce)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Celkové procento odpovědí na léčbu (Overall Response Rate - ORR)				
Nezávislý radiologický přezkum, <i>Všichni randomizovaní</i>	n=337	n=335		
ORR (95% CI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Primární analýza účinnosti

^a Log-rank (Mantel-Coxův test)

^b Fisherův test (F-test)

Na základě nezávislého onkologického přezkumu bylo přežití bez progresu (PFS) u patientek, u nichž bylo období, ve kterém jim nebyla podávána platina (platinum-free interval - PFI) < 6 měsíců (35 % v rameni s přípravkem Yondelis + PLD a 37 % v rameni s PLD) podobné v obou ramenech, kdy obě ramena vykazovala medián PFS 3,7 měsíců (HR=0,89, interval spolehlivosti (CI): 0,67-1,20). U patientek s PFI ≥ 6 měsíců (65 % v rameni s přípravkem Yondelis + PLD a 63 % v rameni s PLD) byl medián PFS 9,7 měsíců v rameni s přípravkem Yondelis + PLD v porovnání se 7,2 měsíci v rameni s monoterapií PLD (HR=0,66, interval spolehlivosti (CI): 0,52-0,85).

Ve finální analýze byl účinek kombinace Yondelis+PLD na celkové přežití v porovnání se samotným PLD výraznější u patientek s PFI ≥ 6 měsíců (populace citlivá na platinu: 27,0 *versus* 24,1 měsíců, HR=0,83, interval spolehlivosti (CI): 0,67-1,04) než u patientek s PFI < 6 měsíců (populace rezistentní na platinu: 14,2 *versus* 12,4 měsíců, HR=0,92, interval spolehlivosti (CI): 0,70-1,21).

Přínos kombinace Yondelis a PLD pro OS nebyl způsoben vlivem následné léčby, která byla u obou léčebných skupin vyrovnaná.

V multivariačních analýzách, které braly v úvahu též PFI, byl účinek léčby na celkové přežití statisticky významný, přičemž lepších výsledků bylo dosahováno při podávání kombinované léčby Yondelis + PLD (všichni randomizovaní: $p=0,0285$; populace citlivá na platinu $p=0,0319$) oproti samotnému PLD.

Při posuzování všeobecných měřítek kvality života nebyly mezi léčebnými rameny zjištěny žádné statisticky významné rozdíly.

Použití kombinace Yondelis+PLD u relabujícího ovariálního karcinomu bylo hodnoceno také ve studii ET743-OVC-3006, studii fáze III, ve které byly ženy s ovariálním karcinomem po selhání sekundárního režimu s platinou randomizovány do ramene s přípravkem Yondelis ($1,1 \text{ mg/m}^2$) a PLD (30 mg/m^2) každé 3 týdny nebo PLD (50 mg/m^2) každé 4 týdny. Účastnice studie musely být po skončení prvního režimu s platinou citlivé na platinu ($\text{PFI} \geq 6$ měsíců) a po chemoterapii s platinou druhé linie musely dosáhnout kompletní nebo částečné odpovědi (bez omezení PFI). Po druhém režimu s platinou tak mohly tyto pacientky být na platinu buď citlivé ($\text{PFI} \geq 6$ měsíců), nebo necitlivé ($\text{PFI} < 6$ měsíců). Post hoc analýza určila, že 42 % zařazených subjektů bylo po posledním režimu s platinou necitlivých na platinu ($\text{PFI} < 6$ měsíců).

Primárním cílovým parametrem studie ET743-OVC-3006 byl OS a sekundárními cílovými parametry byly PFS a ORR. Studie byla navržena pro nábor přibližně 670 pacientek, aby bylo možné zachytit 514 úmrtí a hodnotu HR 0,78 pro OS se silou 80 % na oboustranné hladině významnosti 0,05 v rámci dvou plánovaných analýz OS, v mezidobí (60 % nebo 308 z 514 úmrtí) a finální analýzu (514 úmrtí). Na žádost komise IDMC (Independent Data Monitoring Committee) byly provedeny dvě neplánované časné analýzy marnosti (futility analyses). Po druhé analýze marnosti, která byla provedena ve 45 % plánovaných příhod (232 z 514 úmrtí), doporučila komise IDMC studii ukončit z důvodu (1) marnosti primární analýzy OS a (2) zvýšeného rizika kvůli nerovnováze nežádoucích příhod v neprospěch kombinace Yondelis+PLD. Při časném ukončení studie byla u 9 % pacientek (52 z 572 léčených) ukončena léčba, u 45 % pacientek (260 z 576 randomizovaných) bylo ukončeno následné sledování a u 54 % pacientek (310 z 576 randomizovaných) nebylo provedeno vyhodnocení OS (bylo cenzorováno), což znemožnilo spolehlivě odhadnout PFS a OS.

