

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trabectedin EVER PHARMA, 0,25 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Trabectedin EVER PHARMA, 1 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Trabectedin EVER PHARMA 0,25 mg

Jedna fiolka proszku zawiera 0,25 mg trabectedyny.

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

Trabectedin EVER PHARMA 1 mg

Jedna fiolka proszku zawiera 1 mg trabectedyny.

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

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 Trabectedin EVER PHARMA 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 produktami leczniczymi. Dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi.

Produkt leczniczy Trabectedin EVER PHARMA w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD, ang. *Pegylated Liposomal Doxorubicin*) jest wskazany w leczeniu pacjentów ze wznową raka jajnika wrażliwego na związki platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Trabectedin EVER PHARMA należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii. Stosowanie produktu leczniczego powinno być ograniczone do wykwalifikowanych onkologów lub innych pracowników fachowego personelu medycznego wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych.

Dawkowanie

W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m² powierzchni ciała (pc.), podawana w infuzji dożylną trwającej 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami.

W leczeniu raka jajnika produkt leczniczy Trabectedin EVER PHARMA 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 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 leczniczego Trabectedin EVER PHARMA (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 EVER PHARMA 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 $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotydazy 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 leczniczego. W przeciwnym razie należy opóźnić podanie produktu leczniczego 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 leczniczego 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 leczniczego.

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 trabectedyny (w leczeniu mięsaka tkanek miękkich monoterapią lub w leczeniu raka jajnika terapią skojarzoną) i PLD

	Mięsak tkanek miękkich	Rak jajnika	
	trabectedyna	trabectedyna	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 leczniczego.

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 EVER PHARMA 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.

Zaburzenie czynności 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 leczniczym Trabectedin EVER PHARMA. Należy monitorować badania czynności wątroby w trakcie leczenia produktem leczniczym Trabectedin EVER PHARMA, ponieważ może okazać się wskazane dostosowanie dawki (patrz Tabela 1 i punkt 4.4).

Zaburzenie czynności 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 leczniczego Trabectedin EVER PHARMA u tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.4). Biorąc pod uwagę profil farmakokinetyki trabectedyny (patrz punkt 5.2), żadne modyfikacje dawki nie są uzasadnione u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Sposób podawania

Zdecydowanie zaleca się dożylne podawanie produktu leczniczego przez cewnik założony do żyły centralnej (patrz punkty 4.4 i 6.6).

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na trabectedynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Współistniejące ciężkie 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

Zaburzenie czynności wątroby

Aby rozpocząć leczenie produktem leczniczym Trabectedin EVER PHARMA, pacjenci muszą spełniać określone kryteria w zakresie parametrów czynności wątroby. W związku z zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja układowa na trabectedynę 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 trabectedyną (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Należy obserwować klirens kreatyniny przed i podczas leczenia. Nie wolno stosować produktu leczniczego Trabectedin EVER PHARMA 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 leczniczym Trabectedin EVER PHARMA 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 leczniczego Trabectedin EVER PHARMA nie należy podawać pacjentom z wyjściową liczbą neutrofilów mniejszą niż 1500 komórek/ mm^3 i liczbą płytek krwi mniejszą niż $100\,000$ komórek/ mm^3 . Jeśli wystąpi ciężka neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 500 komórek/ mm^3) 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 ($> 5 \times \text{GGN}$)

Nie wolno stosować trabectedyny u pacjentów z CK $> 2,5 \times \text{GGN}$ (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 leczniczym Trabectedin EVER PHARMA 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 leczniczego Trabectedin EVER PHARMA 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 trabektedyny 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, ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) za pomocą echokardiogramu lub techniki MUGA (ang. *Multigated Acquisition Scan*).

Pacjenci z 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 włosniczek (CLS)

Przypadki występowania zespołu przesiąkania włosniczek (CLS, ang. *Capillary Leak Syndrome*) 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 trabektedyny z potencjalnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jeśli nie jest to możliwe, wymagane jest ścisłe 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).

