

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trabektedin EVER Pharma 0,25 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Trabektedin EVER Pharma 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Trabektedin EVER Pharma 0,25 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška vsebuje 0,25 mg trabektedina.

En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 0,05 mg trabektedina.

Trabektedin EVER Pharma 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška vsebuje 1 mg trabektedina.

En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 0,05 mg trabektedina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bel do belkast prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trabektedin EVER Pharma je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim sarkomom mehkega tkiva, po neuspešnem zdravljenju z antraciklini in ifosfamidom, ali pri bolnikih, pri katerih uporaba teh zdravil ni primerna. Podatki o učinkovitosti temeljijo pretežno na bolnikih z liposarkomom in leiomiosarkomom.

Zdravilo Trabektedin EVER Pharma v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) je indicirano za zdravljenje bolnic, občutljivih na platino, s ponovljenim karcinomom jajčnikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Trabektedin EVER Pharma se mora dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapije. Uporabo je treba omejiti na usposobljene onkologe ali druge zdravstvene delavce, ki so specializirani za dajanje citotoksičnih zdravil.

Odmerjanje

Za zdravljenje sarkoma mehkega tkiva je priporočeni odmerek 1,5 mg/m² površine telesa, apliciran kot intravenska infuzija v roku 24 ur s tritedenskimi presledki med cikli.

Za zdravljenje karcinoma jajčnikov se zdravilo Trabektedin EVER Pharma daje vsake tri tedne v obliki 3-urne infuzije z odmerkom 1,1 mg/m², takoj po PLD 30 mg/m². Za minimiranje tveganja

zavrnitve infuzije PLD hitrost začetnega odmerka ne sme biti višja kot 1 mg/minuto. Če ni reakcije na infuzijo, se lahko v 1-urnem obdobju infuzija PLD nadaljuje (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila [SmPC] za PLD za posebne nasvete glede dajanja).

Vsi bolniki morajo prejeti kortikosteroid, tj. 20 mg deksametazona intravensko 30 minut pred dajanjem PLD (pri kombiniranem zdravljenju) ali zdravila Trabektedin EVER Pharma (kot monoterapija); ne le kot antiemetično profilakso, temveč tudi zaradi hepatoprotektivnih učinkov. Po potrebi je treba dati dodatne antiemetike.

Za odobritev zdravljenja z zdravilom Trabektedin EVER Pharma je treba izpolniti naslednje pogoje:

- absolutno število nevtrofilcev (ANC- *Absolute Neutrophil Count*) $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- število trombocitov $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- bilirubin \leq zgornja meja normale (ULN - *Upper Limit Of Normal*)
- alkalna fosfataza $\leq 2,5 \times$ ULN (preučite jetrne izoencime 5-nukleotidazo ali gama-glutamil transpeptidazo (GGT), če je kost izvor povišanja).
- albumin $\geq 25 \text{ g/l}$
- alanin aminotransferaza (ALT) in aspartat aminotransferaza (AST) $\leq 2,5 \times$ ULN
- očistek kreatinina $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapija), kreatinin v serumu $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu \text{ mol/l}$) ali očistek kreatinina $\geq 60 \text{ ml/min}$ (kombinirano zdravljenje)
- kreatin fosfokinaza (CPK- *Creatine phosphokinase*) $\leq 2,5 \times$ ULN
- hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$

Isti pogoji kot zgoraj morajo biti izpolnjeni tudi pred ponovnim zdravljenjem. V nasprotnem primeru je treba zdravljenje prestaviti za do 3 tedne, dokler niso pogoji izpolnjeni.

Dodatno nadziranje hematoloških parametrov bilirubina, alkalne fosfataze, aminotransferaz in CPK je potrebno vsak teden prva dva cikla terapije, in vsaj enkrat med zdravljenji v naslednjih ciklih.

Za vse cikle se daje enak odmerek pod pogojem, da pri bolniku niso zaznane toksičnosti stopnje 3-4 in da izpolnjuje pogoje za ponovno zdravljenje.

Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Pred ponovnim zdravljenjem morajo bolniki izpolniti osnovne kriterije, opredeljene zgoraj. Če se kadar koli med cikli pojavijo naslednji dogodki, je treba odmerek zmanjšati za eno stopnjo v skladu s tabelo 1 spodaj, za naslednje cikle:

- Nevtropenija $< 500/\text{mm}^3$, ki traja več kot 5 dni ali jo spremlja zvišana telesna temperatura ali okužba.
- Trombocitopenija $< 25.000/\text{mm}^3$.
- Zvišan bilirubin $> \text{ULN}$ in/ali alkalna fosfataza $> 2,5 \times \text{ULN}$.
- Zvišanje aminotransferaz (AST ali ALT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ (monoterapija) ali $> 5 \times \text{ULN}$ (kombinirano zdravljenje), ki se ne vrnejo na izhodiščno vrednost do 21. dne.
- Kakršni koli drugi neželeni učinki stopnje 3 ali 4 (kot je navzea, bruhanje, utrujenost).

Ko se odmerek zaradi toksičnosti enkrat zniža, se stopnjevanje odmerka v naslednjih ciklih ne priporoča. Če se kateri koli od teh toksičnih učinkov ponovno pojavi v naslednjih ciklih, se pri bolniku, kjer se kaže klinična korist, odmerek lahko še dodatno zniža (glejte spodaj). Za hematološko toksičnost se lahko v skladu z lokalno standardno prakso uporabijo kolonije stimulirajoči faktorji.

Tabela 1: Tabela prilagoditve odmerka za trabektedin (kot samostojno zdravilo za sarkom mehkega tkiva (STS) ali v kombinaciji za karcinom jajčnikov) in PLD

| | Sarkom mehkega tkiva | Karcinom jajčnikov | |
|------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| | trabektedin | trabektedin | PLD |
| Začetni odmerek | 1,5 mg/m ² | 1,1 mg/m ² | 30 mg/m ² |
| Prvo zmanjšanje | 1,2 mg/m ² | 0,9 mg/m ² | 25 mg/m ² |
| Drugo zmanjšanje | 1 mg/m ² | 0,75 mg/m ² | 20 mg/m ² |

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila PLD za podrobnejše informacije o prilagoditvi odmerka PLD.

V primeru, da je treba odmerek še znižati, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Trajanje zdravljenja

V kliničnih preskušanjih ni bilo predhodno opredeljenih omejitev števila apliciranih odmerkov. Zdravljenje se je nadaljevalo, dokler so se kazale klinične koristi. Trabektedin je bil apliciran 6 ali več ciklov pri 29,5 % in 52 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo ali s kombiniranim odmerkom in režimom. Monoterapijo in kombinirani režim se je uporabljal za do 38 oziroma 21 ciklov. Kumulativne toksičnosti pri bolnikih, zdravljenih z več cikli, niso opazili.

Pediatrična populacija

Zdravila Trabektedin EVER Pharma zaradi pomislekov glede učinkovitosti ne smemo uporabljati pri otrocih pod 18 let s pediatričnimi sarkomi (glejte poglavje 5.1 za rezultate študije pediatričnih sarkomov).

Starejši

Posebnih študij na starejših ljudeh niso izvedli. Skupaj 20 % od 1.164 bolnikov, vključenih v analizo varnosti kliničnih preskušanj z monoterapijo, je bilo starih več kot 65 let. Od 333 bolnic s karcinomom jajčnika, ki so prejemale trabektedin v kombinaciji s PLD, jih je bilo 24 % starih 65 ali več let in 6 % več kot 75 let. Pomembnih razlik v profilu varnosti pri tej populaciji bolnikov niso opazili. Kaže, da starost ne vpliva na plazemski očistek in porazdelitveni volumen trabektedina. Zato se ne priporoča rutinska prilagoditev odmerka samo na podlagi kriterija starosti.

