

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yondelis 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 0,25 mg trabektedyny.

1 ml odtworzonego roztworu zawiera 0,05 mg trabektedyny.

Substancje pomocnicze:

Jedna fiolka zawiera 2 mg potasu i 0,1 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Yondelis jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Yondelis należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii. Stosowanie leku powinno być ograniczone do wykwalifikowanych onkologów lub innych pracowników służby zdrowia wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych.

Zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Zdecydowanie zaleca się podawanie leku przez cewnik założony do żyły centralnej (patrz punkt 6.6).

Wszystkim pacjentom należy podać dożylnie 20 mg deksametazonu na 30 minut przed podaniem leku Yondelis; nie tylko w celu profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z ochronnym działaniem tego leku na wątrobę. W razie potrzeby można podać dodatkowe leki przeciwwymiotne.

Leczenie lekiem Yondelis można stosować w przypadku spełniania przez pacjenta poniższych wymaganych kryteriów:

- Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Liczba płytek $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubina \leq górna granica normy (GGN)
- Fosfataza zasadowa $\leq 2,5$ GGN (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotydazy lub GGT, jeśli podwyższenie może być pochodzenia kostnego).

- Albumina ≥ 25 g/l.
- Aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5 \times$ GGN
- Klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min
- Kinaza kreatynowa (CK) $\leq 2,5$ GGN.
- Stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl

Takie same jak powyższe kryteria muszą być spełnione przed ponownym podaniem leku. W przeciwnym razie należy opóźnić podanie leku maksymalnie do 3 tygodni aż do spełnienia tych kryteriów przez pacjenta.

Raz w tygodniu podczas pierwszych dwóch cykli leczenia i przynajmniej raz pomiędzy podaniem leku w kolejnych cyklach należy prowadzić dodatkową obserwację parametrów hematologicznych, bilirubiny, fosfatazy zasadowej, aminotransferaz i CK.

Taką samą dawkę należy podawać we wszystkich cyklach pod warunkiem, że nie występują objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia oraz pacjent spełnia kryteria wymagane dla ponownego podania leku.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Przed ponownym leczeniem pacjenci muszą spełniać podane powyżej podstawowe kryteria. Jeśli nastąpi którekolwiek z poniższych zdarzeń w dowolnym czasie pomiędzy cyklami, dawkę należy zmniejszyć do $1,2 \text{ mg/m}^2$ pc. podczas kolejnych cykli leczenia:

- Neutropenia $< 500/\text{mm}^3$ trwająca dłużej niż 5 dni lub z występującą jednocześnie gorączką lub zakażeniem
- Trombocytopenia $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Zwiększenie stężenia bilirubiny $> \text{GGN}$ i (lub) fosfataza alkaliczna $> 2,5 \times \text{GGN}$
- Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT lub AlAT) $> 2,5 \times \text{GGN}$, które nie ustąpiło do 21. dnia
- Jakiegokolwiek inne działania niepożądane 3. lub 4. stopnia (np. nudności, wymioty, zmęczenie)

Po zmniejszeniu dawki w związku z wystąpieniem objawów toksyczności nie zaleca się zwiększania dawki w kolejnych cyklach. Jeśli którekolwiek objawy toksyczności wystąpią ponownie w kolejnych cyklach u pacjenta wykazującego korzyść kliniczną, dawkę można ponownie zmniejszyć do 1 mg/m^2 pc. W przypadku konieczności dalszego zmniejszenia dawki należy brać pod uwagę odstawienie leku.

Czas trwania leczenia

Podczas badań klinicznych nie określono limitów liczby podanych cykli. Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo obserwowano korzyść kliniczną. Trabectedynę podawano przez 6 lub więcej cykli u 168 z 569 (29,5%) pacjentów leczonych proponowaną dawką i schematem leczenia. Takie leczenie stosowano maksymalnie do 38 cykli. Nie obserwowano kumulacyjnych objawów toksyczności u pacjentów leczonych wielokrotnymi cyklami.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Dotąd nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania trabectedyny u dzieci. W związku z tym dopóki nie będą dostępne dalsze dane tego leku nie wolno stosować u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie prowadzono żadnych specjalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku. Ogólnie 20% ze 1164 pacjentów w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa było w wieku ponad 65 lat. Nie obserwowano istotnych różnic profilu bezpieczeństwa w tej populacji pacjentów. Wydaje się, że wiek nie wpływa na klirens osoczowy i objętość dystrybucji trabectedyny. Dlatego też nie zaleca się rutynowych modyfikacji dawki opartych wyłącznie na kryterium wiekowym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie prowadzono żadnych badań z proponowanym schematem leczenia u pacjentów z pogorszeniem czynności wątroby. Dlatego też brak dostępnych danych zalecających mniejszą dawkę początkową u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak zaleca się szczególną ostrożność i mogą być konieczne modyfikacje dawki u takich pacjentów, ponieważ ekspozycja układowa jest prawdopodobnie zwiększona i toksyczność wątrobowa może być większa. Pacjenci z podwyższonym stężeniem bilirubiny nie mogą być leczeni lekiem Yondelis (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i w związku z tym nie wolno stosować leku Yondelis u tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.4). Biorąc pod uwagę profil farmakokinetyki trabectedyny (patrz punkt 5.2), żadne modyfikacje dawki nie są uzasadnione u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Instrukcje dotyczące odtworzenia i rozcieńczenia leku przed podaniem podano w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na trabectedynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Współistniejące poważne lub niekontrolowane zakażenie
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Aby rozpocząć leczenie lekiem Yondelis, pacjenci muszą spełniać określone kryteria w zakresie parametrów czynności wątroby. W związku z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja układowa na trabectedynę prawdopodobnie jest zwiększona, a zatem ryzyko toksyczności wątrobowej może być większe i dlatego pacjenci z klinicznie istotnymi chorobami wątroby takimi jak czynne przewlekłe zapalenie wątroby muszą być pod ścisłą obserwacją i w razie potrzeby należy zmodyfikować dawkę leku. Pacjenci z podwyższonym stężeniem bilirubiny nie mogą być leczeni trabectedyną (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Należy obserwować klirens kreatyniny przed i podczas leczenia. Nie wolno stosować trabectedyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min (patrz punkt 4.2).

Neutropenia i trombocytopenia

W związku z leczeniem trabectedyną bardzo często zgłaszana jest neutropenia 3. lub 4. stopnia i trombocytopenia. Morfologię krwi, wzór odsetkowy i liczbę płytek krwi należy zbadać przed leczeniem, raz w tygodniu podczas dwóch pierwszych cykli a następnie zbadać jednorazowo pomiędzy kolejnymi cyklami (patrz punkt 4.2). Pacjenci, u których pojawiła się gorączka, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. W takim przypadku należy natychmiast rozpocząć aktywne leczenie wspomagające.

Nudności i wymioty

Profilaktykę przeciwwymiotną przy użyciu deksametazonu należy stosować u wszystkich pacjentów (patrz punkt 4.2).

Rabdomioliza i poważne zwiększenie aktywności CK (> 10 x GGN)

Nie wolno stosować trabektedyny u pacjentów z CK > 2,5 GGN (patrz punkt 4.2). Rabdomiolizę zgłaszano niezbyt często, zwykle w związku z mielotoksycznością, poważnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych i (lub) niewydolnością nerek. W związku z tym należy ściśle obserwować CPK, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy toksyczności. Jeśli pojawi się rabdomioliza zgodnie ze wskazaniem należy szybko zastosować środki wspomagające takie jak dożylne nawodnienie, alkalinizację moczu i dializę. Leczenie lekiem Yondelis należy przerwać do uzyskania pełnej poprawy u pacjenta.

Należy zachować ostrożność, jeśli równocześnie z trabektedyną podawane są leki, z którymi wiąże się rabdomioliza (np. statyny), ponieważ ryzyko rabdomiolizy może być wówczas większe.

Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (LFT)

Odwracalne ostre podwyższenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) zgłaszano u większości pacjentów. Leku Yondelis nie wolno stosować u pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny. U pacjentów z podwyższoną pomiędzy cyklami aktywnością AspAT i AlAT oraz fosfatazy zasadowej może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Reakcje w miejscu podania

Zdecydowanie zaleca się stosowanie dostępu przez cewnik założony do żyły centralnej (patrz punkt 4.2). Jeśli trabektedyna jest podawana przez cewnik założony do żyły obwodowej, u pacjentów mogą wystąpić potencjalnie poważne reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Inne

Należy unikać jednoczesnego podawania leku Yondelis z potencjalnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jeśli nie jest to możliwe, wymagane jest ściśle obserwowanie objawów toksyczności i należy brać pod uwagę zmniejszenie dawki trabektedyny.

Należy zachować ostrożność, jeśli równocześnie z trabektedyną podawane są leki, z którymi wiąże się toksyczność wątrobową, ponieważ ryzyko takiej toksyczności może być wówczas większe.

Stosowanie trabektedyny w skojarzeniu z fenytoiną, może zmniejszyć wchłanianie fenytoiny prowadząc do zaostrzenia napadów drgawkowych. Nie zaleca się stosowania trabektedyny z fenytoiną lub szczepionkami osłabiającymi wątrobę, a w przypadku szczepionki przeciwko żółtej febrze stosowanie trabektedyny jest szczególnie przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania trabektedyny i picia alkoholu (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia mężczyźni zdolni do zapłodnienia i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne i w przypadku kobiet dodatkowo przez 3 miesiące po jego zakończeniu, oraz natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli dojdzie do zapłodnienia, a w przypadku mężczyzn dodatkowo przez 5 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę (fiolkę), to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych substancji na trabektedynę

Nie prowadzono badań interakcji leków *in vivo*. Ponieważ trabektedyna jest głównie metabolizowana przez CYP3A4, jednoczesne podawanie leków, które hamują ten izoenzym (np. ketokonazol, flukonazol, rytonawir lub klarytromycyna) może zmniejszyć metabolizm i zwiększyć stężenie trabektedyny w organizmie. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie tych leków, konieczne jest ściśle monitorowanie objawów toksyczności (patrz punkt 4.4). I podobnie, jednoczesne stosowanie trabektedyny z silnymi lekami indukującymi ten enzym (np. ryfampicyna, fenobarbital, ziele dziurawca) może zmniejszyć ekspozycję układową trabektedyny.

