

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trabectedin Accord 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Trabectedin Accord 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Trabectedin Accord 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.

Trabectedin Accord 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 (proszek do sporządzania koncentratu).

Biały lub białawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Trabectedin Accord 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 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej trwającej 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami.

W leczeniu raka jajnika trabektedynę należy podawać w dawce 1,1 mg/m² pc. raz na trzy tygodnie w infuzji trwającej 3 godziny natychmiast po podaniu PLD w dawce 30 mg/m² pc. W celu zminimalizowania ryzyka reakcji na wlew PLD pierwszą dawkę podaje się z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę. Jeśli nie będzie reakcji 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 trabektedyny (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 Trabectedin Accord można stosować w przypadku spełniania przez pacjenta poniższych wymaganych kryteriów:

- Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Liczba płytek $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubina $\leq$ górna granica normy (GGN)
- Fosfataza zasadowa $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotyduazy lub gamma-glutamyl-transpeptydazę (GGT), jeśli podwyższenie może być pochodzenia kostnego)
- Albumina $\geq 25 \text{ g/l}$
- Aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5 \times \text{GGN}$
- Klirens kreatyniny $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapia), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) lub klirens kreatyniny $\geq 60 \text{ ml/min}$ (terapia skojarzona)
- Kinaza kreatynowa (CK) $\leq 2,5 \times \text{GGN}$
- Stężenie hemoglobiny $\geq 9 \text{ g/dl}$

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

Raz w tygodniu podczas pierwszych dwóch cykli leczenia i przynajmniej raz między 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 między cyklami, dawkę należy zmniejszyć o jeden poziom, jak podano w tabeli 1 niżej, 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 objawami 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 niżej). Czynniki stymulujące powstawanie kolonii mogą być podawane, jeśli występuje toksyczność hematologiczna, zgodnie z lokalnymi standardami praktyki lekarskiej.

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

	Mięsak tkanek miękkich	Rak jajnika	
	Trabectedin Accord	Trabectedin Accord	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. Trabectedynę 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 Trabectedin Accord 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 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 zaobserwowano 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 trabectedynę jest zwiększona i toksyczność wątrobowa może być większa. Pacjenci z podwyższonym stężeniem bilirubiny w surowicy w badaniu początkowym nie mogą być leczeni produktem Trabectedin Accord.

Należy monitorować badania czynności wątroby w trakcie leczenia produktem Trabectedin Accord, 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 Trabectedin Accord u tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.4). Biorąc pod uwagę profil farmakokinetyki trabektedyny (patrz punkt 5.2), 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 punkty 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 Trabectedin Accord, 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 Trabectedin Accord 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 trabektedyną 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 między 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 Trabectedin Accord nie należy podawać pacjentom z wyjściową liczbą neutrofili mniejszą niż 1500 komórek/mm³ i liczbą płytek krwi mniejszą niż $100\,000$ komórek/mm³. Jeśli wystąpi ciężka neutropenia (całkowita liczba neutrofili < 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, na przykład deksametazonu, należy stosować u wszystkich pacjentów (patrz punkt 4.2).

Rabdomioliza i poważne zwiększenie aktywności CK ($> 5 \times \text{GGN}$)

Nie wolno stosować trabectedyny u pacjentów z $\text{CK} > 2,5 \times \text{GGN}$ (patrz punkt 4.2). Rabdomiolizę zgłaszano niezbyt często, zwykle w związku z miotoksycznością, 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, alkaliczację moczu i dializę. Leczenie produktem Trabectedin Accord należy przerwać do uzyskania pełnej poprawy u pacjenta.

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

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Odwracalne ostre zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) zgłaszano u większości pacjentów. Produktu Trabectedin Accord nie wolno stosować u pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny. U pacjentów ze zwiększoną między 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 trabectedyna jest podawana przez cewnik założony do żyły obwodowej, u pacjentów mogą wystąpić potencjalnie poważne reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Wynaczynienie trabectedyny może prowadzić do martwicy tkanki i wymagać oczyszczenia rany. Brak specyficznego antidotum na wynaczynienie trabectedyny. 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 trabectedyny 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 trabectedyną, a następnie co 2–3 miesiące do momentu jej odstawienia, 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 ($\text{LVEF} < \text{DGN}$), 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 $< \text{DGN}$ z bezwzględnym spadkiem wynoszącym $\geq 5\%$), trabektedynę należy odstawić.