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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 metabolizowana głównie 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 leczniczego 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 produkt leczniczy jest stosowany u pacjentki w ciąży, może powodować poważne wady wrodzone. Trabektedyna podawana ciężarnym samicom przenikała przez łożysko. Nie należy stosować trabektedyny 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. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach, dotyczących przenikania trabektedyny do mleka. 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 leczniczym Trabectedin EVER PHARMA. 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 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). 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 0,6% 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 spontanicznych zgłoszeń.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich i rakiem jajnika leczonych trabektedyną 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		Niedociśnienie	Zespół	

naczyniowe		Nagłe zaczerwienienie twarzy	przeziąkania włośniczek	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel	Zator płucny*	Obrzęk płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Nudności 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 śluzowej*	Reakcje w miejscu podania	Wynaczynienie Martwica tkanek miękkich	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zmniejszenie stężenia albuminy we krwi	Zmniejszenie masy ciała		

* Działanie niepożądane produktu leczniczego 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, w którym 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, 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

Zwiększenie aktywności 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 zwiększenia aktywności 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. Zwiększenia aktywności AlAT i AspAT nie występowały zgodnie ze wzorem kumulacji, lecz wykazywały tendencję do złagodzenia 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 przeziąkania włóśniczek (CLS): Przypadki występowania zespołu przeziąkania włóśniczek (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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego; kod ATC: L01CX01

Mechanizm działania

Trabektedyna 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 trabektedyny *in vitro* i *in vivo* wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych takich jak mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy.

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 z przerzutami 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 (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 wielośrodkowego, 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 trabektedynę 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 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 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 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 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 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 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

	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. overall response rate)				
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 trabektedyny +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 trabektedyny +PLD i 63% w grupie PLD), mediana PFS wynosiła 9,7 miesięcy w grupie trabektedyny +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 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 trabektedyną 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 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 nawrotem raka jajnika po niepowodzeniu drugiego schematu leczenia opartego na związkach platyny były randomizowane do grupy otrzymującej trabektedynę ($1,1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) i PLD ($30 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) co 3 tygodnie lub do grupy otrzymującej PLD ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) co 4 tygodnie. Uczestniczki badania musiały być wrażliwe na platynę ($\text{PFI} \geq 6$ 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 ($\text{PFI} \geq 6$ miesięcy) lub oporne na platynę ($\text{PFI} < 6$ miesięcy) po drugim schemacie leczenia opartym na związkach platyny. Analiza *post hoc* wykazała, że 42% uczestniczek włączonych do badania było opornych na platynę ($\text{PFI} < 6$ miesięcy) po ostatnim schemacie leczenia opartym na związkach platyny.

Pierwszorzędownym 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 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) zostało uwzględnionych 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.

Dzieci i młodzież

Do badania SAR-2005 fazy I-II włączono 50 pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowanym mięśniako-mięsakiem prążkowo-komórkowym, 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-godzinnej 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 mg/m² pc. włącznie. Profil farmakokinetyki trabectedyny jest zgodny z wielo-kompartментowym modelem dostępności.

Po podaniu dożylnym trabectedyna wykazuje dużą objętość dystrybucji zgodną z wiązaniem w dużym zakresie z białkami tkanek i osocza (94 do 98% trabectedyny w osoczu wiąże się z białkami). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u ludzi jest większa niż 5 000 l.

Metabolizm

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

Eliminacja

Eliminacja przez nerki niezmienionej trabectedyny u ludzi jest mała (poniżej 1%). Końcowy okres półtrwania jest długi (wartość populacji końcowej fazy eliminacji: 180 godz.). Po podaniu znakowanej radioaktywnie trabectedyny u pacjentów z rakiem, średnio (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 trabectedyny (30,9 l/godz.) i stosunku krew/osocze (0,89), klirens trabectedyny we krwi pełnej wynosi około 35 l/godz. Ta wartość stanowi około połowę szybkości wątrobowego przepływu krwi u ludzi. Zatem współczynnik ekstrakcji trabectedyny można uznać za umiarkowany. Zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi pacjentami ocenianej populacji w zakresie klirensu osoczowego trabectedyny wynosiło 49%, a zróżnicowanie u tego samego pacjenta wynosiło 28%.