Konieczne jest unikanie spożycia alkoholu podczas leczenia trabektedyną w związku z działaniem toksycznym leku na wątrobę (patrz punkt 4.4).

Badania niekliniczne wykazały, że trabektedyna jest substratem dla P-gp. Równoczesne podawanie inhibitorów Pgp np. cyklosporyny lub werapamilu może zmienić dystrybucję i (lub) eliminację trabektedyny. Nie ustalono znaczenia takiej interakcji np. toksyczności dla OUN. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku w czasie ciąży. Jednak na podstawie znanego mechanizmu działania trabektedyny, jeśli lek jest stosowany u pacjentki w ciąży, może powodować poważne wady wrodzone. Trabektedyny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli lek jest stosowany w okresie ciąży, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu (patrz punkt 5.3) i prowadzić ścisłą obserwację. Jeśli trabektedyna jest podawana pod koniec ciąży, noworodki należy objąć ścisłą obserwacją w zakresie potencjalnych działań niepożądanych.

Płodność

Podczas leczenia mężczyźni zdolni do zapłodnienia i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne, w przypadku kobiet dodatkowo przez 3 miesiące po jego zakończeniu, oraz natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli dojdzie do zapłodnienia (patrz punkt 5.3), a w przypadku mężczyzn dodatkowo przez 5 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Trabektedyna może powodować działania genotoksyczne. Pacjenci powinni zwrócić się o poradę w sprawie zakonserwowania spermy przed rozpoczęciem leczenia w związku z możliwością nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej lekiem Yondelis.

Jeśli podczas leczenia nastąpi zajście w ciążę należy brać pod uwagę konsultacje genetyczne. Ponadto konsultacje genetyczne są wskazane w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia.

Laktacja

Nie wiadomo, czy trabektedyna przenika do mleka kobiet. Przenikania trabektedyny do mleka nie badano na zwierzętach. Karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia i 3 miesiące po jego zakończeniu (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak u pacjentów otrzymujących

trabektedynę zgłaszano zmęczenie i (lub) astenię. Pacjenci, u których wystąpi którykolwiek z tych objawów, nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Jeśli nie określono inaczej poniższy profil bezpieczeństwa leku Yondelis oparto na ocenie badań klinicznych u 569 pacjentów leczonych do kwietnia 2007 roku zalecanym schematem leczenia w związku z kilkoma typami raka obejmującymi mięsaka tkanek miękkich, raka piersi, kostniakomięsaka, raka jajnika, GIST, czerniaka złośliwego i raka nerki.

Działania niepożądane różnego stopnia można przewidywać u około 91% pacjentów. Przewiduje się, że u około 40% pacjentów wystąpią działania niepożądane 3. lub 4. stopnia. Najczęściej występujące działania niepożądane o różnym stopniu nasilenia obejmowały nudności, zmęczenie, wymioty, jadłowstręt, neutropenię i zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT.

Działania niepożądane zakończone zgonem nastąpiły u 1,9% pacjentów. Często wynikały one z połączenia zdarzeń obejmujących pancytopenię, neutropenię z gorączką, czasami z posocznicą, udziałem wątroby, niewydolnością nerek i rabdomiolizą.

Reakcje niepożądane

Częstości objawów niepożądanych podanych poniżej sklasyfikowano jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u $\geq 1\%$ pacjentów zgodnie z klasyfikacją układ/narząd MedDRA. Wykorzystano działania niepożądane i wartości badań laboratoryjnych w celu przedstawienia częstości występowania. W ramach każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według stopnia nasilenia.

Klasyfikacja układ/narząd	Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych przy zastosowaniu zalecanego dawkowania [1,5 mg/m ² pc., wlew 24-godzinny co 3 tygodnie (24-h q3wk)]
Badania diagnostyczne	Bardzo często Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi Często Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia Często Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Ból głowy Często Neuropatia czuciowa obwodowa, zaburzenia smaku, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, nudności, zaparcie Często Biegunka, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, dyspepsja, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Łysienie

Klasyfikacja układ/narząd	Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych przy zastosowaniu zalecanego dawkowania [1,5 mg/m ² pc., wlew 24-godzinny co 3 tygodnie (24-h q3wk)]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	Często Ból mięśni, ból stawów, ból pleców
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Jadłowstręt Często Odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hipokaliemia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często Zakażenie
Zaburzenia naczyniowe	Często Niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie, astenia Często Gorączka, obrzęk, obrzęk obwodowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często Hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy
Zaburzenia psychiczne	Często Bezsennosc

Najczęściej występujące działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia: Neutropenia wystąpiła u 77% pacjentów. Neutropenia 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio u 26% i 24% pacjentów. Analiza cykli wykazała wystąpienie neutropenii 3. i 4. stopnia odpowiednio w około 19% i 8% cykli, a neutropenia z gorączką wystąpiła u 2% pacjentów i w < 1% cykli.

Neutropenia występowała zgodnie z przewidywalnym wzorem obejmującym gwałtowny początek i odwracalność z rzadko towarzyszącą jej gorączką lub zakażeniem.

Trombocytopenia: Trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio u 11% i 2% pacjentów. Analiza cykli wykazała, że trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio w 3% i w < 1% cykli. Krwawienia towarzyszące trombocytopenii występowały u < 1% pacjentów.

Niedokrwistość: Niedokrwistość wystąpiła u 93% pacjentów, jednak u 46% pacjentów niedokrwistość była obecna w badaniu początkowym. Niedokrwistość 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio u 10% i 3% pacjentów. Analiza cykli wykazała, że niedokrwistość 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio w 3% i w < 1% cykli.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podwyższenie AspAT/AlAT: Przemijające zwiększenia 3. stopnia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) obserwowano odpowiednio u 38% i 44% pacjentów, a zwiększenia 4. stopnia odpowiednio u 3% i 7% pacjentów. Średnia czasu do osiągnięcia wartości maksymalnych wynosiła 5 dni zarówno dla AspAT jak i AlAT. Większość tych podwyższonych wartości zmniejszyła się do 1. stopnia lub ustąpiła do 14.-15. dnia (patrz punkt 4.4). Zwiększenie 3. stopnia w zakresie AspAT i AlAT nastąpiło odpowiednio u 12% pacjentów w 20% cykli. Zwiększenie

4. stopnia w zakresie AspAT i AlAT nastąpiło odpowiednio u 1% pacjentów w 2% cykli. Większość przypadków podwyższenia aminotransferaz w ciągu 15 dni uległa poprawie do 1. stopnia lub poziomu przed rozpoczęciem leczenia, a mniej niż 2% cykli wymagało czasu do poprawy dłuższego niż 25 dni. Podwyższenia AlAT i AspAT nie występowały zgodnie ze wzorem kumulacji, lecz wykazywały tendencję do złagodzenia podwyższenia wraz z upływem czasu.

Hiperbilirubinemia: Zwiększenia bilirubiny 1. i 2. stopnia obserwowano u 23% pacjentów. Hiperbilirubinemia 3. stopnia wystąpiła u 1% pacjentów. Maksymalne wartości bilirubiny występowały w ciągu około tygodnia po rozpoczęciu i ustępowały w ciągu około dwóch tygodni od rozpoczęcia.

Kliniczne objawy ciężkiego uszkodzenia wątroby występowały niezbyt często i wynosiły mniej niż 1% indywidualnych objawów podmiotowych i przedmiotowych obejmując żółtaczkę, powiększenie wątroby lub ból wątroby. Śmiertelność związana z obecnością uszkodzenia wątroby występowała u mniej niż 1% pacjentów.

Inne reakcje niepożądane

Nudności, wymioty, biegunka i zaparcie: Nudności i wymioty zgłaszano odpowiednio u 63% i 38,5% pacjentów: Nudności i wymioty 3. i 4. stopnia zgłaszano odpowiednio u 6% i 6,5% pacjentów. Biegunkę i zaparcie 3-4. stopnia zgłaszano u mniej niż 1% pacjentów.

Zapalenie jamy ustnej: Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 3-4. stopnia zgłaszano u mniej niż 1% pacjentów.

Zmęczenie/astenia: Zmęczenie/astenia 3-4. stopnia występowały odpowiednio u 9% i 1% pacjentów.

Jadłowstręt: Jadłowstręt 3-4. stopnia zgłaszano u mniej niż 1% pacjentów.

Zwiększenie aktywności CK i rabdomioliza: Zwiększenia aktywności CK któregośkolwiek stopnia zgłaszano u 26% pacjentów. Zwiększenia aktywności CK 3. i 4. stopnia zgłaszano u 4% pacjentów. Zwiększenia aktywności CK z towarzyszącą rabdomiolizą zgłaszano u mniej niż 1% pacjentów.

Duszność: Duszność 3-4. stopnia zgłaszano jako związaną z trabektedyną u 2% pacjentów.

Łysienie: Łysienie zgłaszano u około 3% wszystkich pacjentów i większość przypadków była 1. stopnia.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją ograniczone dane na temat skutków przedawkowania trabektedyny. Większość przewidywanych objawów toksyczności dotyczy przewodu pokarmowego, supresji szpiku kostnego i wątroby. Brak specjalnego antidotum w przypadku przedawkowania trabektedyny. W przypadku przedawkowania pacjenci powinni być pod ścisłą obserwacją i zgodnie z wymaganiem należy stosować objawowe leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy, kod ATC: L01CX01.