Zespół przeziakania włósniczek (CLS)

Przypadki zespołu przeziakania włósniczek (CLS) zgłaszano podczas stosowania trabektedyny (w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym). Jeśli wystąpią objawy ewentualnego CLS, 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 Trabectedin Accord 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.

Gdy ketokonazol był podawany w skojarzeniu z trabektedyną, stężenie trabektedyny w osoczu było większe o około 21% w przypadku $C_{\max}$ i o 66% w przypadku AUC, ale nie określono nowych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U 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 odpowiednio dostosować dawkowanie w przypadku objawów toksyczności (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Podawanie ryfampicyny w skojarzeniu z trabektedyną powodowało spadek stężenia trabektedyny w osoczu o około 22% w przypadku $C_{\max}$ i o 31% w przypadku AUC. Należy zatem, jeśli możliwe, unikać jednoczesnego stosowania trabektedyny i silnych leków indukujących CYP3A4 (np. ryfampicyny, fenobarbitalu, dziurawca) (patrz punkt 4.4).

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

Badania niekliniczne wykazały, że trabektedyna jest substratem dla P-gp. Jednoczesne 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 ciąży. Jednak ze znanego mechanizmu działania trabektedyny wynika, że lek stosowany u pacjentki w ciąży może powodować poważne wady wrodzone. Trabektedyna podawana ciężarnym szczerze przenikała przez łożysko. Trabektedyny nie należy stosować w okresie ciąży. Jeżeli ciąża wystąpi podczas leczenia, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu 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 rozważyć 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

Mężczyźni zdolni do zapłodnienia muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 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 Trabectedin Accord.

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

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 trabektedyną (91% w monoterapii i 99,4% 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). Najczęstsze 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 0,6% 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 rabdomiolizą.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Działania niepożądane podano 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		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
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 przeziąkania włosniczek	
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*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Ból stawów Ból mięśni	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Gorączka Obrzęk Zapalenie błony	Reakcje w miejscu podania	Wynaczynienie Martwica tkanek miękkich	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	śluzowej*			
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zmniejszenie stężenia albuminy we krwi	Zmniejszenie masy ciała		

* Działanie niepożądane leku stosowanego wyłącznie w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika, w tym dane z randomizowanego badania ET743-OVA-301 III fazy obejmującego 672 pacjentek, które co 3 tygodnie otrzymywały trabectedynę (1,1 mg/m² pc.) i PLD (30 mg/m² pc.) lub PLD (50 mg/m² pc.) co 4 tygodnie, oraz z badania ET743-OVC-3006, gdzie zarejestrowano 576 pacjentek, które otrzymywały PLD (30 mg/m² pc.), a następnie trabectedynę (1,1 mg/m² pc.) co 3 tygodnie lub PLD (50 mg/m² pc.) co 4 tygodnie.

W grupie przyjmującej trabectedynę + PLD badania ET743-OVA-301 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, na przykład poważnych zakażeń lub krwawień albo powikłań prowadzących do zgonu lub przerwania terapii, było podobne w obu podgrupach.

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęstsze działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia:

Neutropenia jest najpowszechniejszą formą toksyczności hematologicznej. Przebiegała zgodnie z przewidywalnym wzorem obejmującym gwałtowny początek i odwracalność z rzadko towarzyszącą gorączką lub zakażeniem. Nadir neutrofilii następował po medianie 15 dni i ustępował 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:

Mediana czasu do osiągnięcia wartości maksymalnych wynosiła 5 dni zarówno dla AspAT, jak i AlAT. Większość tych podwyższonych wartości zmniejszała się do 1. stopnia lub ustąpiła do 14. lub 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 sprzed rozpoczęcia leczenia, a mniej niż 2% cykli wymagało do poprawy czasu dłuższego niż 25 dni. Wzrosty AlAT i AspAT nie występowały zgodnie ze wzorem kumulacji, lecz wykazywały tendencję do łagodzenia podwyższenia wraz z upływem czasu.

