

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Yondelis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Yondelis 0,25 mg

Jedna fiolka proszku zawiera 0,25 mg trabectedyny.

Jeden ml roztworu po rekonstytucji zawiera 0,05 mg trabectedyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Yondelis 1 mg

Jedna fiolka proszku zawiera 1 mg trabectedyny.

Jeden ml roztworu po rekonstytucji zawiera 0,05 mg trabectedyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD) jest wskazany w leczeniu pacjentów z wznową raka jajnika wrażliwego na związki platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Yondelis należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii. Stosowanie produktu powinno być ograniczone do wykwalifikowanych onkologów lub innych pracowników medycznych wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych.

Dawkowanie

W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi $1,5 \text{ mg/m}^2$ pc. podawana w infuzji dożylniej trwającej 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami.

W leczeniu raka jajnika Yondelis należy podawać w dawce $1,1 \text{ mg/m}^2$ pc. raz na trzy tygodnie w infuzji trwającej 3 godziny natychmiast po podaniu PLD w dawce 30 mg/m^2 pc. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na wlew PLD pierwszą dawkę podaje się z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę . Jeśli nie wystąpi reakcja na wlew, kolejne wlewy PLD mogą być podawane w ciągu 1 godziny (szczegółowe wskazówki dotyczące podawania podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL] PLD).

Wszystkim pacjentom należy podać kortykosteroidy, np. 20 mg deksametazonu, dożylnie na 30 minut przed podaniem PLD (w terapii skojarzonej) lub produktu Yondelis (w monoterapii); nie tylko w celu profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z ochronnym działaniem tego produktu leczniczego na wątrobę. W razie potrzeby można podać dodatkowe leki przeciwwymiotne.

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

- Bezwzględna liczba neutrofili (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Liczba płytek $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubina \leq górna granica normy (GGN)
- Fosfataza zasadowa $\leq 2,5 \times$ GGN (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotydazy lub gamma-glutamilo-transpeptydazę (GGT), jeśli podwyższenie może być pochodzenia kostnego).
- Albumina $\geq 25 \text{ g/l}$.
- Aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5 \times$ GGN
- Klirens kreatyniny $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapia), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \text{ }\mu\text{mol/l}$) lub klirens kreatyniny $\geq 60 \text{ ml/min}$ (terapia skojarzona)
- Kinaza kreatynowa (CK) $\leq 2,5 \times$ GGN.
- Stężenie hemoglobiny $\geq 9 \text{ g/dl}$

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

Raz w tygodniu podczas pierwszych dwóch cykli leczenia i przynajmniej raz pomiędzy podaniem produktu 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 produktu.

Dostosowanie 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 o jeden poziom jak podano w tabeli 1 poniżej podczas kolejnych cykli leczenia:

- Neutropenia $< 500/\text{mm}^3$ trwająca dłużej niż 5 dni lub z towarzyszącą gorączką lub zakażeniem
- Trombocytopenia $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Zwiększenie stężenia bilirubiny $> \text{GGN}$ i (lub) fosfatazy zasadowej $> 2,5 \times \text{GGN}$
- Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT lub AlAT) $> 2,5 \times \text{GGN}$ (monoterapia) lub $> 5 \times \text{GGN}$ (terapia skojarzona), 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 (patrz poniżej). Czynniki stymulujące powstawanie kolonii mogą być podawane, jeśli występuje toksyczność hematologiczna, zgodnie z lokalnymi standardami praktyki lekarskiej.

Tabela 1 Modyfikacje dawkowania Yondelis (w leczeniu mięsaka tkanek miękkich monoterapią lub w leczeniu raka jajnika terapią skojarzoną) i PLD

	Mięsak tkanek miękkich	Rak jajnika	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Dawka początkowa	1,5 mg/m ² pc.	1,1 mg/m ² pc.	30 mg/m ² pc.
Pierwsze zmniejszenie	1,2 mg/m ² pc.	0,9 mg/m ² pc.	25 mg/m ² pc.
Drugie zmniejszenie	1 mg/m ² pc.	0,75 mg/m ² pc.	20 mg/m ² pc.

Szczegółowe wskazówki dotyczące dostosowania dawki PLD należy znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego PLD.

W przypadku konieczności dalszego zmniejszenia dawki należy brać pod uwagę odstawienie produktu.

Czas trwania leczenia

Podczas badań klinicznych nie określono limitów liczby podanych cykli. Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo obserwowano korzyść kliniczną. Yondelis podawano przez 6 lub więcej cykli u 29,5% i 52% pacjentów leczonych dawką i schematem leczenia odpowiednio w monoterapii i terapii skojarzonej. Leczenie monoterapią i terapią skojarzoną stosowano maksymalnie w odpowiednio 38 i 21 cyklach. Nie obserwowano kumulacyjnych objawów toksyczności u pacjentów leczonych wielokrotnymi cyklami.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Yondelis nie należy stosować u dzieci w wieku do 18 lat, ze zdiagnozowanym mięsakiem, ze względu na brak potwierdzenia skuteczności leczenia (patrz punkt 5.1, aby zapoznać się z wynikami badania mięsaka u dzieci).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie prowadzono żadnych specjalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku. Ogólnie 20% ze 1164 pacjentów w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa badań klinicznych dotyczących monoterapii było w wieku ponad 65 lat. Spośród 333 pacjentów z rakiem jajnika otrzymujących trabectedynę w połączeniu z PLD, 24% było w wieku 65 lat lub więcej, a 6% w wieku ponad 75 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.

Zaburzenia wątroby

Zaleca się szczególną ostrożność i mogą być konieczne modyfikacje dawki u pacjentów z zaburzeniami wątroby, ponieważ ekspozycja układowa na trabektedynę jest zwiększona i toksyczność wątrobowa może być większa. Pacjenci z podwyższonym stężeniem bilirubiny w surowicy w badaniu początkowym nie mogą być leczeni produktem Yondelis. Należy monitorować badania czynności wątroby w trakcie leczenia produktem leczniczym Yondelis, ponieważ może okazać się wskazane dostosowanie dawki (patrz Tabela 1 i punkt 4.4).

Zaburzenia nerek

Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min w monoterapii i < 60 ml/min w terapii skojarzonej) i w związku z tym nie wolno stosować produktu 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 zaburzeniem czynności nerek.

Sposób podawania

Zdecydowanie zaleca się dożylnie podawanie produktu przez cewnik założony do żyły centralnej (patrz punkt 4.4 i 6.6).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na trabektedynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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 produktem leczniczym Yondelis, pacjenci muszą spełniać określone kryteria w zakresie parametrów czynności wątroby. W związku z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja układowa na trabektedynę jest zwiększona średnio dwukrotnie (patrz punkt 5.2), a zatem ryzyko toksyczności 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 dostosować dawkę leku. Pacjenci z podwyższonym stężeniem bilirubiny w surowicy nie mogą być leczeni trabektedyną (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Należy obserwować klirens kreatyniny przed i podczas leczenia. Nie wolno stosować produktu Yondelis w monoterapii i terapii skojarzonej u pacjentów z klirensiem kreatyniny odpowiednio < 30 ml/min i < 60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Neutropenia i trombocytopenia

W związku z leczeniem produktem Yondelis bardzo często zgłaszana jest neutropenia 3. lub 4. stopnia i trombocytopenia. Morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy i liczbę płytek krwi należy zbadać przed leczeniem, raz w tygodniu podczas dwóch pierwszych cykli, a następnie badać 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.

Produktu Yondelis nie należy podawać pacjentom z wyjściową liczbą neutrofilii mniejszą niż 1500 komórek/mm³ i liczbą płytek krwi mniejszą niż 100 000 komórek/mm³. Jeśli wystąpi ciężka neutropenia (całkowita liczba neutrofilii < 500 komórek/mm³) utrzymująca się dłużej niż 5 dni lub z towarzyszącą gorączką lub zakażeniem, zalecane jest zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Nudności i wymioty

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

Rabdomioliza i poważne zwiększenie aktywności CK (> 5 x GGN)

Nie wolno stosować trabektedyny u pacjentów z CK > 2,5 x GGN (patrz punkt 4.2). Rabdomiolizę zgłaszano niezbyt często, zwykle w związku z mielotoksycznością, poważnymi nieprawidłowościami wyników prób czynnościowych wątroby i (lub) niewydolnością nerek lub niewydolnością wielonarządową. W związku z tym należy ściśle monitorować CK, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy toksyczności, słabość mięśni lub bóle mięśni. Jeśli pojawi się rabdomioliza, zgodnie ze wskazaniem należy szybko zastosować środki wspomagające takie jak dożylne nawodnienie, alkalizację moczu i dializę. Leczenie produktem 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 badań czynności wątroby (LFT, ang. *liver function test*)

Odwracalne ostre zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) zgłaszano u większości pacjentów. Produktu Yondelis nie wolno stosować u pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny. U pacjentów ze zwiększoną pomiędzy cyklami aktywnością AspAT i AlAT oraz fosfatazy zasadowej może być konieczne dostosowanie 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.

Wynaczynienie trabektedyny może prowadzić do martwicy tkanki i wymagać oczyszczenia rany. Brak specyficznego antidotum na wynaczynienie trabektedyny. Postępowanie po wynaczynieniu powinno być zgodne z lokalnymi standardami praktyki lekarskiej.

Reakcje uczuleniowe

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu obejmuje zgłoszenia reakcji nadwrażliwości w związku z podawaniem trabektedyny w monoterapii lub w skojarzeniu z PLD (patrz punkty 4.3 i 4.8), które bardzo rzadko prowadziły do zgonu.

Zaburzenia czynności serca

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z sercem lub zaburzeń czynności mięśnia sercowego.