Jetrna okvara

Priporoča se posebna previdnost in morda bo pri bolnikih z motenim delovanjem jeter potrebna prilagoditev odmerka, saj se sistemska izpostavljenost trabektedinu poveča, s čimer verjetno naraste tudi tveganje hepatotoksičnosti. Bolnikov s povišano izhodiščno ravnjo serumskega bilirubina ni dovoljeno zdraviti z zdravilom Trabektedin EVER Pharma. Med zdravljenjem z zdravilom Trabektedin EVER Pharma je treba izvajati teste delovanja jeter, saj bo morda treba odmerek prilagoditi (glejte tabelo 1 in poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Študije, ki so vključevale bolnike z motnjami delovanja ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min pri monoterapiji in < 60 ml/min pri kombiniranem režimu) niso bile izvedene, zato zdravila Trabektedin EVER Pharma ni dovoljeno uporabiti za to populacijo bolnikov (glejte poglavje 4.4). Ob upoštevanju farmakokinetičnih lastnosti trabektedina (glejte poglavje 5.2) prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro delovanja ledvic ni utemeljena.

Način uporabe

Močno se priporoča intravensko dajanje zdravila skozi centralno vensko linijo (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na trabektedin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- hkratna resna ali nenadzirana okužba
- dojenje (glejte poglavje 4.6)
- kombinacija z zdravili proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.4)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvarjeno delovanje jeter

Za začetek zdravljenja z zdravilom Trabektedin EVER Pharma morajo bolniki izpolniti določene pogoje v zvezi s parametri jetrnega delovanja. Ker je sistemska izpostavljenost trabektedinu povprečno podvojena (glejte poglavje 5.2) zaradi okvarjenega delovanja jeter in je zato tveganje toksičnosti večje, je treba bolnike s klinično pomembnimi boleznimi jeter, kot je aktivni kronični hepatitis, skrbno nadzirati in po potrebi prilagoditi odmere. Bolnikov s povišano osnovno ravno serumskega bilirubina ni dovoljeno zdraviti s trabektedinom (glejte poglavje 4.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pred in med zdravljenjem je treba nadzirati očistek kreatinina. Monoterapija zdravila Trabektedin EVER Pharma in kombinirani režim pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min oziroma < 60 ml/min nista dovoljena (glejte poglavje 4.2).

Nevtropenija in trombocitopenija

Zelo pogosto so poročali o nevtropeniji in trombocitopeniji stopnje 3 ali 4, povezani s terapijo z zdravilom Trabektedin EVER Pharma. Število celic v polni krvi, vključno z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, je treba izvesti pred začetkom zdravljenja, vsak teden prva dva cikla in nato enkrat med cikli (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih se razvije zvišana telesna temperatura, je treba hitro ukrepati z ustreznimi zdravili. Če se to pojavi, je treba nemudoma uvesti aktivno podporno terapijo.

Zdravila Trabektedin EVER Pharma se ne sme dajati bolnikom z izhodiščnim številom nevtrofilcev manj kot 1.500 celic/mm³ in številom trombocitov manj kot 100.000 celic/mm³. Pri hudi nevtropeniji (ANC < 500 celic/mm³), ki traja več kot 5 dni ali je povezana z zvišano telesno temperaturo ali okužbo, se priporoča zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Navzea in bruhanje

Vsi bolniki morajo prejemati antiemetično profilakso s kortikosteroidi, kot je na primer deksametazon (glejte poglavje 4.2).

Rabdomioliza in resno povišanje ravni CPK (> 5 x ULN)

Trabektedina ni dovoljeno uporabljati pri bolnikih s CPK $> 2,5$ ULN (glejte poglavje 4.2). O rabdomiolizi poročajo redko, običajno v povezavi z miotoksičnostjo, resnimi nenormalnostmi testov delovanja jeter in/ali odpovedjo ledvic ali več organov. Zato je treba CPK skrbno nadzirati vedno, ko

se pri bolniku pojavi kateri koli od teh toksičnih učinkov, oslabelost mišic ali bolečina mišic. Če se pojavi rabdomioliza, je treba hitro uvesti podporne ukrepe, kot je parenteralna hidracija, alkalizacija urina in dializa, kot je indicirano. Zdravljenjem z zdravilom Trabektedin EVER Pharma je treba prekiniti, dokler bolnik povsem ne okreva.