Mechanizm działania

Trabektedyna wiąże się z dużym rowkiem DNA zginając helisę do głównego rowka. Takie wiązanie z DNA uwalnia kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące

DNA i ścieżki naprawy DNA powodując zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabectedyny *in vitro* i *in vivo* wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych takich jak mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy.

Skuteczność kliniczna

Dane o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania trabectedyny opierają się na wynikach randomizowanego badania z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi, u których nastąpiła progresja choroby lub nawrót po leczeniu przynajmniej antracyklinami lub ifosfamidem. W tym badaniu trabectedynę podawano w dawce 1,5 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny co 3 tygodnie lub w dawce 0,58 mg/m² pc. raz w tygodniu we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny przez 3 tygodnie w 4-tygodniowym cyklu. Określona w protokole analiza końcowego czasu do progresji (TTP) wykazała 26,6% zmniejszenie względnego ryzyka progresji u pacjentów leczonych w grupie 24-h q3wk (odsetek ryzyka = 0,734 przedział ufności 0,554-0,974). Mediana wartości TTP wynosiła 3,7 miesiąca (przedział ufności: 2,1-5,4 miesiąca) w grupie 24-h q3wk i 2,3 miesiąca (przedział ufności: 2,0-3,5 miesiąca) w grupie 3-h qwk (p=0,0302). Nie stwierdzono istotnych różnic w ogólnym przeżyciu (OS). Mediana OS w schemacie leczenia 24-h q3wk wynosiła 13,9 miesiąca (przedział ufności 12,5-18,6) i 60,2% pacjentów było żywych po upływie 1 roku (przedział ufności: 52,0-68,5%).

Dodatkowe dane skuteczności są dostępne z 3 jednoramiennych badań II fazy z podobnymi populacjami leczonymi takim samym schematem leczenia. W tych badaniach oceniano 100 pacjentów z tłuszczakomięsakami i nowotworami gładkokomórkowymi oraz 83 pacjentów z innymi typami mięsaka.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji o tym produkcie leczniczym.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli będzie to konieczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja układowa po podaniu podczas 24-godzinnego wlewu dożylnego ze stałą prędkością jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek do 1,8 mg/m² pc. włącznie. Profil farmakokinetyki trabectedyny jest zgodny z wielo-kompartментowym modelem dostępności.

Po podaniu dożylnym trabectedyna wykazuje dużą objętość dystrybucji zgodną z wiązaniem w dużym zakresie z białkami tkanek i osocza (94 do 98% trabectedyny w osoczu wiąże się z białkami). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u ludzi przekracza 5000 l.

Cytochrom P450 3A4 jest głównym izoenzymem cytochromu P450 dla metabolizmu utleniającego trabectedyny w klinicznie istotnych stężeniach. Inne enzymy P450 mogą przyczyniać się do metabolizmu. Trabectedyna nie indukuje ani nie hamuje głównych enzymów cytochromu P450.

Eliminacja przez nerki niezmienionej trabectedyny u ludzi jest mała (poniżej 1%). Końcowy okres półtrwania jest długi (wartość populacji końcowej fazy eliminacji: 180 godz.). Po podaniu znakowanej radioaktywnie trabectedyny u pacjentów z rakiem, średnio odzyskana radioaktywność (SD) w kale wynosiła 58% (17%) a średnio odzyskana radioaktywność (SD) w moczu wynosiła 5,8% (1,73%). Na podstawie szacunkowej oceny populacji dla klirensu osoczowego trabectedyny (31,5 l/godz.) i stosunku krew/osocze (0,89), klirens trabectedyny w całej krwi wynosi około 35 l/godz. Taka wartość stanowi około jedną trzecią części wątrobowego przepływu krwi u ludzi. Zatem współczynnik ekstrakcji trabectedyny można uznać za umiarkowany. Zróznicowanie pomiędzy poszczególnymi

pacjentami ocenianej populacji w zakresie klirensu osoczkowego trabektedyny wynosiło 51%, a zróżnicowanie u tego samego pacjenta wynosiło 28%.

Specjalne populacje pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacji wskazała, że ani wiek (zakres od 19 do 83 lat) ani płeć nie ma wpływu na klirens osoczkowy trabektedyny. Nie badano wpływu rasy i przynależności do grup społecznych na farmakokinetykę trabektedyny.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Brak istotnego wpływu czynności nerek mierzonej za pomocą klirensu kreatyniny na farmakokinetykę trabektedyny w zakresie wartości ($\geq 34,4$ ml/min) obecnych u pacjentów włączonych do badań klinicznych. Brak dostępnych danych u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 34,4 ml/min. Mała ($< 9\%$ u wszystkich badanych pacjentów) odzyskana całkowita radioaktywność w moczu po pojedynczym podaniu dawki trabektedyny znakowanej ^{14}C wskazuje, że zaburzenie czynności nerek ma niewielki wpływ na eliminację trabektedyny lub jej metabolitów.

Zaburzenie czynności wątroby

Chociaż analiza populacji nie wykazała związku pomiędzy stężeniami enzymów wątrobowych w surowicy a klirensiem osoczkowym trabektedyny, układowa ekspozycja trabektedyny może być zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym uzasadniona jest ścisła obserwacja objawów toksyczności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wskazują, że trabektedyna ma ograniczony wpływ na układ sercowo-naczyniowy, oddechowy i OUN przy ekspozycji poniżej klinicznego zakresu terapeutycznego w warunkach AUC.

Działanie trabektedyny na czynności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego badano *in vivo* (znieczulone małpy *Cynomolgus*). Zastosowano schemat wlewu trwający 1 godzinę w celu uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (wartości C_{\max}) w zakresie obserwowanym w leczeniu. Uzyskane stężenia trabektedyny w osoczu wynosiły $10,6 \pm 5,4$ (C_{\max}) i były wyższe niż stężenia uzyskane u pacjentów po wlewie $1500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ pc. trwającym 24 godz. ($C_{\max} 1,8 \pm 1,1$ ng/ml) i podobne do uzyskanych po podaniu takiej samej dawki we wlewie trwającym 3 godziny ($C_{\max} 10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Mielosupresja i toksyczność wątrobowa zostały wskazane jako podstawowe objawy toksyczności trabektedyny. Stwierdzone objawy toksyczności obejmowały szkodliwy wpływ na hematopoezę (ciężka leukopenia, niedokrwistość oraz zmniejszenie czynności limfatycznej i szpiku kostnego) oraz podwyższone wyniki prób wątrobowych, zwyrodnienie wątrobowokomórkowe, martwicę nabłonka jelit i ciężkie miejscowe odczyny w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniach toksyczności prowadzonych na małpach i obejmujących kilka cykli stwierdzono działanie szkodliwe na nerki.

Te odkrycia były wtórne do ciężkich miejscowych odczynów w miejscu wstrzyknięcia i w związku z tym przypisane bez pewności wpływowi trabektedyny. Niemniej jednak należy zachować ostrożność podczas interpretacji takich danych dotyczących wpływu na nerki i nie można wykluczyć toksyczności związanej z podaniem leku.

Trabektedyna wywiera działanie toksyczne zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Nie prowadzono długoterminowych badań działania rakotwórczego.

Nie prowadzono badań płodności z udziałem trabektedyny, lecz ograniczone zmiany histopatologiczne obserwowano w gruczołach płciowych w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym. Biorąc pod uwagę charakterystykę substancji czynnej (działanie cytotoksyczne i mutagenne) prawdopodobne jest, że lek wywiera wpływ na zdolność do reprodukcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza.

Potasu diwodorofosforan.

Kwas fosforowy (do regulacji pH).

Wodorotlenek potasu (do regulacji pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać leku Yondelis z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki: 24 miesiące.

Po odtworzeniu wykazano stabilność chemiczną i fizyczną leku przez 30 godzin w temperaturze do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony roztwór należy rozcieńczyć i natychmiast zużyć. Jeśli lek nie zostanie rozcieńczony i zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania rozpuszczonego leku, które zwykle nie powinny być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8 °C, jeśli odtworzenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Po rozcieńczeniu wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 30 godzin w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania leku po odtworzeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Yondelis jest dostarczany w bezbarwnych fiolkach ze szkła typu I z gumowym korkiem bromobutyłowym z aluminiowym kapslem.

Jedna fiołka zawiera 0,25 mg trabektedyny.

Jeden kartonik zawiera jedną fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie wlewu dożylnego

Należy stosować odpowiednie techniki aseptyczności. Lek Yondelis należy odtworzyć, a następnie rozcieńczyć przed podaniem wlewu. Jedna fiołka zawierająca 0,25 mg trabektedyny jest rozpuszczona z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Uzyskany roztwór ma stężenie 0,05 mg/ml i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcja odtwarzania

Strzykawką należy wstrzyknąć do fiolki 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Wstrząsnąć fiolką do całkowitego rozpuszczenia. Odtworzony roztwór jest klarownym, bezbarwnym lub lekko żółtawym roztworem, niezawierającym widocznych cząstek.

Taki odtworzony roztwór zawiera 0,05 mg/ml trabektedyny, wymaga dalszego rozcieńczenia i jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Instrukcja rozcieńczenia

Odtworzony roztwór należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań. Wymaganą objętość należy obliczyć w następujący sposób:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{obszar powierzchni ciała (m}^2\text{)} \times \text{indywidualna dawka (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

Odpowiednią objętość roztworu należy pobrać z fiolki i dodać do worka z płynem infuzyjnym zawierającego ≥ 500 ml rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań), jeśli lek ma być podany przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej.