Przed rozpoczęciem leczenia trabektedyną, a następnie co 2–3 miesiące do momentu odstawienia trabektedyny należy przeprowadzić szczegółową ocenę kardiologiczną, w tym ustalenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) za pomocą echokardiogramu lub techniki MUGA (ang. multigated acquisition scan).

Pacjenci LVEF wynoszącą poniżej dolnej granicy normy ($LVEF < DGN$), którzy otrzymali wcześniej skumulowaną dawkę antracykliny wynoszącą $> 300 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, osoby w wieku > 65 lat lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (w szczególności pacjenci przyjmujący lek nasercowy) mogą być narażone na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności serca w trakcie leczenia trabektedyną w monoterapii lub w skojarzeniu z doksorubicyną.

W przypadku pacjentów z działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. ze strony serca, które wskazują na kardiomiopatię lub w przypadku pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF, która spada poniżej DGN (ocenianej jako bezwzględny spadek LVEF o $\geq 15\%$ lub $< DGN$ z bezwzględnym spadkiem wynoszącym $\geq 5\%$), trabektedynę należy odstawić.

Zespół przesiąkania włósniczek (CLS)

Przypadki występowania zespołu przesiąkania włósniczek (CLS) zgłaszano podczas stosowania trabektedyny (w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym). Jeśli wystąpią objawy ewentualnego CLS takie jak obrzęk z niewyjaśnionych przyczyn z niedociśnieniem lub bez, lekarz prowadzący powinien ponownie ocenić stężenie albuminy w surowicy. Nagłe zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy może wskazywać na CLS. Jeśli potwierdzono rozpoznanie CLS po wykluczeniu innych przyczyn, lekarz prowadzący powinien przerwać leczenie trabektedyną i rozpocząć leczenie CLS zgodnie z wytycznymi placówki (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Inne

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu 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 wątrobowa, 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 punkt 4.3).

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

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po okresie leczenia, oraz natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli dojdzie do zapłodnienia (patrz punkt 5.3).

Mężczyźni zdolni do zapłodnienia muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie oraz do 5 miesięcy po okresie 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”.

Więcej szczegółowych informacji na temat ostrzeżeń i środków ostrożności należy także znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego PLD.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych substancji na trabektedynę

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ponieważ trabektedyna jest głównie metabolizowana przez CYP3A4, stężenia trabektedyny w osoczu może ulec zwiększeniu u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki, które potencjalnie hamują działanie tego izoenzymu. Natomiast jednoczesne podawanie trabektedyny z silnymi lekami indukującymi CYP3A4 może zwiększać klirens metaboliczny trabektedyny. Dwa badania I fazy interakcji z innymi lekami *in vivo* potwierdziły kierunki zwiększania i zmniejszania stężenia trabektedyny w przypadku podawania odpowiednio z ketokonazolem i ryfampicyną.

Kiedy ketokonazol był podawany w skojarzeniu z trabektedyną, stężenie trabektedyny w osoczu było zwiększone o około 21% w przypadku wartości C_{max} i o 66% w przypadku wartości AUC, ale nie określono nowych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania. W przypadku pacjentów otrzymujących trabektedynę w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. doustny ketokonazol, flukonazol, rytonawir, klarytromycyna lub aprepitant) wymagane jest prowadzenie ścisłej obserwacji objawów toksyczności i, jeśli możliwe, unikanie takiego skojarzonego podawania. Jeśli wymagane jest takie podawanie w skojarzeniu, należy zastosować odpowiednie dostosowanie dawek w przypadku wystąpienia objawów toksyczności (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Podawanie ryfampicyny w skojarzeniu z trabektedyną powodowało zmniejszenie stężenia trabektedyny w osoczu o około 22% w przypadku wartości C_{max} i o 31% w przypadku wartości AUC. Dlatego, jeśli możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania trabektedyny i silnych leków indukujących CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenobarbital, dziurawiec) (patrz punkt 4.4).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu u kobiet w okresie ciąży. Jednak na podstawie znanego mechanizmu działania trabektedyny, jeśli lek jest stosowany u pacjentki w ciąży, może powodować poważne wady wrodzone. Trabektedyna podawana ciężarnym szczeniom przenikała przez łożysko. Trabektedyny nie stosować w okresie ciąży. Jeżeli ciąża wystąpi podczas leczenia, 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.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po okresie leczenia, oraz natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli dojdzie do zapłodnienia (patrz punkt 5.3).

Jeśli podczas leczenia nastąpi zajście w ciążę należy brać pod uwagę konsultacje genetyczne.

Karmienie piersią

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

Płodność

Podczas leczenia mężczyźni zdolni do zapłodnienia muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, podczas leczenia oraz dodatkowo przez 5 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

Trabektedyna może powodować działania genotoksyczne. Pacjenci powinni zwrócić się o poradę w sprawie konserwacji jajeczek lub nasienia przed rozpoczęciem leczenia w związku z możliwością nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej produktem Yondelis.

Ponadto konsultacje genetyczne są wskazane w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak u pacjentów otrzymujących trabektedynę zgłaszano zmęczenie i (lub) astenię. Pacjenci, u których wystąpi którykolwiek z tych niepożądanych objawów podczas leczenia, nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane różnego stopnia można przewidywać u większości pacjentów leczonych produktem Yondelis (91% w monoterapii i 99% w terapii skojarzonej), a u mniej niż 1/3 pacjentów wystąpią poważne działania niepożądane 3. lub 4. stopnia (10% w monoterapii i 25% w terapii skojarzonej). Najczęściej występujące działania niepożądane o różnym stopniu nasilenia obejmowały neutropenię, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, niedokrwistość, zmęczenie, trombocytopenię, jadłowstręt i biegunkę.

Działania niepożądane zakończone zgonem nastąpiły u 1,9% i 0,9% pacjentów leczonych odpowiednio monoterapią i terapią skojarzoną. Często wynikały one z połączenia zdarzeń obejmujących pancytopenię, gorączkę neutropeniczną, czasami z posocznicą, udziałem wątroby, niewydolnością nerek, niewydolnością wielonarządową i rhabdmiolizą.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy profil bezpieczeństwa produktu Yondelis oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i w ramach spontanicznych zgłoszeń.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich i rakiem jajnika leczonych produktem Yondelis według zalecanego schematu leczenia w każdym wskazaniu. Wykorzystano reakcje niepożądane i wartości badań laboratoryjnych w celu przedstawienia częstości występowania.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie neutropeniczne	Posocznica	Wstrząs septyczny	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Trombocytopenia Niedokrwistość Leukopenia	Gorączka neutropeniczna		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Odwodnienie Hipokaliemia		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Zaburzenia smaku Obwodowa neuropatia czuciowa Omdlenia*		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca* Zaburzenie czynności lewej komory serca*		
Zaburzenia naczyń		Niedociśnienie Nagłe zaczerwienienie twarzy	Zespół przeziębienia włośniczek	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel	Zator płucny*	Obrzęk płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Mdłości Wymioty Zaparcie Biegunka Zapalenie jamy ustnej	Niestrawność		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy		Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa*	Wysypka Łysienie Nadmierna pigmentacja skóry*		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Bóle pleców Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Ból mięśni	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Gorączka Obrzęk Zapalenie błony śluzowej*	Reakcje w miejscu podania	Wynacznienie Martwica tkanek miękkich	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zmniejszenie stężenia albuminy we krwi	Zmniejszenie masy ciała		

* Działanie niepożądane leku stosowanego wyłącznie w leczeniu raka jajnika

W grupie przyjmującej Yondelis+PLD u pacjentów rasy innej niż biała (głównie pochodzenia azjatyckiego) częściej niż u pacjentów rasy białej występowały reakcje niepożądane stopnia 3. i 4. (96% vs. 87%) i poważne reakcje niepożądane (44% vs. 23% wszystkich stopni). Obserwowane różnice dotyczyły głównie neutropenii (93% vs. 66%), niedokrwistości (37% vs. 14%) i trombocytopenii (41% vs. 19%). Niemniej występowanie powikłań klinicznych związanych z toksycznością hematologiczną, np. poważne zakażenia lub krwawienie, albo powikłań prowadzących do zgonu lub przerwania terapii, były podobne w obu podgrupach.

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej występujące działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia:

Neutropenia jest najpowszechniejszą formą toksyczności hematologicznej. Występowała zgodnie z przewidywalnym wzorem obejmującym gwałtowny początek i odwracalność z rzadko towarzyszącą gorączką lub zakażeniem. Nadir neutrofili nastąpił po medianie 15 dni i ustąpił w ciągu tygodnia. Analiza cykli u pacjentów leczonych monoterapią wykazała neutropenię 3. i 4. stopnia odpowiednio w około 19% i 8% cykli. W tej populacji gorączka neutropeniczna wystąpiła u 2% pacjentów i w < 1% cykli.

Trombocytopenia:

Krwawienia towarzyszące trombocytopenii występowały u < 1% pacjentów leczonych monoterapią. Analiza cykli przeprowadzona u tych pacjentów wykazała trombocytopenię 3. i 4. stopnia odpowiednio w 3% i w < 1% cykli.

Niedokrwistość:

Niedokrwistość wystąpiła u 93% i 94% pacjentów leczonych odpowiednio monoterapią i terapią skojarzoną. U odpowiednio 46% i 35% pacjentów niedokrwistość była obecna w badaniu początkowym. Analiza cykli u pacjentów leczonych monoterapią wykazała niedokrwistość 3. i 4. stopnia odpowiednio w około 3% i w 1% cykli.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podwyższenie AspAT/AlAT:

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). Analiza cykli u pacjentów leczonych monoterapią wykazała zwiększenie 3. stopnia w zakresie AspAT i AlAT odpowiednio w 12% i 20% cykli. Zwiększenie 4. stopnia w zakresie AspAT i AlAT nastąpiło odpowiednio w 1% i 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 zlagodzenia podwyższenia wraz z upływem czasu.