Hiperbilirubinemia:

Maksymalne stężenie bilirubiny występowało w ciągu około tygodnia po rozpoczęciu i ustępowało w ciągu około dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Badania czynnościowe wątroby przewidujące ostrą toksyczność wątroby (spełniającą kryterium *Hy's law*) i kliniczne objawy ciężkiego uszkodzenia wątroby zdarzały się niezbyt często i wynosiły mniej niż 1% indywidualnych objawów podmiotowych i przedmiotowych, obejmując żółtaczkę, powiększenie wątroby lub ból wątroby. Śmiertelność związana z uszkodzeniem wątroby występowała u mniej niż 1% pacjentów w obu terapiach.

Inne reakcje niepożądane

Niewydolność wątroby: Zgłaszano rzadkie przypadki niewydolności wątroby (w tym 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 przeziakania włóściczek: Przypadki zespołu przeziakania włóściczek 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

Trabektedyna wiąże się z małym rowkiem kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA), zaginając 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 trabektedyny *in vitro* i *in vivo* wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych, jak mięsak, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak jajnika i czerniak.

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania trabektedyny w leczeniu mięsaka tkanek miękkich opierają się na wynikach randomizowanego badania z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi, u których nastąpiła progresja choroby lub nawrót po leczeniu przynajmniej antracyklinami lub ifosfamidem. W tym badaniu trabektedynę podawano w dawce 1,5 mg/m² pc. 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 (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 (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 dotyczące skuteczności są dostępne z 3 jednoramiennych badań II fazy z podobnymi populacjami leczonymi takim samym schematem leczenia. W badaniach tych 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 wśród 903 pacjentów badanych pod względem ogólnego przeżycia mediana czasu przeżycia wynosiła 11,9 miesiąca (w 95% przedziale ufności (CI): 11,2, 13,8). Mediana czasu 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 czasu 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 cytostatyk. Pacjenci z grupy otrzymującej trabektedynę

przed każdą infuzją trabectedyny musieli przyjmować deksametazon w dawce 20 mg we wstrzyknięciu dożylnym. Łącznie 384 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej trabectedynę (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 trabectedynę i w grupie otrzymującej dakarbazynę wynosiła odpowiednio 4 i 2. Głównym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite. Punkt ten obejmował 381 zgonów (66% wszystkich zrandomizowanych pacjentów): 258 (67,2%) zgonów w grupie otrzymującej trabectedynę 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 istotnej różnicy, przy medianie czasu obserwacji przeżycia wynoszącej 21,2 miesiąca oraz medianie równej 13,7 miesiąca (CI 95%: 12,2; 16,0) dla grupy otrzymującej trabectedynę i 13,1 miesiąca (CI 95%: 9,1; 16,2) dla grupy otrzymującej dakarbazynę. Główne i drugorzędowe punkty końcowe zestawiono w poniższej tabeli:

Wyniki badania ET743-SAR-3007 dotyczące skuteczności

Punkty końcowe / populacja badania	Trabectedyna	Dakarbazyna	Współczynnik ryzyka / iloraz szans	Wartość p
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 wielośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania fazy II [JapicCTI-121850], prowadzonego z udziałem pochodzących z Japonii pacjentów z mięsakiem związanym z translokacją (ang. TRS), najczęściej tłuszczakomięsakiem śluzowatym okrągłokomórkowym (n = 24), maziówczakiem (n = 18), chondromięsakiem mezenchymalnym (n = 6) oraz mięsakiem Ewinga o postaci pozakostnej / PNET, mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich, pęcherzykowatym mięsakiem prążkowanokomórkowym i mięsakiem jasnokomórkowym (n = 5 każdy). Badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trabectedyny w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. BSC, *best supportive care*) w leczeniu drugiego lub kolejnego rzutu u pacjentów z zaawansowanym TRS, niereagujących lub nietolerujących standardowego schematu chemioterapii. Pacjenci otrzymywali trabectedynę 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 trabectedyny w porównaniu do BSC

(HR = 0,07; CI 95%: 0,03-0,16; $p < 0,0001$), z medianą PFS w grupie otrzymującej trabektedynę wynoszącą 5,6 miesiąca (CI 95%: 4,1-7,5; $p < 0,0001$), a w grupie BSC 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 trabektedyną wynosił 3 (8,1%; CI 95%: 1,7-21,9%) oraz 0 (0%, CI 95%: 0,0-9,7%) u pacjentów otrzymujących najlepsze leczenie wspomagające, natomiast odsetek korzyści klinicznych (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 wśród pacjentów leczonych trabektedyną 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 wspomagające, natomiast odsetek korzyści klinicznych wynosił odpowiednio 7 (18,9%, 95% CI: 8,0-35,2%) w porównaniu z 0 (0%, CI 95%: 0,0-9,7%).