Previdnost je potrebna pri dajanju zdravil, povezanih z rabdomiolizo (npr. statini), hkrati s trabektedinom, saj se lahko poveča tveganje za rabdomiolizo.

Nenormalnosti testov delovanja jeter

Pri večini bolnikov poročajo o reverzibilnem akutnem povečanju aspartat-aminotransferaze (AST) in alanin-aminotransferaze (ALT). Zdravila Trabektedin EVER Pharma ni dovoljeno uporabljati pri bolnikih s povišano ravnjo bilirubina. Pri bolnikih s povečanjem AST, ALT in alkalne fosfataze med cikli je morda potrebno prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Reakcije na mestu injiciranja

Močno se priporoča uporaba centralnega venskega dostopa (glejte poglavje 4.2). Bolniki lahko razvijejo potencialno resne reakcije na mestu injiciranja, ko se trabektedin daje skozi periferno venko linijo.

Ekstravazacija trabektedina lahko povzroči nekrozo tkiva, zaradi katere je potrebna njegova odstranitev. Posebne antidote za ekstravazacijo trabektedina ni. Ekstravazacijo je treba obravnavati v skladu z uveljavljeno lokalno prakso.

Alergične reakcije

V okviru izkušenj v obdobju trženja je prišlo do preobčutljivostnih reakcij z zelo redkim nastopom smrtnega izida, o katerih so poročali v povezavi z dajanjem trabektedina samega ali v kombinaciji s PLD (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Srčno popuščanje

Bolnike je treba spremljati glede neželenih dogodkov v zvezi z delovanjem srca ali motenj v delovanju srca.

Pred uvedbo trabektedina in nato v 2- do 3-mesečnih razmakih do prenehanja dajanja trabektedina je treba opraviti natančno oceno srca, vključno z določitvijo iztisnega deleža levega prekata (LVEF) z ehokardiogramom ali radioizotopsko ventrikulografijo (slikanje MUGA).

Pri bolnikih z LVEF, manjšim od spodnje meje normalnega iztisnega deleža ($LVEF < LLN$), predhodnim skupnim odmerkom antraciklina $> 300 \text{ mg/m}^2$, v starosti > 65 let ali z anamnezo kardiovaskularne bolezni (zlasti pri tistih, ki prejemajo zdravila za srce) je lahko povečano tveganje za motnje v delovanju srca pri zdravljenju s trabektedinom kot monoterapijo ali v kombinaciji z doksorubicinom.

Pri bolnikih z neželenimi dogodki v zvezi z delovanjem srca stopnje 3 ali 4, ki nakazujejo kardiomiopatijo, ali pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata, ki se zmanjša pod spodnjo mejo normalnega iztisnega deleža (ocenjeni kot absolutno zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata $\geq 15\%$ ali $< LLN$ z absolutnim zmanjšanjem $\geq 5\%$), je treba zdravljenje s trabektedinom prekiniti.

Sindrom povečane propustnosti kapilar (CLS- *Capillary Leak Syndrome*)

Pri uporabi trabektedina so poročali o primerih sindroma povečane prepustnosti kapilar (CLS) (vključno s primeri smrtnih izidov). Če pride do razvoja simptomov morebitnega CLS, kot je na primer nepojasnen edem z ali brez hipotenzije, mora lečeči zdravnik znova oceniti raven

serumskega albumina. Hiter padec ravni serumskega albumina je lahko znak CLS. Če je po izključitvi ostalih vzrokov potrjena diagnoza CLS, mora lečeči zdravnik prenehati uporabljati trabektin in začeti z zdravljenjem, skladnim z institucionalnimi smernicami (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Drugo

Preprečiti je treba sočasno dajanje trabektedina z močnimi inhibitorji encima CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Če to ni možno, je treba skrbno nadzirati toksičnost in razmisliti o zmanjšanjih odmerka trabektedina.