Hiperbilirubinemia:

Maksymalne wartości bilirubiny występowały w ciągu około tygodnia po rozpoczęciu i ustępowały w ciągu około dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Badania czynnościowe wątroby przewidujące ostrą toksyczność wątroby (mieszczącą się w kryterium *Hy's Law*) i 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 w obu terapiach.

Inne reakcje niepożądane

Niewydolność wątroby: zgłaszano rzadkie przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki prowadzące do zgonu) u pacjentów z poważnymi chorobami zasadniczymi, leczonych trabektedyną, zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu. Pewnymi potencjalnymi czynnikami ryzyka, które mogły przyczynić się do zwiększonej toksyczności trabektedyny, obserwowanej w tych przypadkach, było dawkowanie niezgodne z zalecanymi wytycznymi, potencjalne interakcje z CYP3A4 spowodowane dużą liczbą substratów współzawodniczących o CYP3A4 lub inhibitorów CYP3A4 albo brak profilaktycznego stosowania deksametazonu.

Zespół przeziębienia włóściczek (CLS): Przypadki występowania zespołu przeziębienia włóściczek (CLS) zgłaszano podczas stosowania trabektedyny (w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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

Trabectedyna wiąże się z małym rowkiem kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA), zginając helisę do dużego rowka. Takie wiązanie z DNA uwalnia kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA powodując zaburzenia cyklu komórkowego.

Działanie farmakodynamiczne

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.

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniu odstępu QT/QTc z grupą kontrolną otrzymującą placebo trabectedyna nie wydłużała odstępu QTc u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania trabectedyny w leczeniu mięsaka tkanek miękkich 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. w infuzji dożylniej trwającej 24 godziny co 3 tygodnie lub w dawce 0,58 mg/m² pc. raz w tygodniu w infuzji dożylniej trwającej 3 godziny przez 3 tygodnie w 4-tygodniowym cyklu. Określona w protokole analiza końcowego czasu do progresji (TTP, ang. *time to progression*) wykazała 26,6% zmniejszenie względnego ryzyka progresji u pacjentów leczonych w grupie 24-h q3wk [współczynnik ryzyka (ang. HR, ang. *hazard ratio*) = 0,734, przedział ufności (CI) 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 (ang. OS, ang. *overall survival*). 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.

Wyniki rozszerzonego programu dostępu dla pacjentów chorujących na mięsaka tkanek miękkich (STS) (badanie ET743-SAR- 3002) wykazały, że spośród 903 pacjentów badanych pod względem ogólnego przeżycia (OS), mediana okresu przeżycia wynosiła 11,9 miesiąca (w 95% przedziale ufności (CI): 11,2, 13,8). Mediana okresu przeżycia w zależności od histologicznego typu guza wynosiła 16,2 miesiące [95% CI: 14,1; 19,5] dla pacjentów chorujących na mięsaki gładkokomórkowe i tłuszczakomięsaki oraz 8,4 miesiące [95% CI: 7,1, 10,7] dla pacjentów chorujących na inne typy mięsaków. Mediana okresu przeżycia dla pacjentów chorujących na tłuszczakomięsaki wynosiła 18,1 miesiąca [95% CI: 15,0, 26,4], a dla pacjentów chorujących na mięsaka gładkokomórkowego 16,2 miesiąca [95% CI: 11,7, 24,3].

Dostępne są dodatkowe dane dotyczące skuteczności pochodzące z randomizowanego badania III fazy, prowadzonego z grupą kontrolną otrzymującą czynny lek, w którym oceniano trabektedynę w porównaniu z dakarbazyną (badanie ET743-SAR-3007), u pacjentów leczonych w związku z nieoperacyjnymi lub metastatycznymi tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi, którzy byli wcześniej leczeni schematem obejmującym co najmniej antracyklinę oraz ifosfamid lub schematem obejmującym antracyklinę i jeden dodatkowy chemioterapeutyk cytotoksyczny. Pacjenci z grupy otrzymującej trabektedynę przed każdą infuzją trabektedyny musieli przyjmować deksametazon w dawce 20 mg we wstrzyknięciu dożylnym. Łącznie 384 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej trabektedynę (1,5 mg/m² pc. co 3 tygodnie), a 193 pacjentów do grupy otrzymującej dakarbazynę (1 g/m² pc. co 3 tygodnie). Mediana wieku pacjentów wynosiła 56 lat (od 17 do 81 lat), 30% stanowili mężczyźni, 77% pacjentów należało do rasy białej, 12% stanowili Afroamerykanie, a 4% Azjaci. Mediana cykli w grupie otrzymującej trabektedynę i w grupie otrzymującej dakarbazynę wynosiła, odpowiednio, 4 i 2. Głównym punktem końcowym badania dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite (OS). Punkt ten obejmował 381 zgonów (66% wszystkich zrandomizowanych pacjentów): 258 (67,2%) zgonów w grupie otrzymującej trabektedynę i 123 (63,7%) zgonów w grupie otrzymującej dakarbazynę [HR 0,927 (CI 95%: 0,748; 1,150; *p*=0,4920)]. Analiza końcowa nie wykazała żadnej istotnej różnicy, przy medianie czasu obserwacji, przeżycia wynoszącej 21,2 miesiąca i medianie równej 13,7 miesiąca (CI 95%: 12,2; 16,0) w przypadku grupy otrzymującej trabektedynę i 13,1 miesiąca (CI 95%: 9,1; 16,2) w przypadku grupy otrzymującej dakarbazynę. Główne i drugorzędowe punkty końcowe zestawiono w poniższej tabeli:

Wyniki badania ET743-SAR-3007 dotyczące skuteczności

Punkty końcowe/populacja badania	Trabektedyna	Dakarbazyna	Współczynnik ryzyka/iloraz szans	Wartość <i>p</i>
Główny punkt końcowy	n=384	n=193		
Przeżycie całkowite n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Drugorzędowe punkty końcowe	n=345	n=173		
Przeżycie bez progresji (PFS) (miesiące; CI 95%)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	<0,0001
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) n (%); Iloraz szans (CI 95%)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
Czas trwania odpowiedzi (DOR) (miesiące; CI 95%)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR), n (%); Iloraz szans (CI 95%)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45; 3,7)	<0,0002

Dostępne są dodatkowe dane dotyczące skuteczności pochodzące z wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania fazy II [JapicCTI-121850] prowadzonego z udziałem pochodzących z Japonii pacjentów z mięsakiem związanym z translokacją (TRS), najczęściej tłuszczakomięsakami śluzowatymi okrągłokomórkowymi (n=24), maziówczakami (n=18), chondromięsakami mezenchymalnymi (n=6) i mięsakami Ewinga postać pozakostna/PNET, mięsakami pęcherzykowymi tkanek miękkich, pęcherzykowatymi mięsakami prążkowanokomórkowymi i mięsakami jasnokomórkowymi (n=5 w każdej grupie). Badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trabektedyny w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym (ang. BSC) w leczeniu drugiego lub kolejnego rzutu u pacjentów z zaawansowanym TRS niereagujących lub nietolerujących standardowego schematu chemioterapii. Pacjenci otrzymywali trabektedynę w dawce 1,2 mg/m² pc. zalecanej u Japończyków [1,2 mg/m² pc. co 3 tygodnie (q3wk 24-h)]. Do badania włączono 76 Japończyków, z których 73 uwzględniono w zbiorze analizy końcowej. Głównym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (ang. PFS), które wykazywało statystycznie istotną poprawę na korzyść trabektedyny w porównaniu do

BSC (HR=0,07; CI 95%: 0,03-0,16; $p<0,0001$) z medianą PFS w grupie otrzymującej trabectedynę wynoszącą 5,6 miesiąca (CI 95%: 4,1-7,5; $p<0,0001$), a w grupie BSC wynoszącą 0,9 miesiąca [CI 95%: 0,7-1,0]. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały obiektywną odpowiedź analizowaną za pomocą kryteriów RECIST i Choi. Przy użyciu kryteriów RECIST całkowity odsetek odpowiedzi (ang. ORR) wśród pacjentów leczonych trabectedyną wynosił 3 (8,1%; CI 95%: 1,7-21,9%) oraz 0 (0%, CI 95%: 0,0-9,7%) u pacjentów otrzymujących najlepsze leczenie podtrzymujące, natomiast odsetek korzyści klinicznej (ang. CBR) wynosił odpowiednio 24 (64,9%, CI 95%: 47,5-79,9%) w porównaniu z 0 (0%, CI 95%: 0,0-9,7%). Przy użyciu kryteriów Choi całkowity odsetek odpowiedzi (ang. ORR) wśród pacjentów leczonych trabectedyną wynosił 4 (10,8%; CI 95%: 3,0-25,4%) w porównaniu z 0 (0%, CI 95%: 0,0-9,7%) u pacjentów otrzymujących najlepsze leczenie podtrzymujące, natomiast odsetek korzyści klinicznej (ang. CBR) wynosił odpowiednio 7 (18,9%, 95% CI: 8,0-35,2%) w porównaniu z 0 (0%, CI 95%: 0,0-9,7%).