Nejsou k dispozici žádné údaje, které by porovnávaly kombinaci Yondelis+PLD a režim založený na podávání platiny u pacientek citlivých na platinu.

Pediatrická populace

Do studie SAR-2005 fází I-II bylo zařazeno celkem 50 pediatrických pacientů s rhabdomyosarkomem, Ewingovým sarkomem nebo sarkomem měkkých tkání jiným než rhabdomyosarkomem (NRSTS). Osm pacientů bylo léčeno dávkou $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 42 pacientů dávkou $1,5 \text{ mg/m}^2$. Trabectedin byl podáván ve formě 24hodinové intravenózní infuze jednou za 21 dní. Odpověď na léčbu bylo možné plně hodnotit u čtyřiceti pacientů. Byla zjištěna jedna částečná odpověď (PR), která byla centrálně potvrzena. Celková odpověď na léčbu činila 2,5 % při CI95 % (0,1 %-13,2 %). K částečné odpovědi došlo u pacienta s alveolárním rhabdomyosarkomem. Délka trvání odpovědi byla 6,5 měsíce. U pacientů s Ewingovým sarkomem a NRSTS nebyla zjištěna žádná odpověď (odpověď 0 % CI95 % (0 %-30,9 %)). U tří pacientů bylo dosaženo stabilizace onemocnění (u jednoho s rhabdomyosarkomem po 15 cyklech, jednoho s vřetenobuněčným sarkomem po 2 cyklech a jednoho s Ewingovým sarkomem po 4 cyklech).

Nežádoucí účinky zahrnovaly reverzibilní zvýšení hladiny jaterních enzymů a hematologické příhody. Dále byla hlášena horečka, infekce, dehydratace a trombóza/embolie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Systémová expozice po intravenózním podání přípravku formou infuze s konstantní rychlostí je přímo úměrná velikosti podané dávky při dávkách do 1,8 mg/m² včetně. Farmakokinetický profil trabektedinu odpovídá multikompartmentovému modelu.

Po intravenózním podání trabektedinu vykazuje vysoký zdánlivý distribuční objem, který odpovídá rozsáhlé vazbě na tkáňové a plazmatické proteiny (94 až 98 % trabektedinu v plazmě se váže na proteiny). Distribuční objem trabektedinu v ustáleném stavu u člověka překračuje 5000 l.

Biotransformace

Cytochrom P450 3A4 je hlavní izoenzym cytochromu P450 odpovědný za oxidační metabolismus trabektedinu při klinicky významných koncentracích. Jiné enzymy P450 mohou k metabolismu přispívat. Trabektedin neindukuje ani neinhibuje hlavní enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Renální eliminace nezměněného trabektedinu u člověka je nízká (méně než 1 %). Terminální poločas je dlouhý (populační hodnota fáze terminální eliminace: 180 hodin). Po dávce radioaktivně značeného trabektedinu podávaného pacientům se zhoubnými nádory je průměrný (SD) podíl radioaktivity ve stolici 58 % (17 %) a průměrný (SD) podíl v moči je 5,8 % (1,73 %). Na základě populačního odhadu plazmatické clearance trabektedinu (30,9 l/h) a poměru krve/plazmy (0,89) je clearance trabektedinu v celé krvi přibližně 35 l/h. Tato hodnota přibližně odpovídá polovině průtoku krve játry u člověka. Proto lze extrakční poměr trabektedinu považovat za středně velký. Variabilita mezi pacienty populačního odhadu pro clearance trabektedinu v plazmě byla 49 % a variabilita v rámci pacienta byla 28 %.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že při podávání v kombinaci s PLD poklesla clearance trabektedinu o 31 %, farmakokinetika PLD v plazmě nebyla ovlivněna souběžným podáváním trabektedinu.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza naznačovala, že plazmatická clearance trabektedinu není ovlivněna věkem (rozmezí od 19 do 83 let), pohlavím, celkovou tělesnou hmotností (rozsah: 36 až 148 kg) nebo plochou tělesného povrchu (rozsah: 0,9 až 2,8 m²). Populační farmakokinetická analýza ukázala, že plazmatické koncentrace trabektedinu pozorované u japonské populace při dávce 1,2 mg/m² odpovídaly hodnotám u nejaponské (západní) populace při dávce 1,5 mg/m².