Skuteczność skojarzenia trabektedyny z PLD w leczeniu nawrotowego raka jajnika oparta jest na wynikach randomizowanego badania ET743-OVA-301 fazy 3 z udziałem 672 pacjentów, którzy otrzymywali trabektedynę (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 z terapią 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

	Trabektedyna + 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 bez podawania pochodnych platyny (PFI, ang. *platinum-free interval*) był < 6 miesięcy (35% w grupie trabektedyna + 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 trabektedyna + PLD i 63% w grupie PLD) mediana PFS wynosiła 9,7 miesięcy w grupie trabektedyna + 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 trabektedyną i PLD na całkowity czas przeżycia w porównaniu z monoterapią 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 trabektedyną i PLD nie była skutkiem dalszego leczenia, które odpowiednio rozdzielono między dwie leczone grupy.

Z analizy wielowymiarowej obejmującej okres PFI wynika, że wpływ leczenia na całkowity czas przeżycia był statystycznie lepszy podczas skojarzonego podawania trabektedyny 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 trabektedyną + PLD w nawrocie raka jajnika w badaniu III fazy ET743-OVC-3006, w którym kobiety z rakiem jajnika po niepowodzeniu drugiego schematu leczenia opartego na związkach platyny zostały zrandomizowane do grupy otrzymującej trabektedynę (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 mogły 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%, czyli 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 trabektedyną + 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) uwzględniono z datą ostatniej oceny OS, wykluczając wiarygodną ocenę PFS i punktów końcowych OS.

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

Do badania SAR-2005 fazy I-II włączono 50 pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowanym mięśniakomięśniakiem prążkowanokomórkowym, mięśniakiem Ewinga i mięśniakiem tkanek miękkich niebędącym mięśniakomięśniakiem prążkowanokomórkowym. Ośmiu pacjentów było leczonych trabektedyną w dawce 1,3 mg/m², a 42 pacjentów dawką 1,5 mg/m². 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% CI 95% (0,1%-13,2%). PR dotyczyła pacjenta z pęcherzykowym mięśniakomięśniakiem prążkowanokomórkowym. Długość okresu odpowiedzi na lek wynosiła 6,5 miesiąca. Brak odpowiedzi zaobserwowano w przypadku mięsaka Ewinga i mięsaka tkanek miękkich niebędącego mięśniakomięśniakiem prążkowanokomórkowym (NRSTS), gdzie RR wynosił: 0% CI 95% (0%-30,9%). Trzech pacjentów osiągnęło stabilną postać choroby (jeden z mięśniakomięśniakiem prążkowanokomórkowym po 15 cyklach leczenia, jeden z mięśniakiem komórek wrzecionowatych po 2 cyklach leczenia i jeden z mięśniakiem 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 mg/m² pc. włącznie. Profil farmakokinetyki trabektedyny jest zgodny z wielokompartmmentowym modelem dostępności.

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

Metabolizm

Cytochrom P450 3A4 jest głównym izoenzymem cytochromu P450 dla utleniającego metabolizmu 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 (populacyjna wartość końcowej fazy eliminacji: 180 godzin). 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 populacyjnej dla osoczowego klirensu trabektedyny (30,9 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 między poszczególnymi pacjentami ocenianej populacji w zakresie klirensu osoczowego trabektedyny wynosiło 49%, a zróżnicowanie u tego samego pacjenta wynosiło 28%.

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

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacyjnej 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 osoczowy klirens trabektedyny. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że stężenie trabektedyny w osoczu obserwowane u Japończyków po podaniu dawki 1,2 mg/m² pc. były porównywalne ze stężeniem uzyskanym w populacji zachodniej pacjentów nienależących 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 podaniu jednej 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 trzygodzinnej 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 × GGN i zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT lub AlAT) < 8 × GGN) po podaniu jednej 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 jednej 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, pod względem AUC.