Skuteczność skojarzenia produktu Yondelis z PLD w leczeniu nawrotowego raka jajnika oparta jest na wynikach randomizowanego badania ET743-OVA-301 fazy 3 z udziałem 672 pacjentów, którzy otrzymywali trabectedynę (1,1 mg/m² pc.) i PLD (30 mg/m² pc.) raz na 3 tygodnie lub PLD (50 mg/m² pc.) raz na 4 tygodnie. Pierwszorzędowa analiza czasu wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) przeprowadzona została u 645 pacjentów z mierzalną chorobą i poddana niezależnej ocenie radiologicznej. W wyniku leczenia terapią skojarzoną odnotowano 21% spadek ryzyka postępu choroby w porównaniu do terapii samym PLD (współczynnik ryzyka=0,79, przedział ufności: 0,65-0,96, $p=0,0190$). Drugorzędowa analiza PFS i wskaźnika odpowiedzi również przemawiała na korzyść terapii skojarzonej. Wyniki głównej analizy skuteczności podaje w skrócie poniższa tabela:

Analiza skuteczności na podstawie badania ET743-OVA-301

	Yondelis+ PLD	PLD	Iloraz ryzyka/szans	Wartość p
Czas wolny od progresji (PFS)				
Niezależna ocena radiologiczna, choroba mierzalna*	n=328	n=317		
Mediana PFS (przedział ufności 95%) (w miesiącach)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
12-miesięczny odsetek PFS (przedział ufności 95%) (w %)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Niezależna ocena onkologiczna, randomizowane	n=336	n=335		
Mediana PFS (przedział ufności 95%) (w miesiącach)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Całkowity czas przeżycia (OS) (analiza końcowa – n=522 zdarzeń)				
Randomizowane	n=337	n=335		
Mediana OS (przedział ufności 95%) (w miesiącach)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Całkowity czas przeżycia (OS) populacji wrażliwej na platynę (analiza końcowa n=316 zdarzeń)				
	n=218	n=212		
Mediana OS (przedział ufności 95%) (w miesiącach)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, ang. <i>overall response rate</i>)				
Niezależna ocena radiologiczna, randomizowane	n=337	n=335		
ORR (przedział ufności 95%) (w %)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Pierwszorzędowa analiza skuteczności

^a Test log-rank

^b Test Fishera

W oparciu o niezależną ocenę onkologiczną pacjenci, u których okres wolny od podawania pochodnych platyny (PFI, ang. *platinum-free interval*) był < 6 miesięcy (35% w grupie Yondelis+PLD i 37% w grupie PLD), mieli podobny PFS w obu grupach i w obu mediana PFS wynosiła 3,7 miesiące (współczynnik ryzyka=0,89, przedział ufności: 0,67-1,20). U pacjentów z PFI ≥ 6 miesięcy (65% w grupie Yondelis+PLD i 63% w grupie PLD), mediana PFS wynosiła 9,7 miesięcy w grupie Yondelis+PLD w porównaniu do 7,2 miesięcy w grupie monoterapii PLD (współczynnik ryzyka=0,66, przedział ufności: 0,52-0,85).

Analiza końcowa wykazała, że wpływ skojarzonego leczenia produktem Yondelis i PLD na całkowity czas przeżycia w porównaniu do monoterapii PLD był wyraźniejszy u pacjentów z PFI ≥ 6 miesięcy (populacja wrażliwa na platynę: 27,0 vs. 24,1 miesiąca, współczynnik ryzyka=0,83, przedział ufności: 0,67-1,04) niż u pacjentów z PFI < 6 miesięcy (populacja oporna na platynę: 14,2 vs. 12,4 miesiąca, współczynnik ryzyka=0,92, przedział ufności: 0,70-1,21).

Korzyść w całkowitym czasie przeżycia ze stosowania skojarzonego leczenia produktem Yondelis i PLD nie była skutkiem dalszego leczenia, które odpowiednio rozdzielono pomiędzy dwie leczone grupy.

Z analizy wielowymiarowej, obejmującej okres PFI wynika, że wpływ leczenia na całkowity czas przeżycia był statystycznie lepszy podczas skojarzonego podawania produktu Yondelis i PLD niż podczas stosowania PLD w monoterapii (wszyscy poddani randomizacji: $p=0,0285$; populacja wrażliwa na platynę: $p=0,0319$).

Nie odnotowano statystycznie znaczących różnic między poszczególnymi grupami badania w globalnych badaniach jakości życia.

Oceniano także leczenie skojarzone produktem leczniczym Yondelis+PLD w nawrocie raka jajnika w badaniu III fazy ET743-OVC-3006, w którym kobiety z nawrotem raka jajnika po niepowodzeniu drugiego schematu leczenia opartego na związkach platyny były randomizowane do grupy otrzymującej produkt Yondelis (1,1 mg/m² pc.) i PLD (30 mg/m² pc.) co 3 tygodnie lub do grupy otrzymującej PLD (50 mg/m² pc.) co 4 tygodnie. Uczestniczki badania musiały być wrażliwe na platynę (PFI ≥ 6 miesięcy) po pierwszym leczeniu opartym na związkach platyny i uzyskać całkowitą lub częściową odpowiedź na drugą chemioterapię opartą na związkach platyny (bez ograniczeń PFI), co oznacza, że pacjentki te mogą być wrażliwe na platynę (PFI ≥ 6 miesięcy) lub odporne na platynę (PFI < 6 miesięcy) po drugim schemacie leczenia opartym na związkach platyny. Analiza post hoc wykazała, że 42% uczestniczek włączonych do badania było opornych na platynę (PFI < 6 miesięcy) po ostatnim schemacie leczenia opartym na związkach platyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania ET743-OVC-3006 było OS, a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PFS i ORR. Badanie przeprowadzono z udziałem około 670 pacjentek aby zaobserwowanie 514 zgonów zapewniało 80% siłę wykrycia HR 0,78 dla OS, przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 0,05 w dwóch planowanych analizach OS – w analizie okresowej (60% lub 308/514 zgonów) i w analizie końcowej (514 zgonów). Na wniosek niezależnego Komitetu Monitorowania Danych (IDMC) przeprowadzono dwie wczesne nieplanowane analizy nieskuteczności. W następstwie drugiej analizy nieskuteczności, przeprowadzonej przy 45% planowanych zdarzeń (232/514 zgonów), IDMC zalecił zaniechania badania z powodu (1) nieskuteczności podstawowej analizy OS oraz (2) nadmiernego ryzyka wynikającego z braku równowagi zdarzeń niepożądanych na niekorzyść schematu leczenia Yondelis+PLD. Po przedterminowym zakończeniu badania 9% (52/572 badanych) uczestniczek przerwało leczenie, 45% (260/576 randomizowanych) przerwało udział w obserwacji badania, a 54% (310/576 randomizowanych) zostało uwzględnionych z datą ostatniej oceny OS, wykluczając wiarygodną ocenę PFS i punktów końcowych OS.

Nie ma dostępnych danych porównujących leczenie skojarzone produktem Yondelis+PLD ze schematem opartym na związkach platyny u pacjentek wrażliwych na związki platyny.

Dzieci i młodzież

Do badania SAR-2005 fazy I-II włączono 50 pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowanym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym, mięsakiem Ewinga i mięsakiem tkanek miękkich, nie będącym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym. Ośmiu pacjentów było leczonych trabektedyną w dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 42 pacjentów dawką $1,5 \text{ mg/m}^2$. Trabektynę podawano w formie 24-godzinnego wlewu dożylnego co 21 dni. Czterdziestu pacjentów poddano dokładnym badaniom po podaniu leku. Zaobserwowano jedną odpowiedź częściową na lek (PR) potwierdzoną centralnie: całkowity wskaźnik odpowiedzi na lek (RR): 2,5% CI95% (0,1%-13,2%). PR dotyczyła pacjenta z pęcherzykowym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym. Długość okresu odpowiedzi na lek wynosiła 6,5 miesiąca. Brak odpowiedzi zaobserwowano w przypadku mięsaka Ewinga i mięsaka tkanek miękkich, nie będącego mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym (NRSTS), gdzie RR wynosił: 0% CI95% (0%-30,9%). Trzech pacjentów osiągnęło stabilną postać choroby (jeden z mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym po 15 cyklach leczenia, jeden z mięsakiem komórek wrzecionowatych po 2 cyklach leczenia i jeden z mięsakiem Ewinga po 4 cyklach leczenia).

Zanotowano także reakcje niepożądane, w tym przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zdarzenia hematologiczne. Ponadto, wystąpiły gorączka, zakażenie, odwodnienie i zakrzepica/zatorowość płuc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Ekspozycja układowa po podaniu w infuzji dożylniej ze stałą prędkością jest proporcjonalna do dawkowania w zakresie dawek do $1,8 \text{ mg/m}^2$ pc. włącznie. Profil farmakokinetyki trabektedyny jest zgodny z wielo-kompartmmentowym 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 jest większa niż 5 000 l.

Metabolizm

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

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, średnio (SD, ang. *standard deviation*) odzyskana całkowita radioaktywność w kale wynosiła 58% (17%), a średnio odzyskana radioaktywność w moczu wynosiła 5,8% (1,73%). Na podstawie szacunkowej oceny populacji dla klirensu osoczowego trabektedyny ($30,9 \text{ l/godz.}$) i stosunku krew/osocze (0,89), klirens trabektedyny we krwi pełnej wynosi około 35 l/godz. Ta wartość stanowi około połowę szybkości wątrobowego przepływu krwi u ludzi. Zatem współczynnik ekstrakcji trabektedyny można uznać za umiarkowany. Zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi pacjentami ocenianej populacji w zakresie klirensu osoczowego trabektedyny wynosiło 49%, a zróżnicowanie u tego samego pacjenta wynosiło 28%.