Porucha funkce ledvin

Bylo zjištěno, že funkce ledvin při hodnotách, které byly naměřeny u pacientů zahrnutých do klinických studií (clearance kreatininu $\geq$ 30,3 ml/min), nemá významný vliv na farmakokinetiku trabektedinu. U pacientů s clearance kreatininu menší než 30,3 ml/min nejsou k dispozici žádné údaje. Nízký podíl (< 9 % u všech studovaných pacientů) radioaktivity v moči po jediné dávce trabektedinu radioaktivně označeného ¹⁴C indikuje, že porucha funkce ledvin má malý vliv na eliminaci trabektedinu nebo jeho metabolitů.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku trabektedinu byl hodnocen u 15 onkologických pacientů v dávkách 0,58–1,3 mg/m² podávaných formou infuze po dobu 3 hodin. Geometrický průměr expozice trabektedinu s korekcí na velikost dávky (AUC) se zvýšil o 97 % (90% CI: 20 %, 222 %) u 6 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (zvýšené sérové hladiny bilirubinu na 1,5 - 3 x ULN a zvýšené hladiny aminotransferáz (AST nebo ALT) < 8 ULN) po jednorázové dávce trabektedinu 0,58 mg/m² (n = 3) nebo 0,9 mg/m² (n = 3), a to oproti 9 pacientům s normální funkcí jater po jednorázové dávce trabektedinu 1,3 mg/m² (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje ukazují, že trabektedin má omezený účinek na kardiovaskulární, respirační a centrální nervový systém při expozicích nižších než terapeutický klinický rozsah vyjádřený jako AUC.

Účinky trabektedinu na kardiovaskulární a respirační funkci byly zkoumány *in vivo* (opice Cynobolus v anestezii). Aby bylo dosaženo maximální hladiny v plazmě (hodnoty C_{max}) v rozsahu hodnot, které byly pozorovány při klinickém podání, bylo zvoleno schéma podání v jednod hodinové infuzi. Dosažené hladiny trabektedinu v plazmě byly $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), což byly hodnoty vyšší než hodnoty dosažené u pacientů po infuzi 1500 mg/m² podávané po dobu 24 hodin (C_{max} $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) a podobné hodnotám dosaženým po podání stejné dávky 3hodinovou infúzí (C_{max} $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Myelosuprese a hepatotoxicita byly identifikovány jako primární toxicita v případě trabektedinu. Pozorované nálezy zahrnovaly jak hematopoetickou toxicitu (těžká leukopenie, anémie a lymfoid a deplece kostní dřeně), tak zvýšení hodnot testů jaterních funkcí, hepatocelulární degeneraci, nekrózu střevního epitelu a těžké lokální reakce v místě vpichu. Renální toxikologické nálezy byly zjištěny ve studiích toxicity při opakovaných cyklech, které byly prováděny na opicích. Tyto nálezy byly sekundární vůči závažné lokální reakci v místě vpichu, a proto je nebylo možné s jistotou připsat na vrub trabektedinu. Při výkladu těchto renálních nálezů se však musí postupovat opatrně a toxicitu související s léčbou nelze vyloučit.

Trabektedin je genotoxický jak *in vitro*, tak *in vivo*. Dlouhodobé studie kancerogenity nebyly provedeny.

Studie fertility s trabektedinem nebyly provedeny, ale byly pozorovány omezené histopatologické změny gonád ve studiích toxicity s opakovanou dávkou. S ohledem na povahu sloučeniny (cytotoxická a mutagenní) je pravděpodobné, že bude nepříznivě ovlivňovat reprodukční schopnost.

Přenos trabektedinu placentou a expozice plodu trabektedinu byly pozorovány v rámci studie u březích potkanů, kterým byla i.v. podána jedna dávka ¹⁴C-trabektedinu v poměru 0,061 mg/kg. Maximální koncentrace radioaktivity ve tkáni plodu byla podobná koncentraci v plazmě či krvi matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa

Dihydrogenfosforečnan draselný

Kyselina fosforečná (k úpravě pH)

Hydroxid draselný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Yondelis nesmí být mísen ani ředěn s žádnými jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

60 měsíců.

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok naředěn a použit okamžitě. Není-li naředěn a použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Yondelis 0,25 mg

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I se zátkou z butylové pryže s hliníkovým odtrhovacím víčkem obsahující 0,25 mg trabektedinu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Yondelis 1 mg

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I se zátkou z butylové pryže s hliníkovým odtrhovacím víčkem obsahující 1 mg trabektedinu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava pro intravenózní infuzi

Yondelis musí být před intravenózní infuzí rekonstituován a dále naředěn. Přípravu infuzního roztoku je třeba provést asepticky (viz Pokyny k rekonstituci a ředění).

Pokud se přípravek Yondelis podává v kombinaci s PLD, je nutné, aby intravenózní linka byla po podání PLD a před podáním přípravku Yondelis dobře propláchnuta infuzním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Proplach této linky jiným roztokem může způsobit vysrážení PLD (viz rovněž souhrn údajů o přípravku PLD, kde jsou uvedeny specifické pokyny pro nakládání s přípravkem).

Návod k rekonstituci

Yondelis 0,25 mg

Jedna injekční lahvička obsahující 0,25 mg trabektedinu se rekonstruuje 5 ml sterilní vody pro injekci. Získaný roztok má koncentraci 0,05 mg/ml a je určen pouze k jednorázovému použití.