Jeśli dostęp do żyły centralnej nie jest możliwy i należy wykorzystać żyły obwodowe, rozpuszczony roztwór należy podawać do worka infuzyjnego zawierającego $\geq 1\,000$ ml rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań).

Przed podaniem roztwory parenteralne należy kontrolować wzrokowo w zakresie obecności cząstek. Po przygotowaniu wlewu należy go natychmiast podać.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Lek Yondelis jest lekiem cytotoksycznym o działaniu przeciwrakowym i podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji podczas postępowania z lekiem należy zachować ostrożność. Należy przestrzegać zasad prawidłowego postępowania i usuwania leków cytotoksycznych. Personel powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowych technik odtwarzania i rozcieńczania leku i powinien nosić ubranie ochronne obejmujące maskę, gogle i rękawice. Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym lekiem.

W razie przypadkowego kontaktu ze skórą, oczami lub błoną śluzową, miejsce należy natychmiast przemywać obfitą ilością wody.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami w zakresie leków cytotoksycznych.

Nie obserwowano żadnych niezgodności pomiędzy lekiem Yondelis a workami i rurkami z polichlorku winylu (PCW) i polietylenu (PE) oraz tytanowym wszczepialnym systemem dostępu żylnego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Hiszpania

- 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yondelis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1 mg trabektedyny.

1 ml rozpuszczonego roztworu zawiera 0,05 mg trabektedyny.

Substancje pomocnicze:

Jedna fiolka zawiera 8 mg potasu i 0,4 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Yondelis jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i nowotworami gładkokomórkowymi.

4.2 Dawkowanie i droga podawania

Lek Yondelis należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii. Stosowanie leku powinno być ograniczone do wykwalifikowanych onkologów lub innych pracowników służby zdrowia wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych.

Zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Zdecydowanie zaleca się podawanie leku przez cewnik założony do żyły centralnej (patrz punkt 6.6).

Wszystkim pacjentom należy podać dożylnie 20 mg deksametazonu na 30 minut przed podaniem leku Yondelis; nie tylko w celu profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z działaniem hepatoprotekcyjnym tego leku. W razie potrzeby można podać dodatkowe leki przeciwwymiotne.

Leczenie lekiem Yondelis można stosować w przypadku spełniania przez pacjenta poniższych wymaganych kryteriów:

- Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Liczba płytek $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubina \leq górna granica normy

- Fosfataza alkaliczna $\leq 2,5$ górna granica normy (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotydazy lub GGT, jeśli podwyższenie może być pochodzenia kostnego).
- Albumina ≥ 25 g/l.
- Aminotransferaza alaninowa (AIAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5$ x górna granica normy
- Klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min
- Fosfokinaza kreatynowa (CPK) $\leq 2,5$ górnej granicy normy.
- Stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl

Takie same jak powyższe kryteria muszą być spełnione przed ponownym podaniem leku. W przeciwnym razie należy opóźnić podanie leku maksymalnie do 3 tygodni aż do spełnienia tych kryteriów przez pacjenta.

Raz w tygodniu podczas pierwszych dwóch cykli leczenia i przynajmniej raz pomiędzy podaniem leku w kolejnych cyklach należy prowadzić dodatkową obserwację parametrów hematologicznych, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz i CPK.

Taką samą dawkę należy podawać we wszystkich cyklach pod warunkiem, że nie występują objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia oraz pacjent spełnia kryteria wymagane dla ponownego podania leku.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Przed ponownym leczeniem pacjenci muszą spełniać podane powyżej podstawowe kryteria. Jeśli nastąpi którekolwiek z poniższych zdarzeń w dowolnym czasie pomiędzy cyklami, dawkę należy zmniejszyć do $1,2 \text{ mg/m}^2$ podczas kolejnych cykli leczenia:

- Neutropenia $< 500/\text{mm}^3$ trwająca dłużej niż 5 dni lub z towarzyszącą gorączką lub zakażeniem
- Trombocytopenia $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Wzrost bilirubiny $>$ górna granica normy i/lub fosfataza alkaliczna $> 2,5$ x górna granica normy
- Wzrost aminotransferaz (AspAT lub AIAT) $> 2,5$ x górna granica normy, który nie ustąpił do 21. dnia
- Jakiegokolwiek inne działania niepożądane 3. lub 4. stopnia (np. nudności, wymioty, zmęczenie)

Po zmniejszeniu dawki w związku z wystąpieniem objawów toksyczności nie zaleca się zwiększania dawki w kolejnych cyklach. Jeśli którekolwiek objawy toksyczności wystąpią ponownie w kolejnych cyklach u pacjenta wykazującego korzyść kliniczną, dawkę można ponownie zmniejszyć do 1 mg/m^2 pc. W przypadku konieczności dalszego zmniejszenia dawki należy brać pod uwagę odstawienie leku.

Czas trwania leczenia

Podczas badań klinicznych nie określono limitów liczby podanych cykli. Leczenie kontynuowano tak długo, jak obserwowano korzyść kliniczną. Trabektedynę podawano przez 6 lub więcej cykli u 168 z 569 (29,5%) pacjentów leczonych proponowaną dawką i schematem leczenia. Takie leczenie stosowano maksymalnie do 38 cykli. Nie obserwowano kumulacyjnych objawów toksyczności u pacjentów leczonych wielokrotnymi cyklami.

Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci pediatryczni

Dotąd nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczność stosowania trabektedyny u dzieci. W związku z tym dopóki nie będą dostępne dalsze dane, tego leku nie wolno stosować u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie prowadzono żadnych specjalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku. Ogólnie 20% ze 1164 pacjentów w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa było w wieku ponad 65 lat. Nie obserwowano istotnych różnic profilu bezpieczeństwa w tej populacji pacjentów. Wydaje się, że wiek nie wpływa na klirens osoczowy i objętość dystrybucji trabektedyny. Dlatego też nie zaleca się rutynowych modyfikacji dawki opartych wyłącznie na kryterium wiekowym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie prowadzono żadnych badań z proponowanym schematem leczenia u pacjentów z pogorszeniem czynności wątroby. Dlatego też brak dostępnych danych zalecających mniejszą dawkę początkową u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak zaleca się szczególną ostrożność i mogą być konieczne modyfikacje dawki u takich pacjentów ponieważ ekspozycja układowa jest prawdopodobnie zwiększona i toksyczność wątrobowa może być większą. Pacjenci z podwyższonym poziomem bilirubiny nie mogą być leczeni lekiem Yondelis (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i w związku z tym nie wolno stosować leku Yondelis u tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.4). Biorąc pod uwagę profil farmakokinetyki trabektedyny (patrz punkt 5.2), żadne modyfikacje dawki nie są uzasadnione u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek.

Instrukcje dotyczące rozpuszczenia i rozcieńczenia leku przed podaniem podano w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na trabektedynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Współistniejące poważne lub niekontrolowane zakażenie
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Podawanie w leczeniu skojarzonym ze szczepionką przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Aby rozpocząć leczenie lekiem Yondelis pacjenci muszą spełniać określone kryteria w zakresie parametrów czynności wątroby. W związku z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja układowa trabektedyny prawdopodobnie jest zwiększona, a zatem ryzyko toksyczności wątrobowej może być większe i dlatego pacjenci z klinicznie istotnymi chorobami wątroby takimi jak czynne przewlekłe zapalenie wątroby muszą być pod ścisłą obserwacją i w razie potrzeby należy zmodyfikować podawaną im dawkę leku. Pacjenci z podwyższonym poziomem bilirubiny nie mogą być leczeni trabektedyną (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Należy obserwować klirens kreatyniny przed i podczas leczenia. Nie wolno stosować trabektedyny u pacjentów z klirensem kreatyniny < 30 ml/min (patrz punkt 4.2).

Neutropenia i trombocytopenia

W związku z leczeniem trabektedyną bardzo często zgłaszana jest neutropenia 3. lub 4. stopnia i trombocytopenia. Morfologię krwi, wzór odsetkowy i liczbę płytek krwi należy badać w pomiarze początkowym, raz w tygodniu podczas dwóch pierwszych cykli a następnie jednorazowo pomiędzy kolejnymi cyklami (patrz punkt 4.2). Pacjenci, u których pojawiła się gorączka, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. W takim przypadku należy natychmiast rozpocząć aktywne leczenie wspomagające.

Nudności i wymioty

Profilaktykę przeciwwymiotną przy użyciu deksametazonu należy stosować u wszystkich pacjentów (patrz punkt 4.2).

Rabdomioliza i poważne podwyższenia CPK (> 10 x górna granica normy)

Nie wolno stosować trabektedyny u pacjentów z CPK > 2,5 górna granica normy (patrz punkt 4.2). Rabdomiolizę zgłaszano niezbyt często, zwykle w związku z mielotoksycznością, poważnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych i/lub niewydolnością nerek. W związku z tym należy ściśle obserwować CPK, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy toksyczności. Jeśli pojawi się rabdomioliza zgodnie ze wskazaniem należy szybko zastosować środki wspomagające takie jak dożylne nawodnienie, alkalizację moczu i dializę. Leczenie lekiem Yondelis należy przerwać do uzyskania pełnej poprawy u pacjenta.

Należy zachować ostrożność, jeśli równocześnie z trabektedyną podawane są leki, z którymi wiąże się rabdomioliza (np. statyny), ponieważ ryzyko rabdomiolizy może być wówczas większe.

Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (LFT)

Odwracalne ostre podwyższenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AIAT) zgłaszano u większości pacjentów. Leku Yondelis nie wolno stosować u pacjentów z podwyższonym poziomem bilirubiny. Pacjenci z podwyższonym pomiędzy cyklami poziomem AspAT i AIAT oraz fosfatazą alkaliczną mogą wymagać zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).