Previdnost je potrebna, če se zdravila, povezana s hepatotoksičnostjo, dajejo hkrati s trabektedinom, saj lahko to poveča tveganje hepatotoksičnosti.

Hkratna uporaba trabektedina s fenitoinom lahko zmanjša absorpcijo fenitoina, kar povzroči poslabšanje epileptičnih napadov. Kombinacija trabektedina s fenitoinom ali živimi oslabljenimi cepivi ni priporočljiva. Kombinacija s cepivom proti rumeni mrzlici pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Preprečite hkratno uporabo trabektedina z alkoholom (glejte poglavje 4.5).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 3 mesece po njem ter nemudoma obvestiti zdravnika, če nastopi nosečnost (glejte poglavje 5.3). Moški v plodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 5 mesecev po njem (glejte poglavje 4.6).

Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti PLD za podrobnejše informacije glede opozoril in previdnostnih ukrepov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih učinkovin na trabektedin

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Ker se trabektedin presnavlja predvsem s CYP3A4, bodo plazemske koncentracije trabektedina verjetno povečane pri bolnikih, ki hkrati dobivajo zdravila, ki lahko zavirajo delovanje tega izoencima. Podobno lahko hkratno dajanje trabektedina in močnih spodbujevalcev CYP3A4 poveča presnovni očistek trabektedina. Dve študiji medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* faze 1 sta potrdili trend v smeri povečanih oziroma zmanjšanih izpostavljenosti trabektedinu pri dajanju skupaj s ketokonazolom oziroma rifampicinom.

Pri hkratnem dajanju ketokonazola in trabektedina se je plazemska izpostavljenost trabektedinu povečala približno za 21 % za C_{max}, za območje pod krivuljo (AUC) pa za 66 %, vendar niso ugotovili novih pomislekov glede varnosti. Skrbno spremljanje toksičnosti je potrebno pri bolnikih, ki prejemajo trabektedin v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. peroralni ketokonazol, flukonazol, ritonavir, klaritromicin ali aprepitant), in takšnim kombinacijam se je treba izogniti, če je to mogoče. Če so takšne kombinacije potrebne, je treba v primeru toksičnosti ustrezno prilagoditi odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri hkratnem dajanju rifampicina in trabektedina je nastopilo zmanjšanje plazemske izpostavljenosti trabektedinu za približno 22 % za C_{max} in 31 % za AUC. Torej se je treba hkratni uporabi trabektedina z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital, šentjanževka) izogniti, če je to mogoče (glejte poglavje 4.4).

Med zdravljenjem s trabektedinom se je treba izogniti uživanju alkohola zaradi hepatotoksičnosti zdravila (glejte poglavje 4.4).

Predklinični podatki so pokazali, da je trabektedin substrat za P-gp. Hkratno dajanje zaviralcev P-gp, npr. ciklosporina in verapamila lahko spremenijo porazdelitev in/ali izločanje trabektedina. Pomembnosti tega medsebojnega delovanja, npr. toksičnosti za centralni živčni sistem (CŽS), niso ugotavljali. V takih primerih se priporoča previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za trabektedin ni na voljo kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Na podlagi znanih mehanizmov delovanja povzroča trabektedin resne okvare ploda, če ga prejemajo nosečnice. Ko so trabektedin dajali brejim podganam, je prehajal skozi placento. Trabektedin se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če bolnica med zdravljenjem zanosi, jo je treba obvestiti o potencialnem tveganju za plod (glejte poglavje 5.3) in jo skrbno nadzirati. Pri uporabi trabektedina ob koncu nosečnosti je treba skrbno nadzirati potencialne neželene učinke pri novorojencu.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 3 mesece po njem ter nemudoma obvestiti zdravnika, če nastopi nosečnost (glejte poglavje 5.3).

Če nosečnost nastopi med zdravljenjem, je treba razmisliti o možnosti genskega svetovanja.