5 ml sterilní vody pro injekci se injikuje do injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky. Injekční lahvička musí být protřepána až do úplného rozpuštění obsahu. Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý a slabě nažloutlý, v podstatě bez viditelných částic.

Tento rekonstituovaný roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedinu. Vyžaduje další naředění a je pouze k jednorázovému použití.

Yondelis 1 mg

Jedna injekční lahvička obsahující 1 mg trabektedinu se rekonstruuje 20 ml sterilní vody pro injekci. Získaný roztok má koncentraci 0,05 mg/ml a je určen pouze k jednorázovému použití.

20 ml sterilní vody pro injekci se injikuje do injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky. Injekční lahvička musí být protřepána až do úplného rozpuštění obsahu. Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý a slabě nažloutlý, v podstatě bez viditelných částic.

Tento rekonstituovaný roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedinu. Vyžaduje další naředění a je pouze k jednorázovému použití.

Návod k ředění

Rekonstituovaný roztok je zapotřebí naředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Požadovaný objem je zapotřebí vypočítat následovně:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individuální dávka (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Plocha povrchu těla

Pokud se přípravek bude podávat centrálním žilním katétrem, je nutné z injekční lahvičky natáhnout odpovídající množství rekonstituovaného roztoku a přidat jej do infuzního vaku obsahujícího ≥ 50 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %), tak aby koncentrace trabektedinu v infuzním roztoku byla $\leq 0,030$ mg/ml.

Jestliže centrální žilní přístup nelze použít a přípravek se musí podávat periferním žilním katétrem, je zapotřebí rekonstituovaný roztok přidat do infuzního vaku obsahujícího ≥ 1000 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně prohlédnout, zdali neobsahují pevné částice. Jakmile se infuze připraví, je nutné ji okamžitě podat.

Návod k zacházení s přípravkem a k jeho likvidaci

Yondelis je cytotoxický léčivý přípravek k onkologické léčbě a stejně jako s jinými potenciálně toxickými sloučeninami je nutné s ním zacházet opatrně. Musí se dodržovat postupy pro řádné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidaci. Personál musí být vyškolen ve správných technikách rekonstituce a ředění tohoto léčivého přípravku a během rekonstituce a ředění musí nosit ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic. Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.

Náhodný kontakt s kůží, očima nebo se sliznicemi musí být okamžitě léčen velkým množstvím vody.

Mezi přípravkem Yondelis a lahvemi ze skla třídy I, polyvinylchloridovými (PVC) a polyethylenovými (PE) vaky a hadičkami, polyizoprenovými zásobníky a titanovými implantovatelnými systémy vaskulárního přístupu nebyly pozorovány žádné inkompatibility.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické léčivé přípravky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. září 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 3. srpna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodů dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička - 0,25mg injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yondelis 0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trabectedinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje trabectedinum 0,25 mg.
1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje trabectedinum 0,05 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: sacharosu, dihydrogenfosforečnan draselný, kyselinu fosforečnou a hydroxid draselný.
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička obsahuje trabectedinum 0,25 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a dalším naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: S přípravkem zacházejte opatrně.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v příbalové informaci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/417/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek injekční lahvičky – 0,25mg injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Yondelis 0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trabectedinum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

trabectedinum 0,25 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička - 1mg injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yondelis 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trabectedinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje trabectedinum 1 mg.
1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje trabectedinum 0,05 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: sacharosu, dihydrogenfosforečnan draselný, kyselinu fosforečnou a hydroxid draselný.
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička obsahuje trabectedinum 1 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a dalším naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: S přípravkem zacházejte opatrně.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v příbalové informaci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/417/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek injekční lahvičky – 1mg injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Yondelis 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trabectedinum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

trabectedinum 1 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Yondelis 0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Yondelis 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

trabectedinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Yondelis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Yondelis podán
3. Jak se Yondelis používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Yondelis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Yondelis a k čemu se používá

Yondelis obsahuje léčivou látku trabectedin. Yondelis je protinádorový lék, který působí tak, že brání buňkám nádorů v množení.

Yondelis se používá k léčbě pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání, kdy předchozí přípravky nebyly úspěšné, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná. Sarkom měkkých tkání je maligní (zhoubné) onemocnění, které začíná někde v měkkých tkáních, například ve svalech, tuku nebo jiných tkáních (například chrupavkách nebo cévách).