Reakcje w miejscu podania

Zdecydowanie zaleca się stosowanie dostępu przez cewnik założony do żyły centralnej (patrz punkt 4.2). Jeśli trabektedyna jest podawana przez cewnik założony do żyły obwodowej, u pacjentów mogą wystąpić potencjalnie poważne reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Inne

Należy unikać jednoczesnego podawania leku Yondelis z potencjalnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jeśli nie jest to możliwe, wymagane jest ściśle obserwowanie objawów toksyczności i należy brać pod uwagę zmniejszenie dawki trabektedyny.

Należy zachować ostrożność, jeśli równocześnie z trabektedyną podawane są leki, z którymi wiąże się toksyczność wątrobową, ponieważ ryzyko takiej toksyczności może być wówczas większe.

Stosowanie trabektedyny w skojarzeniu z fenytoiną, może zmniejszyć wchłanianie fenytoiny prowadząc do zaostrzenia konwulsji. Nie zaleca się stosowania trabektedyny z fenytoiną lub szczepionkami osłabiającymi wątrobę, a w przypadku szczepionki przeciwko żółtej febrze stosowanie trabektedyny jest szczególnie przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania trabektedyny i alkoholu (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia mężczyźni zdolni do zapłodnienia i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne i w przypadku kobiet dodatkowo przez 3 miesiące po jego zakończeniu, oraz natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli dojdzie do zapłodnienia, a w przypadku mężczyzn dodatkowo przez 5 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 g) potasu na dawkę (fiolkę), to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych substancji na trabektedynę

Nie prowadzono badań interakcji leków *in vivo*. Ponieważ trabektedyna jest głównie metabolizowana przez CYP3A4, jednoczesne podawanie leków, które hamują ten izoenzym (np. ketokonazol, flukonazol, rytonawir lub klarytromycyna) może zmniejszyć metabolizm i zwiększyć stężenie trabektedyny w organizmie. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie tych leków, konieczne jest ściśle monitorowanie objawów toksyczności (patrz punkt 4.4). I podobnie, jednoczesne stosowanie trabektedyny z silnymi lekami indukującymi ten enzym (np. rifampicyna, fenobarbital, ziele dziurawca) może zmniejszyć ekspozycję układową trabektedyny.

Konieczne jest unikanie spożycia alkoholu podczas leczenia trabektedyną w związku z działaniem toksycznym leku na wątrobę (patrz punkt 4.4).

Badania przedkliniczne wykazały, że trabektedyna jest substratem dla P-gp. Równoczesne podawanie inhibitorów Pgp np. cyklosporyny lub werapamilu może zmienić dystrybucję i/lub eliminację trabektedyny. Nie ustalono znaczenia takiej interakcji np. toksyczności dla CUN. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku w czasie ciąży. Jednak na podstawie znanego mechanizmu działania trabektedyny, jeśli lek jest stosowany u pacjentki w ciąży, może powodować poważne wady wrodzone. Trabektedyny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli lek jest stosowany w okresie ciąży, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu (patrz punkt 5.3) i prowadzić ścisłą obserwację. Jeśli trabektedyna jest podawana pod koniec ciąży, noworodki należy objąć ścisłą obserwacją w zakresie potencjalnych działań niepożądanych.

Płodność

Podczas leczenia mężczyźni zdolni do zapłodnienia i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne i w przypadku kobiet dodatkowo przez 3 miesiące po jego zakończeniu, oraz natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli dojdzie do zapłodnienia (patrz punkt 5.3), a w przypadku mężczyzn dodatkowo przez 5 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Trabektedyna może powodować działania genotoksyczne. Pacjenci powinni zwrócić się o poradę w sprawie zakonserwowania spermy przed rozpoczęciem leczenia w związku z możliwością nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej lekiem Yondelis.

Jeśli podczas leczenia nastąpi zajście w ciążę należy brać pod uwagę konsultacje genetyczne. Ponadto konsultacje genetyczne są wskazane w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia.

Laktacja

Nie wiadomo, czy trabektedyna jest wydzielana do mleka kobiet. Wydzielania trabektedyny do mleka nie badano na zwierzętach. Karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia i 3 miesiące po jego zakończeniu (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak u pacjentów otrzymujących trabectedynę zgłaszano zmęczenie i/lub astenię. Pacjenci, u których wystąpi którykolwiek z tych objawów, nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Jeśli nie określono inaczej poniższy profil bezpieczeństwa leku Yondelis oparto na ocenie badań klinicznych u 569 pacjentów leczonych do kwietnia 2007 roku zalecanym schematem leczenia w związku z kilkoma typami raka obejmującymi mięsaka tkanek miękkich, raka piersi, kostniakomięsaka, raka jajnika, GIST, czerniaka złośliwego i raka nerki.

Działania niepożądane różnego stopnia można przewidywać u około 91% pacjentów. Przewiduje się, że u około 40% pacjentów wystąpią działania niepożądane 3. lub 4. stopnia. Najczęściej występujące działania niepożądane o różnym stopniu nasilenia obejmowały nudności, zmęczenie, wymioty, jadłowstręt, neutropenię i zwiększenie stężenia AspAT/AIAT.

Działania niepożądane zakończone zgonem nastąpiły u 1,9% pacjentów. Często wynikały one z połączenia zdarzeń obejmujących pancytopenię, neutropenię z gorączką, czasami z posocznicą, udziałem wątroby, niewydolnością nerek i rabdomiolizą.

Reakcje niepożądane

Częstości objawów niepożądanych podanych poniżej sklasyfikowano jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u $\geq 1\%$ pacjentów zgodnie z klasyfikacją układów narządowych MedDRA. Wykorzystano działania niepożądane i wartości badań laboratoryjnych w celu przedstawienia częstości występowania. W ramach każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według stopnia nasilenia.

Klasyfikacja układów narządowych	Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych przy zastosowaniu zalecanego dawkowania [1,5 mg/m ² pc., wlew 24-godzinny co 3 tygodnie (24-h q3wk)]
Badania diagnostyczne	Bardzo często Zwiększenie kreatyny fosfokinazy we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi Często Spadek masy ciała
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia Często Neutropenia z gorączką
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Ból głowy Często Neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, nudności, zaparcie Często Biegunka, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, dyspepsja, ból w nadbrzuszu

Klasyfikacja układów narządowych	Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych przy zastosowaniu zalecanego dawkowania [1,5 mg/m²pc., wlew 24-godzinny co 3 tygodnie (24-h q3wk)]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	Często Ból mięśni, ból stawów, ból pleców
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Jadłowstręt Często Odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hipokaliemia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często Zakażenie
Zaburzenia naczyniowe	Często Niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie, astenia Często Gorączka, obrzęk, obrzęk obwodowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często Hiperbilirubinemia, podwyższenie stężenia aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, podwyższenie fosfatazy alkalicznej we krwi, podwyższenie stężenia gamma glutamylotransferazy
Zaburzenia psychiczne	Często Bezsenność

Najczęściej występujące działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia: Neutropenia wystąpiła u 77% pacjentów. Neutropenia 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio u 26% i 24% pacjentów. Analiza cykli wykazała wystąpienie neutropenii 3. i 4. stopnia odpowiednio w około 19% i 8% cykli, a neutropenia z gorączką wystąpiła u 2% pacjentów i w < 1% cykli.

Neutropenia występowała zgodnie z przewidywalnym wzorem obejmującym gwałtowny początek i odwracalność z rzadko towarzyszącą jej gorączką lub zakażeniem.

Trombocytopenia: Trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio u 11% i 2% pacjentów. Analiza cykli wykazała, że trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio w 3% i w < 1% cykli. Krwawienia towarzyszące trombocytopenii występowały u < 1% pacjentów.

Niedokrwistość: Niedokrwistość wystąpiła u 93% pacjentów, jednak u 46% pacjentów niedokrwistość była obecna w badaniu początkowym. Niedokrwistość 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio u 10% i 3% pacjentów. Analiza cykli wykazała, że niedokrwistość 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio w 3% i w < 1% cykli.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podwyższenie AspAT/AIAT: Przejściowe podwyższenia 3. stopnia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AIAT) obserwowano odpowiednio u 38% i 44% pacjentów, a podwyższenia 4. stopnia odpowiednio u 3% i 7% pacjentów. Średnia czasu do osiągnięcia wartości

maksymalnych wynosiła 5 dni zarówno dla AspAT jak i AIAT. Większość tych podwyższonych wartości zmniejszyła się do 1. stopnia lub ustąpiła do 14.-15. dnia (patrz punkt 4.4). Podwyższenie 3. stopnia w zakresie AspAT i AIAT nastąpiło odpowiednio u 12% pacjentów w 20% cykli. Podwyższenie 4. stopnia w zakresie AspAT i AIAT nastąpiło odpowiednio u 1% pacjentów w 2% cykli. Większość przypadków podwyższenia transaminaz w ciągu 15 dni uległa poprawie do 1. stopnia lub poziomu przed rozpoczęciem leczenia, a mniej niż 2% cykli wymagało czasu do poprawy przekraczającego 25 dni. Podwyższenia AIAT i AspAT nie występowały zgodnie ze wzorem kumulacji, lecz wykazywały tendencję do złagodzenia podwyższenia wraz z upływem czasu.

Hiperbilirubinemia: Podwyższenia bilirubiny 1. i 2. stopnia obserwowano u 23% pacjentów. Hiperbilirubinemia 3. stopnia wystąpiła u 1% pacjentów. Maksymalne wartości bilirubiny występowały w ciągu około tygodnia po rozpoczęciu i ustępowały w ciągu około dwóch tygodni od rozpoczęcia.