Dojenje

Ni znano, ali se trabektedin izloča v materino mleko. Izločanja trabektedina v mleko niso raziskali na živalih. Med zdravljenjem in 3 mesece po njem je dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Moški v plodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 5 mesecev po njem (glejte poglavje 4.4).

Trabektedin ima lahko genotoksične učinke. Pred zdravljenjem se je treba posvetovati o konzervaciji jajčec ali sperme zaradi možnosti nepopravljive neplodnosti zaradi zdravljenja z zdravilom Trabektedin EVER Pharma.

Gensko svetovanje se priporoča tudi za bolnike, ki želijo po terapiji imeti otroke.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri bolnikih, ki prejemajo trabektedin, so poročali o utrujenosti in/ali splošni oslabeledosti. Bolniki, ki izkusijo katere koli od teh neželenih učinkov med terapijo, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti

Pri večini bolnikov, zdravljenih s trabektedinom, se lahko pričakuje, da bodo imeli neželene učinke katere koli stopnje (91 % bolnikov pri monoterapiji in 99,4 % pri kombinirani terapiji), manj kot ena tretjina bo imela neželene učinke resnosti stopnje 3 ali 4 (10 % pri monoterapiji in 25 % pri kombiniranem zdravljenju). Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje resnosti so bili nevtropenija, navzea, bruhanje, povišanje AST/ALT, anemija, utrujenost, trombocitopenija, anoreksija in diareja.

Neželeni učinki so bili smrtni pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo, in 0,6 % bolnikov, zdravljenih s kombinirano terapijo. Pogosto so nastali kot posledica kombinacije dogodkov, ki so vključevali pancitopenijo, febrilno nevtropenijo, nekateri med njimi so dobili sepso, jetrne zaplete, odpoved ledvic ali več organov in rabdomiolizo.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Profil varnosti trabektedina temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, študijah varnosti v obdobju trženja in iz spontanega poročanja.

Preglednica v nadaljevanju prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih s sarkomom mehkega tkiva in karcinomom jajčnikov, ki so bili zdravljeni s trabektedinom s priporočenim režimom za vsako indikacijo. Za navedbo pogostosti so uporabljeni neželeni učinki in laboratorijske vrednosti.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnostih. Pogostnosti so razvrščene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

| Organski sistem | Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Redki |
|---|--|--|---|------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | nevtropenična okužba | sepsa | septični šok | |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | nevtropenija trombocitopenija anemija levkopenija | febrilna nevtropenija | | |
| Bolezni imunskega sistema | | preobčutljivost | | |
| Presnovne in prehranske motnje | zmanjšanje apetita | dehidracija hipokaliemija | | |
| Psihiatrične motnje | | nespečnost | | |
| Bolezni živčevja | glavobol | vrtočlavlavica disgeevzija periferna senzorična nevropatija sinkopa* | | |
| Srčne bolezni | | palpitacije* disfunkcija levega prekata* | | |
| Žilne bolezni | | hipotenzija, zardevanje | sindrom povečane propustnosti kapilar | |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja kašelj | pljučni embolizem* | pljučni edem | |
| Bolezni prebavil | bolečine v trebuhu navzea bruhanje zaprtost driska stomatitis | dispepsija | | |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | povečana alanin aminottransferaza povečana aspartat aminottransferaza povečana krvna alkalna fosfataza hiperbilirubinemija | povečana gama – glutamiltransferaza | | odpoved jeter |
| Bolezni kože in podkožja | sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske* | izpuščaj alopecija hiperpigmentacija kože* | | |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | bolečine v hrbtu zvišana kreatin fosfokinaza v krvi | artralgija mialgija | rabdomioliza | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | utrujenost pireksija edem vnetje sluznice* | reakcije na mestu injiciranja | ekstravazacija nekroza mehkega tkiva | |
| Preiskave | zvišan kreatin v krvi znižan albumin v krvi | zmanjšanje telesne mase | | |

* Neželeni učinek zdravila le za bolnice s karcinomom jajčnika, vključno s podatki iz randomizirane študije 3. faze ET743-OVA-301 pri 672 bolnicah, ki so prejemale trabektedin (1,1 mg/m²) in PLD (30 mg/m²) vsake 3 tedne ali PLD (50 mg/m²) vsake 4 tedne, in iz študije ET743-OVC-3006, ki je vključevala 576 bolnic, ki so prejemale PLD (30 mg/m²), ki mu je sledil trabektedin (1,1 mg/m²) vsake 3 tedne, ali samostojen PLD (50 mg/m²) vsake 4 tedne.