Populacyjne badania farmakokinetyki wykazały, że po podaniu w skojarzeniu z PLD klirens osoczowy trabektedyny obniżył się o 31%; jednoczesne podawanie trabektedyny nie miało wpływu na farmakokinetykę PLD w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacji wskazała, że wiek (zakres od 19 do 83 lat), płeć, całkowita masa ciała (zakres od 36 do 148 kg) ani powierzchnia ciała (zakres od 0,9 do 2,8 m²) nie mają wpływu na klirens osoczowy trabektedyny. Analiza farmakokinetyki populacji wykazała, że stężenia trabektedyny w osoczu obserwowane u Japończyków po podaniu dawki 1,2 mg/m² pc. były porównywalne ze stężeniami uzyskanymi w populacji zachodniej pacjentów nie należących do rasy żółtej po podaniu dawki 1,5 mg/m² pc.

Zaburzenia nerek

Brak istotnego wpływu czynności nerek mierzonej za pomocą klirensu kreatyniny na farmakokinetykę trabektedyny w zakresie wartości ($\geq 30,3$ ml/min) obecnych u pacjentów włączonych do badań klinicznych. Brak dostępnych danych u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30,3 ml/min. Mała (< 9% u wszystkich badanych pacjentów) odzyskana całkowita radioaktywność w moczu po pojedynczym podaniu dawki trabektedyny znakowanej ¹⁴C wskazuje, że zaburzenie czynności nerek ma niewielki wpływ na eliminację trabektedyny lub jej metabolitów.

Zaburzenia wątroby

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę trabektedyny oceniano u 15 pacjentów z rakiem otrzymujących dawki od 0,58 do 1,3 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji. Średnia geometryczna ekspozycji znormalizowanej dawki trabektedyny (AUC) zwiększyła się o 97% (90% CI: 20%, 222%) u 6 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami wątroby (zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy od 1,5 do 3 x GGN i zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT lub AlAT) < 8 x GGN) po podaniu pojedynczej dawki trabektedyny wynoszącej 0,58 mg/m² pc. (n=3) lub 0,9 mg/m² pc. (n=3) w porównaniu do 9 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby po podaniu pojedynczej dawki trabektedyny wynoszącej 1,3 mg/m² pc. (patrz punkt 4.2 i 4.4).

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 infuzji trwającej 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 ± 5,4 (C_{max}) i były wyższe niż stężenia uzyskane u pacjentów po infuzji 1 500 µg/m² pc. trwającej 24 godz. (C_{max} 1,8 ± 1,1 ng/ml) i podobne do uzyskanych po podaniu takiej samej dawki w infuzji trwającej 3 godziny (C_{max} 10,8 ± 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 czynnościowych wątroby, zwyrodnienie wątrobowokomórkowe, martwicę nabłonka jelit i ciężkie miejscowe reakcje 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 reakcji 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 genotoksyczne 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 produkt wywiera wpływ na zdolność do reprodukcji.

Przenikanie trabektedyny przez łożysko oraz narażenie płodu na trabektedynę obserwowano podczas badania ciężarnych szczurów otrzymujących pojedynczą dawkę dożylną 0,061 mg/kg trabektedyny znakowanej ^{14}C . Maksymalna stężenie promieniotwórczości tkankowej było podobne do stężenia w osoczu lub krwi matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Potasu diwodorofosforan

Kwas fosforowy (do regulacji pH)

Potasu wodorotlenek (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego Yondelis z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki

60 miesięcy.

Po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 30 godzin w temperaturze do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji należy rozcieńczyć i natychmiast zużyć. Jeśli produkt 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 rekonstytucja nie została wykonana 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 podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Yondelis 0,25 mg

Bezbarwna fiolka ze szkła typu I z gumowym korkiem butylowym z aluminiowym kapslem zawierająca 0,25 mg trabektedyny.

Jedno pudełko zawiera jedną fiolkę.

Yondelis 1 mg

Bezbarwna fiolka ze szkła typu I z gumowym korkiem butylowym z aluminiowym kapslem zawierająca 1 mg trabektedyny.

Jedno pudełko zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie infuzji dożylniej

Yondelis należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć przed podaniem infuzji dożylniej. Należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną w celu przygotowania roztworu do infuzji (patrz „Instrukcja rozpuszczania i rozcieńczania”).

Jeśli stosowany jest w terapii skojarzonej z PLD, wtedy po podaniu PLD i przed podaniem produktu Yondelis linię dożylną należy starannie przepłukać roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji. Stężenie roztworu glukozy do infuzji stosowanego do przepłukiwania tej linii inne niż 50 mg/ml (5%) może powodować osadzanie się (precypitację) PLD (szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego PLD).

Instrukcja rekonstytucji

Yondelis 0,25 mg

Każda fiolka 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.

Strzykawką należy wstrzyknąć do fiolki 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Fiolkę należy wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór po rekonstytucji jest klarownym, bezbarwnym lub lekko żółtawym roztworem, niezawierającym widocznych cząstek.

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

Yondelis 1 mg

Każda fiolka zawierająca 1 mg trabektedyny jest rozpuszczona z 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Uzyskany roztwór ma stężenie 0,05 mg/ml i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Strzykawką należy wstrzyknąć do fiolki 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Fiolkę należy wstrząsnąć do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór po rekonstytucji jest klarownym, bezbarwnym lub lekko żółtawym roztworem, niezawierającym widocznych cząstek.

Taki rozpuszczony roztwór zawiera 0,05 mg/ml trabektedyny, 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:

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

Jeśli produkt ma być podany przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej, odpowiednią objętość rozpuszczonego roztworu należy pobrać z fiolki i dodać do worka z płynem infuzyjnym zawierającego ≥ 50 ml rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań), co daje stężenie trabectedyny w roztworze infuzyjnym $\leq 0,030$ mg/ml.

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 roztworu parenteralne należy kontrolować wzrokowo w zakresie obecności cząstek stałych. Po przygotowaniu wlewu należy go natychmiast podać.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu do stosowania i usuwania jego pozostałości

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

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

Nie obserwowano żadnych niezgodności pomiędzy produktem Yondelis a butelkami ze szkła typu I, workami i rurkami z polichlorku winylu (PCW) i polietylenu (PE), pojemnikami z poliizoprenu oraz tytanowym wszczepialnym systemem dostępu żylnego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami w zakresie leków cytotoksycznych.

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 września 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 sierpnia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków,
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe – fiolka 0,25 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

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 roztworu do infuzji
1 fiolka zawierająca 0,25 mg trabektedyny

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Cytotoksyczny: zachować ostrożność podczas stosowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Warunki przechowywania po rekonstytucji i rozcieńczeniu produktu leczniczego podano w ulotce dla pacjenta.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/417/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki – fiołka 0,25 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

0,25 mg trabektedyny

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe – fiolka 1 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yondelis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trabectedyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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 roztworu do infuzji
1 fiolka zawierająca 1 mg trabectedyny

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Cytotoksyczny: zachować ostrożność podczas stosowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Warunki przechowywania po rekonstytucji i rozcieńczeniu produktu leczniczego podano w ulotce dla pacjenta.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/417/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki – fiołka 1 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

1 mg trabektedyny

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

Yondelis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trabectedyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Yondelis i w jakim celu się go stosuje

Lek Yondelis zawiera substancję czynną trabectedynę. Lek Yondelis jest lekiem przeciwnowotworowym, którego działanie polega na zapobieganiu namnażania się komórek guza.

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).

Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD – inny lek przeciwnowotworowy) stosowany jest w leczeniu pacjentów z rakiem jajnika, który uległ nawrotowi po przynajmniej 1 poprzedniej zakończonej terapii i nie jest oporny na leki przeciwnowotworowe zawierające związki platyny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Yondelis

Kiedy nie stosować leku Yondelis

- jeśli pacjent ma uczulenie na trabectedynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje poważne zakażenie
- jeśli pacjentka karmi piersią
- jeśli u pacjenta planowane jest podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Yondelis należy omówić to z lekarzem.

Leku Yondelis osobno lub w połączeniu z PLD nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, nerek lub serca.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Yondelis należy powiedzieć lekarzowi o istniejących lub podejrzewanych:

- Zaburzeniach czynności wątroby lub nerek.
- Zaburzeniach czynności serca obecnie lub w wywiadzie.
- Frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) poniżej dolnej granicy normy.
- Przebytym leczeniu z zastosowaniem dużej dawki antracykliny.

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 lub słabość, które mogą być objawem uszkodzenia mięśni (rabdomioliza; patrz punkt 4).
- wyciek roztworu Yondelis poza żyłę podczas przyjmowania wlewu. Wyciek może prowadzić do uszkodzenia i obumarcia komórek tkanki w miejscu wstrzyknięcia (martwica tkanki, patrz też punkt 4) i może wymagać interwencji chirurgicznej.
- jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja uczuleniowa (nadwrażliwości). W takim przypadku u pacjenta może wystąpić jeden lub więcej następujących objawów: gorączka, zaburzenia oddychania, zaczerwienienie skóry lub uderzenia krwi albo wysypka, mdłości (nudności) lub wymioty (patrz punkt 4).
- miejscowy lub ogólny obrzęk z niewyjaśnionych przyczyn, z ewentualnym towarzyszącym uczuciem pustki w głowie, zawrotami głowy lub pragnieniem (niskie ciśnienie krwi). Może to być oznaką zespołu przesiąkania włósniczek, który może powodować nadmierne gromadzenie się płynu w tkankach i wymaga natychmiastowej oceny medycznej przez lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu Yondelis u dzieci poniżej 18. roku życia ze zdiagnozowanym mięśniakiem.

Lek Yondelis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

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 Yondelis i w związku z tym nie jest zalecane takie stosowanie leku.

Jeśli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków podczas leczenia lekiem Yondelis, może być konieczne prowadzenie ścisłej obserwacji, ponieważ działanie leku Yondelis jest:

- 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 niedoboru odporności [HIV]), klarytromycyna (leczenie zakażeń bakteryjnych), aprepitant (zapobiega nudnościom i wymiotom), cyklosporyna (hamuje działanie układu odpornościowego organizmu) lub werapamil (stosowany w nadciśnieniu i chorobach serca)].