Działanie trabektedyny na czynności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego badano *in vivo* (znieczulone makaki krabożerne). 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 1500 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 wykluczać 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 użyciem 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 trabectedyny przez łożysko oraz narażenie płodu na trabectedynę obserwowano podczas badania ciężarnych szczurzy otrzymujących pojedynczą dawkę dożylną 0,061 mg/kg trabectedyny znakowanej ^{14}C . Maksymalne 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 produktu leczniczego Trabectedin Accord z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki

Trabectedin Accord 0,25 mg

18 miesięcy

Trabectedin Accord 1 mg

24 miesiące

Po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 30 godzin w temperaturze od 20 do 25 °C oraz od 2 do 8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji należy rozcieńczyć i zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie rozcieńczony i zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania rozpuszczonego leku, które zwykle nie powinno 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.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt ten należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2–8 °C).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Trabectedin Accord 0,25 mg

Fiolka ze szkła typu I z korkiem bromobutylovym zabezpieczonym aluminiowym kapslem z ciemnoniebieskim, plastikowym, odrywającym krążkiem, zawierająca 0,25 mg trabectedyny.

Jedno pudełko zawiera jedną fiolkę.

Trabectedin Accord 1 mg

Fiolka ze szkła typu I z korkiem bromobutylovym zabezpieczonym aluminiowym kapslem z ciemnoniebieskim, plastikowym, odrywającym krążkiem, zawierająca 1 mg trabectedyny.

Jedno pudełko zawiera jedną fiolkę.

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

Przygotowanie infuzji dożylniej

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

Jeśli jest on stosowany w terapii skojarzonej z PLD, wtedy po podaniu PLD i przed podaniem produktu Trabectedin Accord 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 wytrącanie się (precypitację) PLD (szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego PLD).

Instrukcja rekonstytucji

Trabectedin Accord 0,25 mg

Każdą fiolkę zawierającą 0,25 mg trabectedyny odtwarza się 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Uzyskany roztwór ma stężenie 0,05 mg/ml i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do fiolki wstrzykuje się strzykawką 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Fiolkę należy wstrząsać do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór po rekonstytucji jest klarowną, bezbarwną lub lekko żółtawą cieczą, niezawierającą widocznych cząstek.

Taki odtworzony roztwór zawiera 0,05 mg/ml trabectedyny. Wymaga on dalszego rozcieńczenia i jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Trabectedin Accord 1 mg

Każdą fiolkę zawierającą 1 mg trabectedyny odtwarza się 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Uzyskany roztwór ma stężenie 0,05 mg/ml i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do fiolki wstrzykuje się strzykawką 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Fiolkę należy wstrząsać do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór po rekonstytucji jest klarowną, bezbarwną lub lekko żółtawą cieczą, niezawierającą widocznych cząstek.

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

Instrukcja rozcieńczania

Zrekonstruowany 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 następująco:

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

Jeśli produkt ma być podany przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej, odpowiednią objętość zrekonstruowanego roztworu należy pobrać z fiolki i dodać do worka infuzyjnego zawierającego ≥ 50 ml rozcieńczalnika [roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu 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 trzeba wykorzystać żyły obwodowe, odtworzony roztwór należy dodać do worka infuzyjnego zawierającego ≥ 1000 ml rozcieńczalnika [roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań].

Przed podaniem roztworu parenteralne należy kontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych. Po przygotowaniu wlewu należy go podać natychmiast.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu do stosowania oraz usuwania jego pozostałości

Trabectedin Accord 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 oraz usuwania leków cytotoksycznych. Personel powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowych technik rekonstrukcji i rozcieńczania produktu i 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 dane miejsce należy natychmiast przemyć obfitą ilością wody.

Nie obserwowano niezgodności między produktem trabektedyną a butelkami ze szkła typu I, workami i rurkami z polichlorku winylu (PCW) i polietylenu (PE), pojemnikami z poliizoprenu oraz tytanowymi wszczepialnymi portami dostępu naczyniowego.