V kraku trabektedin +PLD v študiji ET743-OVA-301 je bila pri ne-belih (pretežno azijski) bolnikih višja incidenca neželenih učinkov 3. ali stopnje 4 kot pri belih bolnikih (96 % v primerjavi s 87 %) in hudih neželenih učinkov (44 % v primerjavi s 23 % vse stopnje). Razliko so opazili zlasti v zvezi z nevtropenijo (93 % v primerjavi s 66 %), anemijo (37 % v primerjavi s 14 %) in trombocitopenijo (41 % v primerjavi s 19 %). Vendar pa je incidenca kliničnih zapletov, povezana s hematološko toksičnostjo, kot so okužbe ali krvavitve, ali takih, ki so povzročili smrt ali zaključek zdravljenja, podobna v obeh pod-populacijah.

Opis izbranih neželenih učinkov

Najpogostejši neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Nevtropenija:

Nevtropenija je najpogostejša hematološka toksičnost. Potekala je po predvidenem vzorcu naglega pojava in reverzibilnosti. Redko jo je spremljala zvišana telesna temperatura ali okužba. Najnižja raven nevtrofilcev se je pojavila z mediano 15 dni, do okrevanja pa je prišlo v enem tednu. Analiza na cikel, opravljena pri bolniki, zdravljenih z monoterapijo, je pokazala, da se je nevtropenija stopnje 3 in 4 pojavila pri približno 19 % oz. 8 % ciklov. V tej populaciji se je febrilna nevtropenija pojavila pri 2 % bolnikov in < 1% ciklov.

Trombocitopenija:

Krvavitve, povezana s trombocitopenijo, se je pojavila pri < 1 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo. Analiza na cikel, opravljena pri teh bolnikih, je pokazala, da se je trombocitopenija stopnje 3 in 4 pojavila pri približno 3 % oz. < 1 % ciklov.

Anemija:

Anemija se je pojavila pri 93 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo in pri 94 % bolnikov, zdravljenih s kombinirano terapijo. Odstotek slabokrvnih bolnikov ob izhodišču je bil 46 % oziroma 35 %. Analiza na cikel, opravljena pri bolnikih, zdravljenih z režimom monoterapije, je pokazala anemijo stopnje 3 in 4 pri približno 3 % oz. 1 % ciklov.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Povišan AST/ALT:

Medianin čas za doseg najvišjih vrednosti je bil 5 dni za AST in ALT. Večina vrednosti je padla na stopnjo 1 ali se je 14-15 dan vrnila na izhodiščno vrednost (glejte poglavje 4.4). Analiza na cikel, opravljena pri bolnikih, zdravljenih z režimom monoterapije je pokazala povečanje AST in ALT stopnje 3 pri 12 % oz. 20 % ciklov. Povečanje AST in ALT stopnje 4 se je pojavilo pri 1 % oz. 2 % ciklov. Večina povečanj transaminaze se je popravila na raven stopnje 1 ali tisto pred ponovnim apliciranjem v roku 15 dni in manj kot 2 % ciklov je imela čase do vrnitve na izhodiščne vrednosti daljše od 25 dni. Porast ALT in AST ni sledil kumulativnemu vzorcu, vendar je čez čas kazal nagnjenje v smer manj resnih porastov.

Hiperbilirubinemija:

Bilirubin dosega najvišje vrednosti približno en teden po začetku in se vrne na izhodiščne vrednosti približno dva tedna po začetku.