Jeśli to możliwe należy unikać jednoczesnego podawania leku Yondelis z którymkolwiek z tych leków.

Jeśli pacjent otrzymuje Yondelis osobno lub w terapii skojarzonej z PLD w połączeniu z lekiem mogącym uszkodzić wątrobę lub mięśnie (rabdomioliza), może być konieczne prowadzenie ścisłej obserwacji, ponieważ istnieje większe ryzyko uszkodzenia wątroby lub mięśni. Leki zawierające statyny (obniżające poziom cholesterolu i zapobiegające chorobom sercowo-naczyniowej) są przykładem leków, które mogą powodować uszkodzenie mięśni.

Stosowanie leku Yondelis z alkoholem

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

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Nie stosować leku Yondelis w okresie ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po okresie stosowania leku Yondelis.

W razie zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza i zaleca się konsultację genetyczną, ponieważ Yondelis może powodować zmiany genetyczne.

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.

Wpływ na płodność

Mężczyźni w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie oraz do 5 miesięcy po okresie stosowania leku Yondelis.

Pacjenci powinni zwrócić się o poradę w sprawie konserwacji jajeczek lub nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na ryzyko nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej lekiem Yondelis.

Konsultacje genetyczne są wskazane również w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie 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.

Lek Yondelis zawiera potas

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

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.

W leczeniu mięsaka tkanek miękkich typowa dawka wynosi $1,5 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała. Podczas leczenia pacjent będzie objęty ścisłą obserwacją i lekarz określi dawkę najbardziej odpowiednią dla pacjenta. Zalecana dawka dla Japończyków jest niższa niż typowa dawka dla pacjentów wszystkich pozostałych ras i wynosi $1,2 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$.

W leczeniu raka jajnika typowa dawka wynosi $1,1 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała po wcześniejszym podaniu PLD w dawce 30 mg/m^2 powierzchni ciała.

Yondelis jest rozpuszczony i rozcieńczony przed podaniem dożylnym. Każde podanie leku Yondelis w leczeniu mięsaka tkanek miękkich zajmuje około 24 godzin, umożliwiając wprowadzenie całego roztworu do organizmu pacjenta. W leczeniu raka jajnika podanie leku zajmuje 3 godziny.

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 Yondelis pacjent otrzyma lek chroniący wątrobę i zmniejszający ryzyko działań niepożądanych takich jak nudności i wymioty.

Infuzja jest podawana co 3 tygodnie, niemniej czasem zalecane może być opóźnianie dawek w celu zapewnienia, że otrzymywana dawka Yondelis jest najodpowiedniejsza.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten podawany osobno lub w połączeniu z PLD może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

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

Poważne objawy niepożądane wywołane podaniem leku Yondelis

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- U pacjenta może nastąpić zwiększenie stężenia we krwi żółtego barwnika - bilirubiny, co może powodować żółtaczkę (żółtawe zabarwienie skóry, błon śluzowych i oczu).

- Lekarz zaleci regularne badania krwi w celu wykrycia nieprawidłowości we krwi.

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów)

- Jeśli u pacjenta występuje znaczne osłabienie układu odpornościowego, wówczas może wystąpić zakażenie krwi (posocznica). *Jeśli u pacjenta występuje gorączka, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.*
- U pacjenta może również występować ból mięśni. Ponadto może nastąpić uszkodzenie mięśni, powodujące ból mięśni, osłabienie i drętwienie. Może wystąpić uogólniony obrzęk lub obrzęk kończyn i uczucie cierpienia na skórze.
- Mogą wystąpić odczyny w miejscu wstrzyknięcia. Roztwór Yondelis może wypłynąć poza żyłę podczas podawania infuzji, prowadząc do uszkodzenia i obumarcia komórek tkanki w miejscu wstrzyknięcia (martwica tkanki, patrz też punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”) i może być konieczna interwencja chirurgiczna.
- U pacjenta może wystąpić reakcja uczuleniowa. W takim przypadku może wystąpić gorączka, trudności z oddychaniem, zaczerwienienie skóry lub uderzenia krwi albo wysypka, nudności lub wymioty.
- Jeśli lek Yondelis jest stosowany w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD), u pacjenta mogą wystąpić omdlenia. Ponadto pacjent może odczuwać zbyt mocne lub zbyt szybkie bicie serca (kołatanie serca), osłabienie czynności głównych komór serca pompujących krew (zaburzenia czynności lewej komory) lub nagłe zablokowanie tętnicy płucnej (zator płucny).

Niezbyt często: może dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób

- Pacjent może odczuwać silne bóle mięśni, sztywność i osłabienie mięśni. Może wystąpić ciemniejsze zabarwienie moczu. Wszystkie opisane powyżej objawy mogą świadczyć o uszkodzeniu mięśni (rabdomiolizie).
- W określonych sytuacjach lekarz może zlecić badań krwi w celu uniknięcia uszkodzenia mięśni (rabdomioliza). W bardzo ciężkich przypadkach może to prowadzić do niewydolności nerek. *Jeśli u pacjenta występuje silny ból lub osłabienie mięśni, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.*
- U pacjenta mogą wystąpić zaburzenia oddychania, zaburzenia rytmu serca, zmniejszenie objętości wydalanego moczu, nagła zmiana stanu psychicznego, obszary plamistej skóry, niezwykle niskie ciśnienie krwi, któremu towarzyszą nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (zmniejszenie liczby płytek krwi). W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych objawów lub oznak, **należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza.**
- U pacjenta może wystąpić nieprawidłowe gromadzenie się płynu w płucach, które prowadzi do powstania obrzęku (obrzęk płucny).
- Zauważenie przez pacjenta miejscowego lub ogólnego obrzęku z niewyjaśnionych przyczyn, z ewentualnym towarzyszącym uczuciem pustki w głowie, zawrotami głowy lub pragnieniem (niskie ciśnienie krwi). Może to być objaw zespołu przeziąkania włósniczek, w wyniku którego może wystąpić nadmierne gromadzenie się płynu w tkankach. W przypadku wystąpienia powyższych objawów **należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza.**
- Podczas infuzji leku Yondelis pacjent może zauważyć wyciekanie leku z żyły (wynaczynienie). Następnie pacjent zauważy zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie i dyskomfort w miejscu podania

leku. W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, **należy o tym niezwłocznie powiedzieć pielęgniarce lub lekarzowi.**

Może to spowodować uszkodzenie lub śmierć komórek tkanki otaczającej miejsce podania leku (martwicę tkanki), co może wymagać zabiegu chirurgicznego.

Niektóre z objawów wynaczynienia mogą być widoczne dopiero po upływie kilku godzin od jego wystąpienia. W tym miejscu mogą pojawić się pęcherze, złuszczenie i ściemnienie skóry. Możliwe, że pełny stopień uszkodzenia tkanki może być widoczny dopiero po kilku dniach. W razie wystąpienia któregokolwiek z opisanych wcześniej objawów, **należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza.**

Rzadko: może dotyczyć maksymalnie 1 na 1 000 osób

- U pacjenta może wystąpić zażółcenie skóry i gałek ocznych (żółtaczka), ból w prawej górnej części brzucha, nudności, wymioty, ogólne złe samopoczucie, zaburzenia koncentracji, dezorientacja lub splątanie, senność. Te objawy mogą wskazywać na niezdolność wątroby do prawidłowego działania. W razie wystąpienia któregokolwiek z opisanych wcześniej objawów, **należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza.**

Inne, mniej poważne, objawy niepożądane

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- U pacjenta może występować:
 - zmęczenie
 - trudności z oddychaniem lub odksztuszaniem
 - ból pleców i stawów
 - uczucie nadmiaru płynu w organizmie (obrzęk)
 - zwiększona podatność na siniaki
 - krwawienie z nosa
 - zwiększona podatność na zakażenia; zakażenie może również powodować podwyższoną temperaturę ciała (gorączkę).

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

- Ponadto mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak utrata apetytu, nudności lub wymioty, ból brzucha, biegunka lub zaparcie. *Jeśli u pacjenta 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.*
- U pacjenta może wystąpić ból głowy i zaburzenia snu.
- Może wystąpić zapalenie błony śluzowej objawiające się jako opuchnięte zaczerwienienie w jamie ustnej, przeradzające się w bolesne owrzodzenie i rany ze stanem zapalnym (zapalenie jamy ustnej) lub jako zapalenie przewodu pokarmowego, w przypadku, gdy produkt Yondelis jest stosowany w skojarzeniu z PLD.
- U pacjentek otrzymujące lek Yondelis w skojarzeniu z PLD w leczeniu raka jajnika może wystąpić erytrodyzestezja dłoni i stóp, która objawia się zaczerwienieniem dłoni, palców u rąk i podeszew stóp, co następnie może przekształcić się w obrzęk i sinienie. Zmienione chorobowo miejsca mogą wysychać i łuszczyć się, albo mogą powstawać pęcherze i owrzodzenie.

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów)

- Może wystąpić odwodnienie organizmu, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia trawienia i zmiany w odczuwaniu smaku.
- Mogą wypadać włosy (łysienie).
- Pacjent może odczuwać zawroty głowy, niskie ciśnienie krwi i nagłe zaczerwienienie twarzy lub wysypka skórna.
- U pacjentek otrzymujących lek Yondelis w skojarzeniu z PLD w leczeniu raka jajnika może wystąpić nadmierna pigmentacja skóry.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Yondelis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiołki po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Informacje dotyczące stabilności roztworu po odtworzeniu i rozcieńczeniu podano w części przeznaczonej dla personelu medycznego.