Yondelis v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD: další přípravek proti nádorovým onemocněním) je používán k léčbě pacientek s karcinomem ovaria (zhoubným nádorem vaječníků), který se znovu objevil po nejméně 1 předchozí léčbě a který není odolný vůči protinádorovým přípravkům obsahujícím sloučeniny platiny.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Yondelis podán

Nepoužívejte Yondelis

- jestliže jste alergický(á) na trabectedin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte jakékoliv závažné infekce.
- jestliže kojíte.
- jestliže máte dostat vakcínu proti žluté zimnici.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Yondelis se poraďte se svým lékařem.

Yondelis nebo jeho kombinace s PLD se nesmí používat, jestliže máte těžké poškození jater, ledvin nebo srdce.

Oznamte svému lékaři, pokud víte nebo se domníváte, že máte jakékoliv z následujících obtíží, než bude zahájena léčba přípravkem Yondelis:

- jaterní nebo ledvinové obtíže,
- srdeční obtíže nebo srdeční obtíže v minulosti,
- ejekční frakci levé komory (LVEF) pod dolním limitem normálu,
- v minulosti jste byl(a) léčen vysokými dávkami antracyklinu.

Pokud se objeví jakýkoliv z následujících stavů, měl(a) byste neprodleně vyhledat lékařskou pomoc:

- Jestliže se u Vás objeví horečka, protože Yondelis může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou postihnout Vaši krev a játra.
- Jestliže máte pocit na zvracení, zvracíte nebo nedokážete pít tekutiny, a proto vylučujete méně moči, přestože Vám byly podány přípravky proti nevolnosti.
- Jestliže zaznamenáte silnou svalovou bolest nebo slabost, protože by to mohlo být příznakem poškození svalů (rhabdomyolýzy, viz bod 4).
- Jestliže si všimnete, že během podání uniká infúze přípravku Yondelis mimo žílu. Mohlo by to vést k poškození a úmrtí buněk tkáně v okolí místa vpichu (nekróza tkáně, viz rovněž bod 4), což může vyžadovat chirurgický zákrok.
- Jestliže se u Vás objeví alergická reakce (přecitlivělost). V takovém případě se u Vás může projevit jeden nebo více z těchto příznaků: horečka, potíže s dýcháním, zčervenání nebo zrudnutí kůže nebo vyrážka, nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení; (viz bod 4).
- Jestliže se bez zjevné příčiny objeví otok (celkový nebo některé části těla), točení hlavy, závratě nebo žízeň (nízký krevní tlak). Mohlo by se jednat o tzv. syndrom kapilárního úniku, kdy dochází k nadměrnému hromadění tekutiny ve tkáni; pak je nutné neodkladné vyšetření lékařem.

Děti a dospívající

Yondelis se nepoužívá u dětí do 18 let s pediatrickými sarkomy.

Další léčivé přípravky a Yondelis

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Yondelis Vám nesmí být podáván, pokud máte dostat vakcínu proti žluté zimnici a nedoporučuje se Yondelis používat, pokud Vám bude aplikována vakcína obsahující částice živých virů. Účinek přípravků obsahujících fenytoin (k léčbě epilepsie) se může snížit, jestliže se podávají společně s přípravkem Yondelis, tento postup se proto nedoporučuje.

Jestliže během léčby přípravkem Yondelis užíváte i některý z následujících přípravků, budete pečlivě sledován(a), protože se tím účinky přípravku Yondelis:

- snižují (jako příklad slouží přípravky obsahující rifampicin (k léčbě bakteriálních infekcí), fenobarbital (k léčbě epilepsie) nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*, rostlinný léčivý přípravek k léčbě deprese)),

- nebo zvyšují (jako příklad slouží přípravky obsahující ketokonazol nebo flukonazol (k léčbě plísňových infekcí), ritonavir (k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency [HIV]), klarithromycin (k léčbě bakteriálních infekcí), aprepitant (k prevenci pocitu na zvracení a zvracení), cyklosporin (tlumí obranný systém organismu) či verapamil (k léčbě vysokého krevního tlaku a onemocnění srdce).

Uvedené přípravky lze s přípravkem Yondelis kombinovat pouze v nejnutnějších případech.

Jestliže užíváte Yondelis nebo kombinaci Yondelis + PLD společně s přípravkem, který by mohl způsobit poškození jater nebo svalů (rhabdomyolýza), budete pravděpodobně muset být pečlivě sledován(a), protože riziko poškození jater nebo svalů by mohlo být zvýšené. Přípravky obsahující statiny (ke snížení hladiny cholesterolu a jako prevence onemocnění srdce a cév) jsou příkladem léčiv, která mohou způsobit poškození svalů.

Yondelis s alkoholem

Během léčby přípravkem Yondelis se nesmí požívat alkohol, protože to může poškodit játra.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Přípravek Yondelis nemá být během těhotenství používán. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Yondelis a ještě 8 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Pokud by došlo k otěhotnění, musíte to okamžitě oznámit svému lékaři a v takovém případě se doporučuje genetické poradenství, protože Yondelis může způsobit genetické (vrozené) vady.