Kliniczne objawy ciężkiego uszkodzenia wątroby występowały niezbyt często i wynosiły mniej niż 1% indywidualnych objawów podmiotowych i przedmiotowych obejmując żółtaczkę, powiększenie wątroby lub ból wątroby. Śmiertelność związana z obecnością uszkodzenia wątroby występowała u mniej niż 1% pacjentów.

Inne reakcje niepożądane

Nudności, wymioty, biegunka i zaparcie: Nudności i wymioty zgłaszano odpowiednio u 63% i 38,5% pacjentów. Nudności i wymioty 3. i 4. stopnia zgłaszano odpowiednio u 6% i 6,5% pacjentów. Biegunkę i zaparcie 3-4. stopnia zgłaszano u mniej niż 1% pacjentów.

Zapalenie jamy ustnej: Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 3-4. stopnia zgłaszano u mniej niż 1% pacjentów.

Zmęczenie/astenia: Zmęczenie/astenia 3-4. stopnia występowały odpowiednio u 9% i 1% pacjentów.

Jadłowstręt: Jadłowstręt 3-4. stopnia zgłaszano u mniej niż 1% pacjentów.

Podwyższenie CPK i rabdomioliza: Podwyższenia CPK któregośkolwiek stopnia zgłaszano u 26% pacjentów. Podwyższenia CPK 3. i 4. stopnia zgłaszano u 4% pacjentów. Podwyższenia CPK z towarzyszącą rabdomiolizą zgłaszano u mniej niż 1% pacjentów.

Duszność: Duszność 3-4. stopnia zgłaszano jako związaną z trabektedyną u 2% pacjentów.

Łysienie: Alopecję zgłaszano u około 3% wszystkich pacjentów i większość przypadków była 1. stopnia.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją ograniczone dane na temat skutków przedawkowania trabektedyny. Większość przewidywanych objawów toksyczności dotyczy przewodu pokarmowego, supresji szpiku kostnego i wątroby. Brak specjalnego antidotum w przypadku przedawkowania trabektedyny. W przypadku przedawkowania pacjenci powinni być pod ścisłą obserwacją i zgodnie z wymaganiem należy stosować objawowe leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy, kod ATC: L01CX01.

Mechanizm działania

Trabektedyna wiąże się z dużym rowkiem DNA zginając helisę do głównego rowka. Takie wiązanie z DNA uwalnia kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA powodując zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabektedyny *in vitro* i *in vivo* wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych takich jak mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy.

Skuteczność kliniczna

Dane skuteczności i bezpieczeństwa trabektedyny opierają się na wynikach randomizowanego badania z udziałem pacjentów z lokalnie zaawansowanymi lub przerzutowymi tłuszczakomięsakami i nowotworami gładkokomórkowymi, u których nastąpiła progresja choroby lub nawrót po leczeniu przynajmniej antracyklinami lub ifosfamidem. W tym badaniu trabektedynę podawano w dawce 1,5 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny co 3 tygodnie lub w dawce 0,58 mg/m² pc. raz w tygodniu we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny przez 3 tygodnie w 4-tygodniowym cyklu. Określona w protokole analiza końcowego czasu do progresji (TTP) wykazała 26,6% zmniejszenie względnego ryzyka progresji u pacjentów leczonych w grupie 24-h q3wk (odsetek ryzyka = 0,734 przedział ufności 0,554-0,974). Mediany wartości TTP wynosiły 3,7 miesiąca (przedział ufności: 2,1-5,4 miesiąca) w grupie 24-h q3wk i 2,3 miesiąca (przedział ufności: 2,0-3,5 miesiąca) w grupie 3-h qwk (p=0,0302). Nie stwierdzono istotnych różnic w ogólnym przeżyciu (OS). Mediana OS w schemacie leczenia 24-h q3wk wynosiła 13,9 miesiąca (przedział ufności 2,5-18,6) i 60,2% pacjentów było żywych po upływie 1 roku (przedział ufności: 52,0-68,5%).

Dodatkowe dane skuteczności są dostępne z 3 jednoramiennych badań II fazy z podobnymi populacjami leczonymi takim samym schematem leczenia. W tych badaniach oceniano 100 pacjentów z tłuszczakomięsakami i nowotworami gładkokomórkowymi oraz 83 pacjentów z innymi typami mięsaka.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji o tym produkcie leczniczym.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli będzie to konieczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja układowa po podaniu podczas 24-godzinnej wlewu dożylnego ze stałą prędkością jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek do 1,8 mg/m² pc. włącznie. Profil farmakokinetyki trabektedyny jest zgodny z wielo-kompartmencowym modelem dostępności.

Po podaniu dożylnym trabektedyna wykazuje dużą objętość dystrybucji zgodną z wiązaniem w dużym zakresie z białkami tkanek i osocza (94 do 98% trabektedyny w osoczu wiąże się z białkami). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u ludzi przekracza 5000 l.

Cytochrom P450 3A4 jest głównym izoenzymem cytochromu P450 dla metabolizmu utleniającego trabektedyny w klinicznie istotnych stężeniach. Inne enzymy P450 mogą przyczyniać się do metabolizmu. Trabektedyna nie indukuje ani nie hamuje głównych enzymów cytochromu P450.

Eliminacja przez nerki niezmienionej trabektedyny u ludzi jest mała (poniżej 1%). Końcowy okres półtrwania jest długi (wartość populacji końcowej fazy eliminacji: 180 godz.). Po podaniu znakowanej radioaktywnie trabektedyny u pacjentów z rakiem, średni odzysk (SD) radioaktywności w kale wynosił 58% (17%) a średni odzysk (SD) w moczu wynosił 5,8% (1,73%). Na podstawie szacunkowej oceny populacji dla klirensu osoczkowego trabektedyny (31,5 l/godz.) i stosunku krew/osocze (0,89), klirens trabektedyny w całej krwi wynosi około 35 l/godz. Taka wartość stanowi około jedną trzecią części wątrobowego przepływu krwi u ludzi. Zatem współczynnik ekstrakcji trabektedyny można

uznać za umiarkowany. Zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi pacjentami ocenianej populacji w zakresie klirensu osoczkowego trabektedyny wynosiło 51%, a zróżnicowanie u tego samego pacjenta wynosiło 28%.

Specjalne populacje pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacji wskazała, że ani wiek (zakres od 19 do 83 lat) ani płeć nie ma wpływu na klirens osoczkowy trabektedyny. Nie badano wpływu rasy i przynależności do grup społecznych na farmakokinetykę trabektedyny.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Brak istotnego wpływu czynności nerek mierzonej za pomocą klirensu kreatyniny na farmakokinetykę trabektedyny w zakresie wartości ($\geq 34,4$ ml/min) obecnych u pacjentów włączonych do badań klinicznych. Brak jest dostępnych danych u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 34,4 ml/min. Mały odzysk ($< 9\%$ u wszystkich badanych pacjentów) całkowitej radioaktywności w moczu po pojedynczym podaniu dawek trabektedyny znakowanej ^{14}C wskazuje, że zaburzenie czynności nerek ma niewielki wpływ na eliminację trabektedyny lub jej metabolitów.

Zaburzenie czynności wątroby

Chociaż analiza populacji nie wykazała związku pomiędzy stężeniami enzymów wątrobowych w surowicy a klirensiem osoczkowym trabektedyny, układowa ekspozycja trabektedyny może być zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym uzasadniona jest ścisła obserwacja objawów toksycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wskazują, że trabektedyna ma ograniczony wpływ na układ sercowo-naczyniowy, oddechowy i CUN przy ekspozycji poniżej klinicznego zakresu terapeutycznego w warunkach AUC.

Działanie trabektedyny na czynności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego badano *in vitro* (znieczulone małpy *Cynomolgus*). Zastosowano schemat wlewu trwający 1 godzinę w celu uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (wartości C_{\max}) w zakresie obserwowanym w leczeniu. Uzyskane stężenia trabektedyny w osoczu wynosiły $10,6 \pm 5,4$ (C_{\max}) i były wyższe niż stężenia uzyskane u pacjentów po wlewie $1500 \pm \text{g/m}^2$ pc. trwającym 24 godz. (C_{\max} $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) i podobne do uzyskanych po podaniu takiej samej dawki we wlewie trwającym 3 godziny (C_{\max} $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Mielosupresja i toksyczność wątrobowa zostały wskazane jako podstawowe objawy toksyczności trabektedyny. Stwierdzone objawy toksyczności obejmowały toksyczny wpływ na hematopoezę (ciężka leukopenia, niedokrwistość oraz zmniejszenie czynności limfatycznej i szpiku kostnego) oraz podwyższone wyniki prób wątrobowych, zwyrodnienie wątrobowokomórkowe, martwicę nabłonka jelit i ciężkie miejscowe odczyny w miejscu wstrzyknięcia. W badaniach toksyczności prowadzonych na małpach i obejmujących kilka cykli stwierdzono działanie toksyczne na nerki. Te odkrycia były wtórne do ciężkich miejscowych odczynów w miejscu wstrzyknięcia i w związku z tym przypisane bez pewności wpływowi trabektedyny. Niemniej jednak należy zachować ostrożność podczas interpretacji takich danych dotyczących wpływu na nerki i nie można wykluczyć toksyczności związanej z podaniem leku.

Trabektedyna wywiera działanie toksyczne zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Nie prowadzono długoterminowych badań działania rakotwórczego.

Nie prowadzono badań płodności z udziałem trabektedyny, lecz ograniczone zmiany histopatologiczne obserwowano w gruczołach płciowych w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym. Biorąc pod uwagę charakter substancji czynnej (działanie cytotoksyczne i mutagenne) prawdopodobne jest, że lek wywiera wpływ na zdolność do reprodukcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza.