Nie używać tego leku w przypadku zauważenia cząstek stałych po rekonstytucji lub rozcieńczeniu leku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami w zakresie leków cytotoksycznych.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yondelis:

- Substancją czynną leku jest trabectedyna.
Yondelis 0,25 mg: Jedna fiołka proszku zawiera 0,25 mg trabectedyny
Yondelis 1 mg: Jedna fiołka proszku zawiera 1 mg trabectedyny.
- Pozostałe składniki 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 roztworu do infuzji. Proszek ma białą lub białawą barwę i znajduje się w szklanej fiołce.

Jedno pudełko tekturowe zawiera 1 fiołkę 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 bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

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

Personel powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowych technik rekonstytucji i rozcieńczania leku Yondelis osobno lub w połączeniu PLD 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 infuzji dożylniej

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 butelkami ze szkła typu I, a workami i rurkami z polichlorku winylu (PCW) i polietylenu (PE), pojemnikami z poliizoprenu oraz tytanowym wszczepialnym systemem dostępu żylnego.

Jeżeli Yondelis stosowany jest w skojarzeniu z PLD, po podaniu PLD i przed podaniem leku Yondelis linię dożylną należy starannie przepłukać roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji. Stężenie roztworu glukozy do infuzji inne niż 50 mg/ml (5%) może powodować osadzanie się (precypitację) PLD. (Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego PLD).

Instrukcja rekonstrukcji:

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 trabektedyny, 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:

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

Pobrać odpowiednią objętość rozpuszczonego roztworu z fiolki. Jeśli lek jest podawany dożylnie za pomocą cewnika umieszczonego w żyłę centralnej, rozpuszczony roztwór należy dodawać do worka infuzyjnego zawierającego ≥ 50 ml rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań), co daje stężenie trabektedyny w roztworze infuzyjnym $\leq 0,030$ mg/ml.

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 dożylnym roztwory parenteralne 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.

ANEKS IV
WNIOSKI NAUKOWE

Wnioski naukowe

Yondelis to produkt leczniczy o działaniu przeciwnowotworowym, stosowany w dwóch wskazaniach:

1. leczenie pacjentów z zaawansowanym *mięśakiem tkanek miękkich*, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem się nie powiodło lub którzy nie mogą przyjmować tych środków;
2. leczenie pacjentek z nawrotowym *platynowrażliwym rakiem jajnika*— w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD).

Po zarejestrowaniu wskazania do leczenia raka jajnika w UE rozpoczęto badanie OVC-3006. Było to randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby, wieloośrodkowe badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trabectedyny w skojarzeniu z PLD u pacjentek z zaawansowanym, nawrotowym rakiem jajnika, które otrzymały wcześniej dwie linie chemioterapii na bazie platyny, w porównaniu z PLD stosowaną samodzielnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS).

Po weryfikacji wyników drugiej analizy pośredniej oceniającej nieskuteczność niezależny komitet ds. monitorowania danych zalecił przerwanie badania ze względu na brak wyższego przeżycia w przypadku grupy trabectedyny w skojarzeniu z PLD w porównaniu z grupą PLD w monoterapii. W badaniu nie osiągnięto ani pierwszorzędowego punktu końcowego (OS), ani drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS).

W dniu 21 lutego 2020 r. Komisja Europejska uruchomiła więc procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do CHMP z wnioskiem o ocenę badania 3006 i jego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Yondelis, a także o wydanie zalecenia o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu albo wycofaniu stosownych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Yondelis we wskazaniu do leczenia mięsaka tkanek miękkich wydano 17 września 2007 r. Wskazanie do leczenia raka jajnika zostało zarejestrowane w 2009 r., przede wszystkim na podstawie badania OVA-301 — randomizowanego, prowadzonego metodą otwartej próby, wieloośrodkowego badania fazy III mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trabectedyny w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną u 645 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika. W badaniu wykazano przewagę trabectedyny w skojarzeniu z PLD w porównaniu z samą PLD w zakresie czasu przeżycia bez progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy): ograniczenie ryzyka progresji choroby o 21% (HR = 0,79, CI: 0,65–0,96, p = 0,02). Także odsetki odpowiedzi całkowitej były wyższe w przypadku trabectedyny w skojarzeniu z PLD (27,6% vs 18,8% w przypadku samej PLD). Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego były porównywalne z ograniczeniem ryzyka zgonu przy 95-procentowym przedziale ufności wynoszącym 0,72–1,02, ale nie były istotne. Na podstawie wyników badania przyznano następujące wskazanie: „produkt leczniczy Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany do leczenia pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika”.

Produkt Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (Yondelis + PLD) jest wskazany do leczenia pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika. Podstawą przyznania takiego wskazania było badanie ET743-OVA-301 (badanie 301), tj. randomizowane badanie fazy III z udziałem 672 pacjentek, które otrzymywały trabectedynę (1,1 mg/m²) oraz PLD (30 mg/m²) co 3 tygodnie albo PLD (50 mg/m²) co 4 tygodnie. Pacjentki w tym badaniu były wcześniej leczone na raka jajnika (80% pacjentek leczono taksanami), ale otrzymały tylko jeden schemat chemioterapii na bazie platyny i doszło u nich do wznowy lub progresji choroby po upływie ponad 6 miesięcy od początku (tj. podania pierwszej dawki) chemioterapii raka jajnika na bazie platyny. W badaniu uczestniczyły pacjentki zarówno z chorobą platynooporną (okres niestosowania chemioterapii

z platyną poniżej 6 miesięcy od zakończenia leczenia preparatami platyny), jak i z chorobą platynowrażliwą (okres niestosowania chemioterapii z platyną ≥ 6 miesięcy od zakończenia leczenia preparatami platyny), u których nie były oczekiwane korzyści ze stosowania chemioterapii na bazie platyny, które nie kwalifikowały się do takiego leczenia lub które nie chciały go przyjmować. Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS, a stratyfikację pacjentek prowadzono na podstawie platynowrażliwości albo platynooporności choroby.

Następnie firma Janssen przeprowadziła badanie ET743-OVC-3006 (badanie 3006). W tym przypadku nie zwrócono się po europejskie doradztwo naukowe. Było to randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby, wieloośrodkowe badanie fazy III mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trabectedyny + PLD jako chemioterapii trzeciego rzutu u uczestniczek z zaawansowanym, nawrotowym nowotworem nabłonkowym jajnika, pierwotnym nowotworem otrzewnej lub rakiem jajowodu. *W przypadku uczestniczek badania konieczne było występowanie choroby platynowrażliwej (PFI ≥ 6 miesięcy) po zastosowaniu pierwszego schematu leczenia z preparatami platyny i występowanie całkowitej albo częściowej odpowiedzi na chemioterapię drugiego rzutu na bazie platyny (bez ograniczeń w zakresie PFI), co oznacza, że pacjentki te mogą mieć chorobę platynowrażliwą (PFI ≥ 6 miesięcy) albo platynooporną (PFI < 6 miesięcy) po zastosowaniu drugiego schematu leczenia z preparatami platyny.* Kobiety przydzielano losowo w stosunku 1:1 do otrzymywania produktu Yondelis + PLD albo PLD w monoterapii, a stratyfikację podczas randomizacji prowadzono pod kątem statusu ECOG PS (0 albo 1), PFI po chemioterapii pierwszego rzutu na bazie platyny (6–12 miesięcy, >12 –24 miesiące, >24 miesiące), statusu mutacji linii zarodkowej genu BRCA1/2 (występowanie albo brak mutacji) oraz wcześniejszego stosowania PLD (tak albo nie). Głównym celem badania było porównanie OS po leczeniu produktem Yondelis + PLD z OS po leczeniu PLD w monoterapii. Celami drugorzędnymi były: PFS, ORR, farmakokinetyka i bezpieczeństwo stosowania. Jedną niewiązącą analizę pośrednią oceniającą nieskuteczność i dotyczącą OS przeprowadzono po wystąpieniu 170 zdarzeń, co odpowiadało 33% określonej liczby zdarzeń koniecznych do analizy końcowej (514 zdarzeń). Po weryfikacji danych w ramach pierwszej analizy pośredniej niezależny komitet ds. monitorowania danych zażądał przeprowadzenia dodatkowej analizy oceniającej nieskuteczność w momencie wystąpienia 45% zdarzeń (232 zdarzeń) — analizy tej nie planowano w protokole badania. Wartość HR dla OS wyniosła 0,96, co przekraczało ustaloną w badaniu w przypadku nieskuteczności granicę 0,93 w zakresie wykazania, że produkt Yondelis + PLD poprawi OS w porównaniu z PLD w monoterapii. Następnie zgodnie z zaleceniem niezależnego komitetu ds. monitorowania danych badanie przerwano z dwóch podstawowych przyczyn: a) stwierdzenia nieskuteczności w analizie pierwszorzędowej (OS) oraz b) nadmiernego ryzyka z powodu większej liczby zdarzeń niepożądanych w grupie badanego leczenia.

Dane z obserwacji nie mogą posłużyć do testowania hipotezy statystycznej dotyczącej hipotezy zawartej w protokole badania (tj. Yondelis + PLD poprawią OS w porównaniu z PLD w monoterapii w leczeniu uczestniczek z platynowrażliwym, zaawansowanym, nawrotowym nowotworem nabłonkowym jajnika, pierwotnym nowotworem otrzewnej lub rakiem jajowodu, które otrzymały wcześniej dwie linie chemioterapii na bazie platyny). Uznano, że dane z obserwacji nie mają odpowiedniej mocy i stopnia wiarygodności, które uzyskano by w przypadku planowego ukończenia badania.