Kojení

Kojícím pacientkám nesmí být Yondelis podáván. Proto musíte před zahájením léčby přestat kojit a nesmíte začít kojit znovu, dokud Vám lékař nepotvrdí, že je kojení bezpečné.

Plodnost

Muži v plodném věku musí během léčby přípravkem Yondelis a ještě 5 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Pacienti a pacientky se mají před léčbou poradit o možnosti odběru a uchování vajíček nebo spermatu z důvodu rizika nevratné neplodnosti způsobené léčbou přípravkem Yondelis.

Genetické poradenství se rovněž doporučuje u pacientů, kteří chtějí mít po léčbě děti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem Yondelis se můžete cítit unaven(á) a pociťovat ztrátu síly. Pokud pozorujete kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků, neříďte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné stroje.

Yondelis obsahuje draslík.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

3. Jak se Yondelis používá

Yondelis Vám bude podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapie. Jeho podávání má být omezeno na kvalifikované onkology nebo jiné lékaře specializované na podávání cytotoxických léčivých přípravků.

Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je obvyklá dávka 1,5 mg/m² plochy povrchu těla. Během léčby Vás bude lékař pečlivě sledovat a rozhodne o nejvhodnějším dávkování přípravku Yondelis, který Vám má být podáván. Doporučená dávka u japonských pacientů činí 1,2 mg/m² plochy povrchu těla a je tedy nižší, než obvyklá dávka u ostatních etnik.

Při léčbu karcinomu vaječníků je obvyklá dávka 1,1 mg/m² plochy povrchu těla po podání PLD v dávce 30 mg/m² plochy povrchu těla.

Před podáním se přípravek Yondelis rekonstituuje (smíchá s rozpouštědlem) a naředí k podání do žíly. Pokaždé, kdy Vám bude Yondelis podáván k léčbě sarkomu měkkých tkání, bude trvat přibližně 24 hodin, než se všechno roztok dostane do Vaší krve. Při léčbě karcinomu vaječníku bude přípravek podáván po dobu 3 hodin.

Aby se zabránilo podráždění v místě vpichu, doporučuje se, aby byl Yondelis podáván centrálním žilním katétrem.

Před léčbou přípravkem Yondelis a podle potřeby během ní budete dostávat přípravek, který má chránit Vaše játra a snížit riziko nežádoucích účinků, například nevolnost (pocit na zvracení) a zvracení.

Infuze se podává každé 3 týdny, ačkoliv někdy může lékař doporučit, aby byla dávka podána později, aby byla zajištěna co nejvhodnější dávka přípravku Yondelis.

Délka Vaší léčby bude záviset na dosaženém pokroku a na tom, jak se budete cítit. Lékař Vám sdělí, jak dlouho bude Vaše léčba trvat. Máte-li jakékoliv další otázky k používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek v kombinaci s PLD nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže si nejste jistý(á), co dále uvedené nežádoucí účinky znamenají, požádejte svého lékaře o jejich podrobnější vysvětlení.

Závažné nežádoucí účinky způsobené léčbou přípravkem Yondelis:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Můžete mít zvýšené množství žlučového barviva bilirubinu v krvi, což by mohlo způsobit žloutenku (zežloutnutí kůže, sliznic a očí).
- Lékař vám provede běžné krevní testy, aby se odhalily jakékoliv abnormality v krvi.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Máte-li značně poškozený imunitní systém (sníženou obranyschopnost), může se u Vás rovněž objevit infekce krve (sepsy). *Dostanete-li horečku, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.*

- Mohl(a) byste rovněž cítit bolest ve svazech (myalgie). Mohlo by také dojít k poškození nervů, což může vyvolat bolest ve svazech, slabost a necitlivost. Mohly by se u Vás objevit celkové otoky nebo otoky končetin s pocitem napnutí kůže.
- Můžete mít reakci v místě vpichu injekce. Infuze přípravku Yondelis může během podání unikat mimo žílu. Mohlo by to vést k poškození a úmrtí tkáňových buněk v okolí místa vpichu (tkáňová nekróza, viz rovněž bod 2 „Upozornění a opatření“), což může vyžadovat chirurgický zákrok.
- Můžete mít alergickou reakci. V takovém případě se může objevit horečka, potíže s dýcháním, zčervenání nebo zrudnutí kůže nebo vyrážka, nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení.
- Když se Yondelis používá v kombinaci s PLD, mohou se u Vás objevit mdloby (synkopa). Dále můžete cítit, jako by srdce ve Vašem hrudníku bilo příliš silně nebo rychle (palpitace), může se u Vás objevit slabost levé srdeční komory, hlavní komory čerpající krev ze srdce (tzv. dysfunkce/porucha funkce levé komory srdeční), náhlé ucpání plicní tepny (plicní embolie).
- Může u Vás dojít k problémům s ledvinami včetně vylučování menšího množství moči než obvykle, otoků nohou či chodidel, pocitu na zvracení a zmatenosti (akutní poškození ledvin).