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

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Trabectedin Accord 0,25 mg

EU/1/24/1902/001

Trabectedin Accord 1 mg

EU/1/24/1902/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Polska

lub

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

lub

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th km National Road, Ateny–Lamia, 32009
Grecja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

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 – fiołka 0,25 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trabectedin Accord 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trabektedyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiołka zawiera 0,25 mg trabektedyny.
1 ml roztworu po rekonstytucji zawiera 0,05 mg trabektedyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ponadto produkt zawiera: sacharozę, diwodorofosforan potasu, 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 fiołka

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

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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1902/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

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

Trabectedin Accord 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu
trabektedyna
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

0,25 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – fiołka 1 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trabectedin Accord 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trabectedyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiołka zawiera 1 mg trabectedyny.
1 ml roztworu po rekonstytucji zawiera 0,05 mg trabectedyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ponadto produkt zawiera: sacharozę, diwodorofosforan potasu, 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 fiołka

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

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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1902/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

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

Trabectedin Accord 1 mg proszek do sporządzania koncentratu
trabektedyna
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

1 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Trabectedin Accord 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Trabectedin Accord 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 jakiegokolwiek 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 Trabectedin Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trabectedin Accord
3. Jak stosować lek Trabectedin Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trabectedin Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Lek Trabectedin Accord zawiera substancję czynną trabektedynę. Lek Trabectedin Accord jest lekiem przeciwnowotworowym, którego działanie polega na zapobieganiu namnażania się komórek guza.

Trabectedin Accord 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, na przykład tkance mięśniowej, tłuszczowej lub innej (np. w chrząstkach lub naczyniach krwionośnych).

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trabectedin Accord

Kiedy nie stosować leku Trabectedin Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na trabektedynę 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 Trabectedin Accord należy omówić to z lekarzem.

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

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

- zaburzeniach czynności wątroby lub nerek
- zaburzeniach czynności serca obecnie lub w przeszłości
- 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 Trabectedin Accord może powodować działania niepożądane mające wpływ na skład krwi lub wątrobę
- nudności, wymioty lub brak możliwości przyjmowania płynów, a zatem zmniejszenie ilości wydalanego moczu, mimo podawania leków przeciwwymiotnych
- silny ból mięśni lub słabość, które mogą być objawem uszkodzenia mięśni (rabdomioliza; patrz punkt 4)
- wyciek roztworu Trabectedin Accord 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.
- reakcja uczuleniowa (nadwrażliwości). W takim przypadku u pacjenta może wystąpić jeden lub więcej z następujących objawów: gorączka, trudności w oddychaniu, zaczerwienienie skóry lub uderzenia krwi, 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 przeziąkania włósniczek, który może powodować nadmierne gromadzenie się płynu w tkankach i wymaga natychmiastowej oceny medycznej przez lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu Trabectedin Accord u dzieci poniżej 18. roku życia ze zdiagnozowanym mięsakiem.

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

Jeśli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków podczas leczenia lekiem Trabectedin Accord, może być konieczne prowadzenie ścisłej obserwacji, ponieważ działanie leku Trabectedin Accord 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 Trabectedin Accord z którymkolwiek

z tych leków.

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

Stosowanie leku Trabectedin Accord z alkoholem

Nie wolno pić alkoholu podczas leczenia lekiem Trabectedin Accord, z uwagi na możliwość uszkodzenia wątroby.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Nie stosować leku Trabectedin Accord 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 przez 3 miesiące po okresie stosowania leku Trabectedin Accord.

W razie zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza. Zaleca się konsultację genetyczną, gdyż Trabectedin Accord może powodować zmiany genetyczne.

Karmienie piersią

Leku Trabectedin Accord 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 i przez 5 miesięcy po okresie stosowania leku Trabectedin Accord.

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

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

Lek Trabectedin Accord 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 Trabectedin Accord

Trabectedin Accord jest podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w chemioterapii. Stosowanie leku powinno być ograniczone do wykwalifikowanych onkologów lub innych pracowników ochrony zdrowia wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych.

W leczeniu mięsaka tkanek miękkich typowa dawka wynosi 1,5 mg/m² powierzchni ciała. Podczas leczenia pacjent będzie objęty ścisłą obserwacją i lekarz określi najbardziej odpowiednią dawkę. Zalecana dawka dla Japończyków jest niższa niż typowa dawka dla pacjentów wszystkich pozostałych ras i wynosi 1,2 mg/m² pc.

W leczeniu raka jajnika typowa dawka wynosi 1,1 mg/m² powierzchni ciała po wcześniejszym podaniu PLD w dawce 30 mg/m² powierzchni ciała.