Ponadto różnice między dwoma badaniami (tj. badaniem 301 i 3006) utrudniają odpowiednie porównanie populacji i wyników. Główną różnicą jest liczba wcześniejszych linii leczenia. W badaniu 301 uczestniczyły pacjentki leczone wcześniej jedną linią chemioterapii na bazie platyny, a w badaniu 3006 — pacjentki, u których chemioterapia drugiego rzutu z preparatami platyny zakończyła się niepowodzeniem. Ponadto *w analizie post hoc określono, że u 42% uczestniczek włączonych do badania 3006 choroba miała charakter platynooporny (PFI < 6 miesięcy) po zastosowaniu ostatniego schematu leczenia z preparatami platyny, podczas gdy produkt Yondelis jest dopuszczony do stosowania wyłącznie u pacjentów z chorobą platynowrażliwą.*

W odniesieniu do wyników dotyczących pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu 301 stwierdzono różnicę mediany PFS wynoszącą 1,5 miesiąca w przypadku produktu Yondelis + PLD, podczas gdy badanie 3006 miało moc wystarczającą do wykrycia różnicy mediany OS wynoszącej 4,5 miesiąca.

Podmiot odpowiedzialny argumentował, że analizy post hoc z badania 3006 wykazały tendencję w kierunku poprawy PFS w połączeniu ze znaczną poprawą ORR w podgrupie pacjentek z chorobą platynowrażliwą po zastosowaniu ostatniej linii leczenia z preparatami platyny. Jak jednak wspomniano powyżej, w badaniu nie osiągnięto głównego celu — oceny produktu Yondelis z założeniem, że produkt Yondelis + PLD poprawia OS w porównaniu z PLD w monoterapii. Gdyby badanie 3006 zostało ukończone zgodnie z planem i dało pozytywne wyniki dotyczące OS, przedstawione porównanie ad hoc badania 301 z badaniem 3006 (danych nie podano) mogłoby być uznane w przypadku zdefiniowanej post hoc grupy pacjentek w badaniu 3006 z chorobą platynowrażliwą po zastosowaniu ostatniej linii leczenia z preparatami platyny, jednak ograniczenia możliwości porównania badań w odniesieniu do różnych populacji pacjentów dalej budziłyby znaczne wątpliwości.

Choć BRCA i PFI były czynnikami stratyfikacyjnymi, to OS i PFS jako funkcje statusu BRCA lub PFI były eksploracyjnymi punktami końcowymi i nie korygowano ich pod względem liczebności. W konsekwencji niedociągnięć metodologicznych wyniki dotyczące tych punktów końcowych i podgrup zdefiniowanych na podstawie tych czynników mają o wiele większe prawdopodobieństwo okazać się fałszywe pod względem wielkości oraz kierunku i nie mogą posłużyć do podejmowania decyzji regulacyjnych.

W świetle powyższego dane z badania 3006 nie pozwalają wyciągnąć wniosków co do skutków stosowania produktu Yondelis + PLD w leczeniu trzeciego rzutu platynowrażliwego raka jajnika.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania obie grupy leczenia w badaniu 3006 różniły się pod względem liczby zdarzeń niepożądanych, ich stopnia nasilenia i ciężkości. Około 85% pacjentek w grupie produktu Yondelis + PLD doświadczyło zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 — w porównaniu z 63,8% pacjentek w grupie kontrolnej. Największą różnicę zaobserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 4: 44,1% vs 10,3%. Pod kątem klasyfikacji układów i narządów wyraźne różnice występują w przypadku zaburzeń krwi i układu chłonnego (56,6% vs 27,7%) oraz badań diagnostycznych (neutropenia, leukopenia, trombocytopenia itp. — 51,7% vs 10,6%). W grupie produktu Yondelis + PLD, w porównaniu z samą doksorubicyną, pojawiało się jednak znacznie mniej zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 w zakresie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (3,8% vs 14,5%), co jest nieco zastanawiające, ponieważ w badaniu 3006 trabectedynę podawano jako dodatek do doksorubicyny.

W grupie produktu Yondelis + PLD liczba zgonów była nieco wyższa w przypadku zgonów w ciągu 60 dni od włączenia badanego leku w tej grupie i w przypadku zgonów w ciągu 30 dni od otrzymania ostatniej dawki. Liczba zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu wynosiła 10 (3,5%) oraz 5 (1,8%), z korzyścią dla grupy doksorubicyny w monoterapii.

Przerywanie leczenia było znacznie częstsze w grupie pacjentek przyjmujących produkt Yondelis + PLD niż w grupie kontrolnej, a oczekiwane zmniejszenie dawki należało przeprowadzić u połowy pacjentek w grupie produktu Yondelis + PLD w porównaniu z jedną trzecią pacjentek w grupie kontrolnej.

Ogólnie liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych była dużo wyższa (41,3% w grupie leczenia skojarzonego, 20,6% w grupie PLD) oraz zaobserwowano znaczną różnicę w ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 (85% w grupie leczenia skojarzonego, 63,8% w grupie kontrolnej). Nie jest to wynik nieoczekiwany w przypadku porównania leczenia skojarzonego z monoterapią u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej kilka linii leczenia.

CHMP odnotował i poparł żądanie PRAC zawarte w *EMA/H/C/PSUSA/00003001/201909*, skierowane do podmiotu odpowiedzialnego w celu zgłoszenia zmiany aktualizacji punktu 4.8 ChPL z uwzględnieniem zbiorczych danych z badań klinicznych fazy III dotyczących raka jajnika.

Produkt Yondelis został dopuszczony do stosowania w skojarzeniu z PLD na podstawie pozytywnych wyników badania, wskazujących na dodatni stosunek korzyści do ryzyka u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika (badanie 301). Nowe badanie 3006 nie dostarczyło jednak dowodów obalających hipotezę statystyczną, że OS jest takie samo w przypadku produktu Yondelis + PLD oraz samej PLD. Ponadto wyniki badania 3006 nie zapewniły odpowiedniej mocy ani stopnia wiarygodności dowodów klinicznych, które pozwoliłyby na stwierdzenie, że nie występują klinicznie istotne pozytywne skutki stosowania produktu Yondelis + PLD w zakresie OS i PFS w leczeniu trzeciego rzutu platynowrażliwego raka jajnika.

Dodatni stosunek korzyści do ryzyka — ustalony dla wskazania do leczenia raka jajnika na podstawie prawidłowo przeprowadzonego badania fazy III 301, potwierdzającego korzystne skutki stosowania produktu Yondelis + PLD w zakresie PFS u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika — pozostaje więc niezmienny.

Ponadto CHMP zalecił zmianę pozwolenia na dopuszczenie niniejszego produktu do obrotu w taki sposób, by w punkcie 5.1 ChPL zostały zawarte wyniki badania 3006.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozważył wszczęcie względem produktu leczniczego Yondelis procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- Komitet zapoznał się z raportem z badania klinicznego ET743-OVC-3006, które było randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniem fazy III mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trabectedyny w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną jako chemioterapii trzeciego rzutu u pacjentek z zaawansowanym, nawrotowym nowotworem nabłonkowym jajnika, pierwotnym nowotworem otrzewnej lub rakiem jajowodu.
- Komitet zauważył, że po przeprowadzeniu pierwszej nieplanowej analizy pośredniej oceniającej nieskuteczność niezależny komitet ds. monitorowania danych w badaniu 3006 zażądał przeprowadzenia dodatkowej analizy oceniającej nieskuteczność w momencie wystąpienia 45% zdarzeń (232 zdarzeń). Taka nieplanowana w protokole analiza spowodowała, że niezależny komitet ds. monitorowania danych zalecił przerwanie badania z powodu stwierdzenia nieskuteczności w analizie pierwszorzędowej (OS) oraz z powodu nadmiernego ryzyka związanego ze zwiększoną liczbą zdarzeń niepożądanych w grupie badanego leczenia, na skutek czego sponsor przedwcześnie zakończył badanie 3006.
- Komitet zauważył też występowanie różnic między badaniem 3006 a badaniem 301 (badaniem kluczowym dla zarejestrowania we wskazaniu do leczenia raka jajnika) w zakresie wcześniejszych linii terapii, wrażliwości choroby na platynę i punktu końcowego, utrudniających właściwe porównanie populacji i wyników. Takie różnice między badaniami utrudniają odpowiednie porównanie populacji i wyników.
- Ogólnie Komitet stwierdził, że dane z przedwcześnie zakończonego badania 3006 nie zapewniają odpowiedniej mocy ani stopnia wiarygodności dowodów klinicznych niezbędnych do wyciągnięcia wniosków o braku korzystnych skutków leczenia w przypadku pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika otrzymujących leczenie trzeciego rzutu.
- Komitet zauważył, że ogólnie w badaniu 3006 profil bezpieczeństwa stosowania produktu Yondelis + PLD wydawał się odpowiadać znanemu profilowi bezpieczeństwa stosowania tego

skojarzenia. Choć u pacjentek w grupie produktu Yondelis + PLD w badaniu występowało więcej działań niepożądanych niż u pacjentek w grupie PLD, to w przypadku porównania leczenia skojarzonego z monoterapią nie jest to nieoczekiwane.

- Komitet uznał więc, że dodatni stosunek korzyści do ryzyka — ustalony dla produktu Yondelis wskazanego do leczenia raka jajnika na podstawie prawidłowo przeprowadzonego badania fazy III 301, potwierdzającego korzystne skutki stosowania produktu Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną w zakresie czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika — pozostaje niezmieniony.
- Komitet zalecił, by informacje z badania 3006 znalazły się w punkcie 5.1 charakterystyki produktu leczniczego.

W rezultacie Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Yondelis pozostaje dodatni pod warunkiem wprowadzenia zmian do ustalonych poprawek druków informacyjnych.