Potasu diwodorofosforan.

Kwas fosforowy (do regulacji pH).

Wodorotlenek potasu (do regulacji pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać leku Yondelis z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki: 24 miesiące.

Po odtworzeniu wykazano stabilność chemiczną i fizyczną leku przez 30 godzin w temperaturze do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia odtworzony roztwór należy rozcieńczyć i natychmiast zużyć. Jeśli lek nie zostanie rozcieńczony i zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania rozpuszczonego leku, które zwykle nie powinny trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2 – 8 °C, jeśli rozpuszczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Po rozcieńczeniu wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 30 godzin w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania leku po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Yondelis jest dostarczany w bezbarwnych fiolkach ze szkła typu I z gumowym korkiem bromobutylovym zakrytym aluminiowym kapsłem.

Jedna fiołka zawiera 1 mg trabectedyny.

Jeden kartonik zawiera jedną fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie wlewu dożylnego

Należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną. Lek Yondelis należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć przed podaniem wlewu. Jedna fiołka zawierająca 1 mg trabectedyny jest rozpuszczona z 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Uzyskany roztwór ma stężenie 0,05 mg/ml i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcja rozpuszczenia

Do wstrzyknięcia 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki stosuje się strzykawkę. Wstrząsnąć fiolką do całkowitego rozpuszczenia. Rozpuszczony roztwór jest klarownym, bezbarwnym lub lekko żółtawym roztworem, nie zawierającym widocznych cząstek materii.

Taki rozpuszczony roztwór zawiera 0,05 mg/ml trabectedyny, wymaga dalszego rozcieńczenia i jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Instrukcja rozcieńczenia

Rozpuszczony roztwór należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań. Wymaganą objętość należy obliczyć w następujący sposób:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{obszar powierzchni ciała (m}^2\text{)} \times \text{indywidualna dawka (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

Odpowiednią objętość roztworu należy pobrać z fiolki i dodać do worka z płynem infuzyjnym zawierającego ≥ 500 ml rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań), jeśli lek ma być podany przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej.

Jeśli dostęp do żyły centralnej nie jest możliwy i należy wykorzystać żyły obwodowe, rozpuszczony roztwór należy podawać do worka infuzyjnego zawierającego $\geq 1\ 000$ ml rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań).

Przed podaniem roztwory parenteralne należy kontrolować wzrokowo w zakresie obecności cząstek materii. Po przygotowaniu wlewu należy go natychmiast podać.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Lek Yondelis jest lekiem cytotoksycznym o działaniu przeciwrakowym i podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji podczas postępowania z lekiem należy zachować ostrożność. Należy przestrzegać zasad prawidłowego postępowania i usuwania leków cytotoksycznych. Personel powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowych technik rozpuszczania i rozcieńczania leku i podczas rozpuszczania i rozcieńczania leku powinien nosić ubranie ochronne obejmujące maskę, gogle i rękawice. Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym lekiem.

W razie przypadkowego kontaktu ze skórą, oczami lub błoną śluzową, miejsce należy natychmiast przemywać obfitą ilością wody.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami w zakresie leków cytotoksycznych.

Nie obserwowano żadnych niezgodności pomiędzy lekiem Yondelis a workami i rurkami z polichlorku winylu (PCW) i polietylenu (PE) oraz tytanowym wszczepialnym systemem dostępu żylnego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Hiszpania

- 8. NUMER (-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zapewnić, że system nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa produktu leczniczego zgodnie z opisem w wersji 1,0 podanej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego istnieje i działa przed oraz działa podczas obecności produktu leczniczego na rynku.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zobowiązuje się prowadzić badania i dodatkowy nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, które zostały szczegółowo omówione w planie nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa produktu leczniczego, zgodnie z uzgodnieniem w wersji 3,0 planu zarządzania ryzykiem (RMP) przedstawionego w Module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego i w kolejnych aktualizacjach RMP uzgodnionych przez Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Zgodnie z wytycznymi CHMP w sprawie systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi aktualny RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym raportem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania (PSUR).

Ponadto aktualny RMP należy składać

- Jeśli otrzymane zostały nowe informacje, które mogą mieć wpływ na specyfikację bezpieczeństwa, plan nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych lub działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka
- W ciągu 60 dni od osiągnięcia ważnego etapu (w zakresie nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa lub minimalizacji ryzyka)
- Na żądanie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA)

**C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić następujący program badań w wyznaczonym czasie, wyniki badań są podstawą rocznego oszacowania profilu korzyść/ryzyko.

Ocena pod względem klinicznym:

Prowadzenie dalszych badań w celu wyjaśnienia, czy można określić czynniki prognostyczne odpowiedzi na leczenie lekiem Yondelis u pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich. Powinno to obejmować propozycję oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Yondelis w podgrupie pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi i zostanie przesłane Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) do IV kwartału 2007 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonik zewnętrzny – fiolka 0,25 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yondelis 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Trabectedyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 0,25 mg trabectedyny.
1 ml rozpuszczonego roztworu zawiera 0,05 mg trabectedyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ponadto produkt zawiera: sacharozę, potasu diwodorofosforan, kwas fosforowy i wodorotlenek potasu.
Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka zawierająca 0,25 mg trabectedyny

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie po odtworzeniu i dalszym rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Warunki przechowywania odtworzonego i rozcieńczonego roztworu podano w ulotce dla pacjenta.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek cytotoksyczny. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Numer serii: {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta fiolki – fiolka 0,25 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Yondelis 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Trabektedyna
Podanie iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Numer serii: {numer}

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,25 mg trabektedyny

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonik zewnętrzny – fiolka 1 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yondelis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Trabectedyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 1 mg trabectedyny.
1 ml rozpuszczonego roztworu zawiera 0,05 mg trabectedyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ponadto produkt zawiera: sacharozę, potasu diwodorofosforan, kwas fosforowy i wodorotlenek potasu.

Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka zawierająca 1 mg trabectedyny

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie po odtworzeniu i dalszym rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Warunki przechowywania odtworzonego i rozcieńczonego roztworu podano w ulotce dla pacjenta.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek cytotoksyczny. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Numer serii: {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki – fiołka 1mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Yondelis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Trabektedyna
Podanie iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Numer serii: {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 mg trabektedyny

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Yondelis 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Yondelis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
(Trabektedyna)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Yondelis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Yondelis
3. Jak stosować lek Yondelis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Yondelis
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK YONDELIS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Yondelis jest lekiem przeciwrakowym, którego działanie polega na zapobieganiu namnażania się komórek guza.

Lek Yondelis jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich, jeśli wcześniej stosowane leki okazały się nieskuteczne lub pacjent nie kwalifikuje się do ich zastosowania. Mięsak tkanek miękkich jest chorobą złośliwą, która rozpoczyna się w tkance miękkiej np. w tkance mięśni, tłuszczu lub w innych tkankach (np. chrząstka lub naczynia krwionośne).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU YONDELIS

Kiedy nie stosować leku Yondelis:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na trabektedynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku
- jeśli u pacjenta występuje poważne zakażenie
- jeśli pacjentka karmi piersią
- jeśli u pacjenta planowane jest podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Yondelis:

Leku Yondelis nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby lub nerek. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Yondelis należy powiedzieć lekarzowi o istniejących lub podejrzewanych zaburzeniach czynności wątroby lub nerek.

Należy natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych stanów:

- gorączka, ponieważ lek Yondelis może powodować działania niepożądane mające wpływ na skład krwi lub wątrobę.

- nudności, wymioty lub brak możliwości przyjmowania płynów a zatem zmniejszenie ilości wydalanego moczu pomimo podawania leków przeciwwymiotnych.
- silny ból mięśni, który może być objawem rabdomiolizy (uszkodzenie mięśni, patrz punkt 4).

Leku Yondelis nie wolno stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono dotąd jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej.

Stosowanie leku Yondelis z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach, które pacjent planuje stosować, również tych, które wydawane są bez recepty, szczepionkach i lekach ziołowych.

Nie wolno stosować leku Yondelis, jeśli pacjent otrzymuje szczepionkę przeciwko żółtej febrze oraz nie zaleca się stosowania leku Yondelis, jeśli pacjent ma otrzymać szczepionkę zawierającą żywe wirusy. Działanie leku zawierającego fenytoinę (lek przeciwpadaczkowy) może być zmniejszone, jeśli jednocześnie stosowany jest lek Yondelis i w związku z tym nie jest zalecane takie stosowanie leku.

Jeśli pacjent stosuje inne leki, może być konieczne prowadzenie ścisłej obserwacji, ponieważ działanie leku Yondelis może być zmniejszone [np. leki zawierające ryfampicynę (w leczeniu zakażeń bakteryjnych), fenobarbital (lek przeciwpadaczkowy) lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji)] lub zwiększone [np. leki zawierające ketokonazol lub flukonazol (leczenie zakażeń grzybiczych), rytonawir (leczenie zakażenia wirusem HIV), klarytromycyna (leczenie zakażeń bakteryjnych), cyklosporyna (hamuje działanie układu odpornościowego organizmu) lub werapamil (stosowany w nadciśnieniu i chorobach serca)] w wyniku takiego równoczesnego stosowania.

Jeśli pacjent otrzymuje lek mogący uszkodzić wątrobę lub mięśnie (rabdomioliza) może być konieczne prowadzenie ścisłej obserwacji, jeśli lek Yondelis jest stosowany jednocześnie z takim lekiem, ponieważ istnieje większe ryzyko uszkodzenia. Leki zawierające statyny (obniżające poziom cholesterolu i zapobiegające chorobie sercowo-naczyniowej) są przykładem leków, które mogą powodować uszkodzenie mięśni.