Populacyjne badania farmakokinetyki wykazały, że po podaniu w skojarzeniu z PLD klirens osoczowy trabectedyny obniżył się o 31%; jednocześnie podawanie trabectedyny 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 trabectedyny. Analiza farmakokinetyki populacji wykazała, że stężenia trabectedyny 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 czynności nerek

Brak istotnego wpływu czynności nerek mierzonej za pomocą klirensu kreatyniny na farmakokinetykę trabectedyny 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 trabectedyny znakowanej ¹⁴C wskazuje, że zaburzenie czynności nerek ma niewielki wpływ na eliminację trabectedyny lub jej metabolitów.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę trabectedyny 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 punkty 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 wątrobową 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 produktu leczniczego.

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 ¹⁴C. Maksymalne stężenie promieniotwórczości tkankowej było podobne do stężenia w osoczu lub krwi matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy

Arginina

Kwas fosforowy, stężony (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać lub nie rozcieńczać produktu leczniczego Trabectedin EVER PHARMA z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

0,25 mg: 2 lata

1 mg: 3 lata

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 zużyty natychmiast, użytkownik odpowiada za czas i warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, które zwykle nie powinny być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że rekonstytucja odbyła się 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

Trabectedin EVER PHARMA 0,25 mg

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy butylowej pokrytej fluoropolimerem, z jasnoniebieskim aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, zawierająca 0,25 mg trabectedyny.

Każde tekturowe pudełko zawiera jedną fiolkę.

Trabectedin EVER PHARMA 1 mg

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy butylowej pokrytej fluoropolimerem, z różowym aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, zawierająca 1 mg trabectedyny.

Każde tekturowe pudełko zawiera jedną fiolkę.

Fiolki mogą, ale nie muszą być zabezpieczone osłonką ochronną.

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

Przygotowanie infuzji dożylniej

Trabectedin EVER PHARMA należy rekonstruować, 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 leczniczego Trabectedin EVER PHARMA 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

Trabectedin EVER PHARMA 0,25 mg

Każda fiolka zawierająca 0,25 mg trabectedyny jest rekonstruowana 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 roztwór po rekonstytucji zawiera 0,05 mg/ml trabectedyny. Wymaga on dalszego rozcieńczenia i jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Trabectedin EVER PHARMA 1 mg

Każda fiolka zawierająca 1 mg trabectedyny jest rekonstruowana 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 roztwór po rekonstytucji zawiera 0,05 mg/ml trabectedyny. Wymaga on dalszego rozcieńczenia i jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Instrukcja rozcieńczenia

Roztwór po rekonstytucji należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji. 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 roztworu po rekonstytucji należy pobrać z fiolki i dodać do worka z płynem infuzyjnym zawierającego ≥ 50 ml rozcieńczalnika [roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji], 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, roztwór po rekonstytucji należy podawać do worka infuzyjnego zawierającego $\geq 1\,000$ ml rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji).

Przed podaniem roztworu parenteralnego 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

Trabectedin EVER PHARMA jest lekiem cytotoksycznym o działaniu przeciwrakowym i, podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji, podczas postępowania z produktem leczniczym 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 leczniczym.

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

Nie obserwowano żadnych niezgodności pomiędzy produktem Trabectedin EVER PHARMA, a butelkami ze szkła typu I, workami i rurkami z polichlorku winylu (PVC) 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

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Trabectedin EVER PHARMA 0,25 mg: 27889

Trabectedin EVER PHARMA 1 mg: 27890

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.06.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.08.2024