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- Můžete pociťovat silné svalové bolesti, ztuhlost a slabost svalů. Také může dojít ke ztmavnutí moči. Všechny tyto potíže mohou být příznakem poškození svalů (rhabdomyolýza).
- V určitých situacích může Váš lékař požadovat provedení krevních testů, aby u Vás nedošlo ke svalovému poškození (rhabdomyolýza). Ve velmi závažných případech by to mohlo vést k selhání ledvin. *Jestliže máte silnou bolest svalů nebo slabost, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.*
- Mohou se u Vás objevit potíže s dýcháním, nepravidelný srdeční tep, snížený objem moči, náhlá změna duševního stavu, kožní skvrny na některých místech, velmi nízký krevní tlak s abnormálními výsledky laboratorních testů (pokles počtu krevních destiček). Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékaře.**
- Může u Vás dojít k abnormálnímu hromadění tekutiny v plicích, které vede k otokům (plicní edém).
- Může se bez zjevné příčiny objevit otok (celkový nebo některé části těla), točení hlavy, závratě nebo žížeň (nízký krevní tlak). Mohlo by se jednat o tzv. syndrom kapilárního úniku, kdy dochází k nadměrnému hromadění tekutiny ve tkáni. Pokud zaznamenáte výše uvedené potíže či příznaky, **okamžitě vyhledejte lékaře.**
- Můžete si všimnout, že přípravek Yondelis při podávání do žíly uniká do okolní tkáně (extravazace). Pak zaznamenáte určité zarudnutí, otok, svědění a nepříjemné pocity v místě vpichu. Pokud se u Vás objeví některé z těchto příznaků, **oznamte to okamžitě zdravotní sestře nebo lékaři.**

Mohlo by dojít k poškození a odumření buněk tkáně v blízkosti vpichu (nekróza tkáně), což je někdy nutné léčit chirurgickým zákrokem.

Některé příznaky či známky extravazace se mohou projevit až za několik hodin po infuzi. Mohou se objevit puchýře, odlupování a ztmavnutí kůže v místě vpichu. Plný rozsah poškození tkáně může být viditelný až za několik dní. Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků, **okamžitě vyhledejte lékaře.**

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

- Může dojít k zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenka), bolesti v pravé horní části břicha, pocitu na zvracení, zvracení, celkové nevolnosti, potížím se soustředěním, dezorientaci nebo zmatenosti a ospalosti; tyto příznaky mohou svědčit o neschopnosti jater vykonávat svou normální funkci. Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených příznaků, **okamžitě vyhledejte lékaře.**

Další méně závažné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Můžete:
 - mít pocit únavy
 - mít pocit ztíženého dýchání a kašlání
 - cítit bolest v zádech
 - mít pocit nadbytku tekutiny v těle (otok)
 - trpět snadnějším vznikem podlitin
 - krváčet z nosu
 - být více náchylný(á) k infekcím. Infekce by rovněž mohla vést ke zvýšené teplotě (horečka).

Jestliže se u vás objeví kterýkoliv z těchto příznaků, měl(a) byste okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

- Mohou se u Vás objevit zažívací potíže, například ztráta chuti k jídlu, nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, bolest břicha, průjem nebo zácpa. *Jestliže máte pocit na zvracení, zvracíte nebo nedokážete pít tekutiny, a proto vylučujete méně moči, přestože užíváte přípravky proti nevolnosti, je nutné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.*
- Může Vás bolet hlava.
- Může se u Vás objevit zánět sliznic, jako například zarudlý otok sliznice ústní dutiny s tvorbou bolestivých vředů a aftů, nebo zánět zažívacího ústrojí, pokud užíváte přípravek Yondelis s PLD.
- U pacientek léčených přípravkem Yondelis plus PLD kvůli karcinomu vaječníku se může vyskytnout tzv. syndrom ruka a noha. Může se projevovat jako červená kůže na dlaních, prstech a chodidlech nohou, která později oteče a zřívá. Léze mohou buď vyschnout a odloupávat se, nebo se vytvoří puchýře se vředy.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Může se u Vás objevit ztráta vody z těla, pokles tělesné hmotnosti, trávicí obtíže a změna vnímání chuti.
- Mohou Vám vypadat vlasy (alopecie).
- Mohl(a) byste rovněž trpět závratěmi, nízkým krevním tlakem a návaly horka nebo kožní vyrážkou.
- U pacientek léčených přípravkem Yondelis a PLD kvůli karcinomu vaječníků se může objevit výraznější pigmentace kůže.
- Můžete cítit bolest v kloubech.
- Můžete mít problémy se spaním.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Yondelis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za „Použitelné do“ a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Informace o stabilitě rekonstituovaných a naředěných roztoků po otevření před použitím jsou uvedeny v části pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si po rekonstituci nebo naředění přípravku všimnete přítomnosti viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické léčivé přípravky.