Stosowanie leku Yondelis z jedzeniem i piciem

Nie wolno pić alkoholu podczas leczenia lekiem Yondelis z uwagi na możliwość uszkodzenia wątroby.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Nie wolno stosować leku Yondelis w ciąży ani podczas planowania przez pacjenta/partnera zajścia w ciążę, ponieważ lek może uszkodzić nienarodzone dziecko. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa ciążę. Lekarz może zalecić stosowanie leku Yondelis w ciąży w szczególnych okolicznościach.

Mężczyźni zdolni do zapłodnienia i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne podczas stosowania leku Yondelis i w przypadku kobiet przez dodatkowe 3 miesiące po zakończeniu leczenia oraz w przypadku mężczyzn przez dodatkowe 5 miesięcy po zakończeniu leczenia. W razie zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza i zaleca się konsultację genetyczną, ponieważ lek Yondelis może powodować zmiany genetyczne.

Ponadto konsultacje genetyczne są wskazane w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia. Pacjenci powinni zwrócić się o poradę w sprawie zakonserwowania spermy przed rozpoczęciem leczenia w związku z ryzykiem nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej lekiem Yondelis.

Karmienie piersią

Leku Yondelis nie wolno podawać kobietom karmiącym piersią. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia należy przerwać karmienie piersią i nie rozpoczynać ponownie karmienia, dopóki lekarz nie uzna, że jest to bezpieczne.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas stosowania leku Yondelis pacjent może czuć się zmęczony i osłabiony. Jeśli u pacjenta występują takie objawy, nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Yondelis

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę (fiolkę), to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK YONDELIS

Lek Yondelis jest podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii. Stosowanie leku powinno być ograniczone do wykwalifikowanych onkologów lub innych pracowników służby zdrowia wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych.

Typowa dawka wynosi 1,5 mg/m² powierzchni ciała. Podczas leczenia pacjent będzie objęty ścisłą obserwacją i lekarz określi dawkę najbardziej odpowiednią dla pacjenta.

Przed podaniem lek Yondelis jest rozpuszczony i rozcieńczony przed podaniem do worka z kroplówką do podania dożylnego. Każde podanie leku Yondelis zajmuje około 24 godzin umożliwiając wprowadzenie całego roztworu do organizmu pacjenta.

Aby uniknąć podrażnienia w miejscu podania, zaleca się podawanie leku Yondelis przez cewnik założony do żyły centralnej.

Przed podaniem leku i w razie potrzeby podczas podawania leku Yondelis pacjent otrzyma lek chroniący wątrobę i zmniejszający ryzyko działań niepożądanych takich jak nudności i wymioty.

Infuzja jest podawana co 3 tygodnie.

Długość całego okresu leczenia zależy od postępu i samopoczucia pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta o okresie trwania leczenia. W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy się zwrócić do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Yondelis może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Jeśli pacjent ma wątpliwości odnośnie niżej wymienionych działań niepożądanych, należy zwrócić się do lekarza o ich szczegółowe wyjaśnienie.

Bardzo często (przynajmniej u 1 pacjenta na 10):

- pacjent może odczuwać:
 - zmęczenie
 - zadyszkę (duszność)
 - zwiększoną podatność na siniaki

- krwawienie z nosa
- zwiększoną podatność na zakażenia. Zakażenie może również powodować podwyższoną temperaturę ciała.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

- W określonych sytuacjach może okazać się konieczne wykonanie przez lekarza badań krwi w celu uniknięcia uszkodzenia mięśni (rabdomioliza). W bardzo ciężkich przypadkach może to prowadzić do niewydolności nerek. *Jeśli u pacjenta występuje silny ból mięśni, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.*
- U pacjenta może nastąpić zwiększenie stężenia we krwi żółtego barwnika bilirubiny, co może powodować żółtaczkę (żółtawe zabarwienie skóry, błon śluzowych i oczu).
- U pacjenta może wystąpić ból głowy i osłabienie.
- Ponadto może wystąpić utrata apetytu, nudności lub wymioty i zaparcia. *Jeśli u pacjent występują nudności, wymioty lub brak możliwości przyjmowania płynów a zatem zmniejszenie wydalanego moczu, pomimo podawania leków przeciwwymiotnych, należy natychmiast zwrócić się do lekarza o pomoc.*
- Lekarz zaleci regularne badania krwi w celu wykrycia nieprawidłowości we krwi.

Często (przynajmniej u 1 pacjenta na 100):

- Może wystąpić gorączka. *Jeśli u pacjenta występuje podwyższona temperatura ciała, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.*
- U pacjenta może również występować ból pleców, mięśni i stawów. Może nastąpić uszkodzenie mięśni powodujące ból mięśni, osłabienie i drętwienie. Może wystąpić uogólniony obrzęk lub obrzęk kończyn i wrażenie cierpienia na skórze.
- Może wystąpić biegunka, odwodnienie organizmu, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia trawienia i zmiana poczucia smaku.
- Może wystąpić kaszel.
- Może nastąpić łysienie.
- Pacjent może odczuwać zawroty głowy, problemy z zasypianiem, niskie ciśnienie krwi i nagłe zaczerwienienie twarzy.
- Mogą wystąpić odczyny w miejscu podania wstrzyknięcia

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK YONDELIS

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Yondelis po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie fiolki po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Informacje dotyczące stabilności roztworu po odtworzeniu i rozcieńczeniu podano w części przeznaczonej dla pracowników służby zdrowia.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Yondelis:

- Substancją czynną leku jest trabectedyna.
Yondelis 0,25 mg: Jedna fiolka zawiera 0,25 mg trabectedyny
Yondelis 1 mg: Jedna fiolka zawiera 1 mg trabectedyny.
- Inne składniki leku to sacharoza, potasu diwodorofosforan, kwas fosforowy (do regulacji pH) i wodorotlenek potasu (do regulacji pH).

Jak wygląda lek Yondelis i co zawiera opakowanie

Yondelis jest proszkiem do sporządzania koncentratu do sporządzania do sporządzania roztworu do infuzji. Proszek ma białą lub białawą barwę i znajduje się w szklanej fiolce.

Jeden kartonik zawiera 1 fiolkę 0,25 mg lub 1 mg trabectedyny.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

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

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

W celu uzyskania informacji o tym leku należy zwrócić się do Podmiotu odpowiedzialnego.

Data zatwierdzenia ulotki {MM/RRRR}

Ten lek został dopuszczony do obrotu „w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli będzie to konieczne.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja dotycząca użycia – przygotowanie leku do stosowania, postępowanie i usuwanie jego pozostałości

Należy przestrzegać odpowiednich zasad prawidłowego postępowania i usuwania leków cytotoksycznych. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami w zakresie leków cytotoksycznych.

Personel powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowych technik odtwarzania i rozcieńczania leku Yondelis i powinien nosić ubranie ochronne obejmujące maskę, gogle i rękawice. W razie przypadkowego kontaktu ze skórą, oczami lub błoną śluzową, miejsce należy natychmiast przemyć obfitą ilością wody. Kobiety w ciąży nie mogą mieć kontaktu z tym lekiem.

Przygotowanie wlewu dożylnego:

Lek Yondelis należy odtworzyć, a następnie rozcieńczyć przed podaniem wlewu (patrz również punkt 3). *Należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną.*

Oprócz rozcieńczalnika leku Yondelis nie wolno podawać zmieszanego z innymi lekami w tym samym zestawie. Nie obserwowano żadnych niezgodności pomiędzy lekiem Yondelis a workami i rurkami z polichlorku winylu (PCW) i polietylenu (PE) oraz tytanowym wszczepialnym systemem dostępu żylnego.

Instrukcja rozpuszczenia:

Yondelis 0,25 mg: Do fiolki wstrzyknąć 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Yondelis 1 mg: Do fiolki wstrzyknąć 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Do wstrzyknięcia odpowiedniej objętości jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki stosuje się strzykawkę. Wstrząsnąć fiolką do całkowitego rozpuszczenia. Rozpuszczony roztwór jest klarownym, bezbarwnym lub lekko żółtawym roztworem, niezawierającym widocznych cząstek.

Taki rozpuszczony roztwór zawiera 0,05 mg/ml trabectedyny, wymaga dalszego rozcieńczenia i jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Instrukcja rozcieńczenia:

Rozpuszczony roztwór należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań. Obliczyć wymaganą objętość ze wzoru:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{obszar powierzchni ciała (m}^2\text{)} \times \text{indywidualna dawka (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

Pobrać odpowiednią objętość roztworu z fiolki. Jeśli lek jest podawany za pomocą cewnika umieszczonego w żyłę centralnej, rozpuszczony roztwór należy podawać do worka infuzyjnego zawierającego ≥ 500 ml rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań).

Jeśli dostęp do żyły centralnej nie jest możliwy i należy wykorzystać żyły obwodowe, rozpuszczony roztwór należy dodać do worka infuzyjnego zawierającego $\geq 1\,000$ ml rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań).

Przed podaniem roztworu parenteralnego należy kontrolować wzrokowo w zakresie obecności cząstek. Po przygotowaniu wlewu należy go natychmiast podać.

Stabilność roztworu po rozpuszczeniu:

Rozpuszczony roztwór:

Po odtworzeniu wykazano stabilność chemiczną i fizyczną leku przez 30 godzin w temperaturze do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia odtworzony roztwór należy rozcieńczyć i natychmiast zużyć. Jeśli lek nie zostanie rozcieńczony i zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania odtworzonego roztworu przed

zastosowaniem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temp. 2°C do 8 °C, jeśli odtworzenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Rozcieńczony roztwór:

Po rozcieńczeniu wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 30 godzin w temperaturze do 25°C.