Przed podaniem dożylnym lek Trabectedin Accord jest rekonstruowany i rozcieńczany. Każde podanie tego leku w leczeniu mięsaka tkanek miękkich zajmuje około 24 godzin, co umożliwia wprowadzenie całego roztworu do krwi pacjenta. W leczeniu raka jajnika podanie leku zajmuje 3 godziny.

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

Przed podaniem i w razie potrzeby podczas podawania leku Trabectedin Accord pacjent otrzyma lek chroniący wątrobę i zmniejszający ryzyko działań niepożądanych, w tym nudności i wymiotów.

Infuzja jest podawana co 3 tygodnie, niemniej czasem zalecane może być opóźnianie dawek, aby zapewnić, że otrzymywana dawka leku Trabectedin Accord jest najodpowiedniejsza.

Długość całego okresu leczenia zależy od jego postępu oraz samopoczucia pacjenta. Lekarz poinformuje o okresie trwania leczenia. W razie 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 do niżej wymienionych działań niepożądanych, należy zwrócić się do lekarza o ich szczegółowe wyjaśnienie.

Poważne działania niepożądane wywołane podaniem leku Trabectedin Accord

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 nie częściej u 1 na 10 pacjentów)

- Jeśli pacjent ma znacznie osłabiony układ odpornościowy, może dojść do zakażenia krwi (posocznicy). *Jeśli pojawi się gorączka, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.*
- Mogą również boleć mięśnie. Ponadto może nastąpić uszkodzenie mięśni, powodujące ich ból oraz osłabienie i drętwienie. Może wystąpić uogólniony obrzęk lub obrzęk kończyn i uczucie ciężkości skóry.

- Mogą wystąpić odczyny w miejscu wstrzyknięcia. Roztwór leku Trabectedin Accord może wypłynąć poza żyłę podczas 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.
- Może dojść do reakcji uczuleniowej. W takim przypadku może wystąpić gorączka, trudności w oddychaniu, zaczerwienienie skóry lub uderzenia krwi albo wysypka, nudności lub wymioty.
- Jeśli lek Trabectedin Accord jest stosowany w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD), mogą zdarzyć się omdlenia. Ponadto pacjent może odczuwać zbyt mocne lub zbyt szybkie bicie (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 te objawy mogą świadczyć o uszkodzeniu mięśni (rabdomiolizie).
- W określonych sytuacjach lekarz może zlecić badania krwi w celu uniknięcia uszkodzenia mięśni (rabdomiolizy). W bardzo ciężkich przypadkach może to prowadzić do niewydolności nerek. *Jeśli występuje silny ból lub osłabienie mięśni, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.*
- Mogą pojawić się zaburzenia oddychania, zaburzenia rytmu serca, zmniejszenie ilości 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 któregośkolwiek z tych objawów lub oznak **należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza.**
- Może wystąpić nieprawidłowe gromadzenie się płynu w płucach, które prowadzi do powstania obrzęku (obrzęku płucnego).
- Pacjent może zauważyć miejscowy lub ogólny obrzęk 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 nastąpić nadmierne gromadzenie się płynu w tkankach. W razie tych objawów **należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza.**
- Podczas infuzji leku Trabectedin Accord pacjent może dostrzec wyciekanie leku z żyły (wynaczynienie), a następnie zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie i dyskomfort w miejscu jego podania. W razie któregośkolwiek z tych objawów **należy o tym niezwłocznie powiedzieć pielęgniarkę 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 kilku godzinach. W tym miejscu mogą pojawić się pęcherze, złuszczenie i ściemnienie skóry. Pełny stopień uszkodzenia tkanki może być widoczny dopiero po kilku dniach. W przypadku któregośkolwiek z opisanych wcześniej objawów **należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza.**

Rzadko: może dotyczyć maksymalnie 1 na 1000 osób

- U pacjenta może wystąpić zażółcenie skóry i gałek ocznych (żółtaczką), 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 któregośkolwiek z opisanych 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 w oddychaniu lub odksztuszaniu
 - ból pleców
 - uczucie nadmiaru płynu w organizmie (obrzęk)
 - zwiększona podatność na siniaki
 - krwawienie z nosa
 - zwiększona podatność na zakażenia; zakażenie może również powodować gorączkę.