6. Obsah balení a další informace

Co Yondelis obsahuje

- Léčivou látkou je trabectedinum.
Yondelis 0,25 mg: Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje trabectedinum 0,25 mg.
Yondelis 1 mg: Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje trabectedinum 1 mg.
- Pomocnými látkami jsou sacharosa, dihydrogenfosforečnan draselný, kyselina fosforečná (k úpravě pH) a hydroxid draselný (k úpravě pH).

Jak Yondelis vypadá a co obsahuje toto balení

Yondelis je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Prášek má bílou až téměř bílou barvu a dodává se ve skleněné injekční lahvičce.

Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku buď s 0,25 mg nebo 1 mg trabectedinu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tel: +34 91 846 60 00
Fax: +34 91 846 60 01

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití přípravku - příprava, zacházení s ním a jeho likvidace

Musí se dodržovat příslušné postupy pro řádné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické léčivé přípravky.

Musíte být vyškoleni ve správných technikách pro rekonstituci a ředění přípravku Yondelis a pro jeho kombinaci s PLD. Během rekonstituce a ředění musíte nosit ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic. Náhodný styk s kůží, očima nebo sliznicemi musí být okamžitě léčen velkým množstvím vody. S tímto přípravkem nesmíte pracovat, pokud jste těhotná.

Příprava pro intravenózní infuzi

Yondelis musí být před infuzí rekonstituován a dále naředěn (viz rovněž bod 3). *Musí se používat odpovídající aseptické techniky.*

Yondelis se nesmí podávat ve stejné infuzi spolu s jinými léčivými přípravky, s výjimkou ředidla. Mezi přípravkem Yondelis a lahvemi ze skla třídy I, polyvinylchloridovými (PVC) a polyethylenovými (PE) vaky a hadičkami, polyizoprenovými zásobníky a titanovými implantovatelnými systémy vaskulárního přístupu nebyly pozorovány žádné inkompatibility.

Pokud se přípravek Yondelis podává v kombinaci s PLD, je nutné, aby intravenózní linka byla po podání PLD a před podáním přípravku Yondelis dobře propláchnuta infuzním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Použití jakéhokoliv jiného roztoku než infuzního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) může způsobit vysrážení PLD. (Viz rovněž souhrn údajů o přípravku PLD, kde jsou uvedeny specifické pokyny pro zacházení s přípravkem.)

Návod k rekonstituci:

Yondelis 0,25 mg: Injikujte 5 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky.

Yondelis 1 mg: Injikujte 20 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky.

K injikování správného množství sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky se používá injekční stříkačka. Injekční lahvičku protřepejte až do úplného rozpuštění jejího obsahu. Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý a slabě nažloutlý, v podstatě bez viditelných částic.

Tento rekonstituovaný roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedinu. Vyžaduje další ředění a je pouze k jednorázovému použití.

Návod k ředění

Nařed'te rekonstituovaný roztok infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Požadovaný objem vypočítáte následovně:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individuální dávka (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Plocha povrchu těla

Z injekční lahvičky natáhněte odpovídající množství rekonstituovaného roztoku. Jestliže se má nitrožilní podání provést centrálním žilním katétrem, přidejte tento rekonstituovaný roztok do infuzního vaku obsahujícího ≥ 50 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %) tak, aby koncentrace trabektedinu v infuzním roztoku byla $\leq 0,030$ mg/ml.

Jestliže centrální žilní přístup nelze použít a přípravek musí být podán periferním žilním katétrem, přidejte rekonstituovaný roztok do infuzního vaku obsahujícího ≥ 1000 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Vizuálně zkontrolujte parenterální roztoky před intravenózním podáním, zdali v nich nejsou pevné částice. Jakmile se infuze připraví, je nutné ji okamžitě podat.

Stabilita roztoků po otevření před použitím

Rekonstituovaný roztok

Po rekonstituci byla chemická a fyzikální stabilita prokázána na dobu 30 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok naředěn a použit okamžitě. Není-li naředěn a použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Naředěný roztok

Po naředění byla chemická a fyzikální stabilita prokázána na dobu 30 hodin při teplotě do 25 °C.

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) trabektedinu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o akutním poškození ledvin z klinických hodnocení a ze spontánních hlášení, včetně případů s blízkou časovou souvislostí, a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku výbor PRAC považuje příčinnou souvislost mezi trabektedinem a akutním poškozením ledvin za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující trabektedin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se trabektedinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího /léčivých přípravků obsahujících trabektedin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.