Jeśli pojawi się którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

- Ponadto mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego, 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 ilości wydalanego moczu, mimo podawania leków przeciwwymiotnych, należy natychmiast zwrócić się do lekarza o pomoc.*
- Może pojawić się ból głowy.
- Może wystąpić zapalenie błony śluzowej, objawiające się jako zaczerwieniona opuchlizna w jamie ustnej, przeradzające się w bolesne owrzodzenie i rany ze stanem zapalnym (zapalenie jamy ustnej) lub jako zapalenie przewodu pokarmowego, gdy lek Trabectedin Accord jest stosowany razem z PLD.
- U pacjentek otrzymujących lek Trabectedin Accord wraz 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 dawać pęcherze i owrzodzenie.

Często (mogą występować nie częściej u 1 na 10 pacjentów)

- Może dojść do odwodnienia organizmu, spadku masy ciała, zaburzeń trawienia i zmian w odczuwaniu smaku.
- Mogą wypadać włosy (łysienie).
- Pacjent może doświadczać zawrotów głowy, niskiego ciśnienia krwi, nagłego zaczerwienienia twarzy lub wysypki skórnej.
- U pacjentek otrzymujących lek Trabectedin Accord razem z PLD w leczeniu raka jajnika może wystąpić nadmierna pigmentacja skóry.
- Pacjent może odczuwać ból stawów.
- Mogą wystąpić zaburzenia snu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek 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 Trabectedin Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w lodówce (2–8 °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 jego rekonstytucji lub rozcieńczeniu.

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 Trabectedin Accord

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

Jak wygląda lek Trabectedin Accord i co zawiera opakowanie

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

Jedno pudełko tekturowe zawiera 1 fiolkę z 0,25 mg lub 1 mg trabectedyny.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórcy

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Polska

lub

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA3000
Malta

lub

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th km National Road, Ateny-Lamia, 32009
Grecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja dotycząca użycia – przygotowanie leku do stosowania, postępowanie z nim 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 dotyczącymi leków cytotoksycznych.

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

Przygotowanie infuzji dożyłnej

Trabectedin Accord należy odtworzyć i następnie rozcieńczyć przed podaniem wlewu (patrz również punkt 3). *Należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną.*

Oprócz rozcieńczalnika, leku Trabectedin Accord nie wolno podawać zmieszanego z innymi lekami w tym samym wlewie. Nie obserwowano niezgodności między lekiem Trabectedin Accord a butelkami ze szkła typu I, workami i rurkami z polichlorku winylu (PCW) i polietylenu (PE), pojemnikami z poliizoprenu oraz tytanowymi wszczepialnymi portami dostępu naczyniowego.

Jeżeli Trabectedin Accord stosowany jest w skojarzeniu z PLD, po podaniu PLD i przed podaniem leku Trabectedin Accord 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 wytrącanie się (precypitację) PLD. (Szczegółowe instrukcje postępowania zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego PLD).

Instrukcja rekonstytucji:

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

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

Do wstrzyknięcia odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki używa się strzykawki. Wstrząsać fiolką do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór po rekonstytucji jest klarowną, bezbarwną lub lekko żółtawą cieczą, niezawierającą widocznych cząstek.

Taki odtworzony roztwór zawiera 0,05 mg/ml trabectedyny. Wymaga on dalszego rozcieńczenia i jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Instrukcja rozcieńczania:

Zrekonstruowany roztwór rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań. Wymaganą objętość obliczyć ze wzoru:

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

Pobrać odpowiednią objętość odtworzonego roztworu z fiolki. Jeśli lek jest podawany dożylnie przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej, zrekonstruowany roztwór dodać do worka infuzyjnego

zawierającego ≥ 50 ml rozcieńczalnika [roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworu 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 trzeba wykorzystać żyły obwodowe, odtworzony roztwór dodać do worka infuzyjnego zawierającego ≥ 1000 ml rozcieńczalnika (roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań).

Przed podaniem dożylnym roztwór parenteralny skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek. Po przygotowaniu wlewu należy go podać natychmiast.

Stabilność użytkowa roztworów

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 30 godzin w temperaturze od 20 do 25 °C i od 2 do 8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji należy rozcieńczyć i zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on rozcieńczony i zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania odtworzonego roztworu, które zwykle nie powinno przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8 °C, jeśli rekonstytucja nie zostało wykonana w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Roztwór rozcieńczony

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt ten należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.