Testi delovanja jeter, ki napovedujejo hudo toksičnost (po Hy-jevem zakonu) in klinične manifestacije resnih poškodb jeter so bile občasne z incidenco individualnih znakov pod 1 % in simptomi, ki so vključevali zlatenico, hepatomegalijo ali bolečine jeter. Smrtnost v prisotnosti poškodb jeter se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov pri obeh režimih.

Drugi neželeni učinki

Odpoved jeter: Pri bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, ki so bili zdravljeni s trabektedinom, so tako v okviru kliničnih preizkušanj kot tudi v okviru izkušenj v obdobju trženja poročali o redkih primerih odpovedi jeter (vključno s primeri smrtnih izidov). Nekateri možni dejavniki tveganja, ki so morda prispevali k povečani toksičnosti trabektedina, ki so jih opazili v tovrstnih primerih, so bili dajanje odmerka v neskladju s priporočenimi smernicami, morebitna interakcija s CYP3A4 zaradi mnogih konkurenčnih substratov za CYP3A4 ali inhibitorjev CYP3A4, oziroma pomanjkanje profilakse z deksametazonom.

Sindrom povečane propustnosti kapilar (CLS-Capillary Leak Syndrome): Pri uporabi trabektedina so poročali o primerih sindroma povečane prepustnosti kapilar (CLS) (vključno s primeri smrtnih izidov) (glejte poglavje 4.4.).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o učinkih prevelikega odmerka trabektedina so omejeni. Glavni pričakovani toksični učinki so gastrointestinalni, supresija kostnega mozga in toksičnost za jetra. Trenutno ni na voljo posebnega antidota za trabektedin. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno nadzirati in po potrebi nuditi simptomatično podporno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), drugi rastlinski alkaloidi in naravne učinkovine;

oznaka ATC: L01CX01.

Mehanizem delovanja

Trabektedin se veže na manjše žlebe deoksiribonukleinske kisline (DNK), ob čemer spiralo zavije k velikemu žlebu. Ta vezava na DNK sproži zaporedje dogodkov, ki vplivajo na številne transkripcijske faktorje, na DNA vezane beljakovine in poti popravila DNK, kar končno povzroči motnjo celičnega cikla.

Farmakodinamični učinki

Pokazalo se je, da deluje trabektedin antiproliferativno *in vitro* in *in vivo* pri številnih vrstah človeških tumorskih celic in eksperimentalnih tumorjev, vključno z malignostmi, kot je sarkom, karcinom dojk, pljučni karcinom malih celic, karcinom na jajčnikih in melanom.

Elektrokardiografske preiskave (EKG)

V s placebom kontrolirani študiji QT/QTc trabektedin ni podaljšal intervala QTc pri bolnikih z napredovalimi trdimi malignostmi.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost trabektedina pri sarkomu mehkega tkiva temelji na randomiziranem preskušanju pri bolnikih z lokalno napredovalim ali ponovljenim liposarkomom ali leiomiosarkomom, pri katerih je bolezen napredovala ali se ponovila po zdravljenju z vsaj antraciklini in ifosfamid. V tem preskušanju so trabektedin odmerjali bodisi 1,5 mg/m² kot 24-urno intravensko infuzijo vsake 3 tedne, bodisi po 0,58 mg/m² tedensko kot 3-urno intravensko infuzijo v 3-tedenskih ali 4-tedenskih ciklih. Po protokolu določen končni čas do napredovanja (TTP - *Time To Progression*) je pokazal 26,6 % zmanjšanje relativnega tveganja napredovanja za bolnike, zdravljeni v skupini 24-h q3wk [razmerje tveganja (RT) = 0,734, interval zaupanja (IZ) 0,554-0,974]. Mediane vrednosti TTP so bile 3,7 meseca (IZ: 2,1-5,4 m) v skupini 24-h q3wk in 2,3 meseca (IZ: 2,0-3,5 m) v skupini 3-h qwk (p=0,0302). V splošni stopnji preživetja ni bilo pomembnih razlik. Mediana stopnja preživetja v režimu 24-h q3wk je bila 13,9 mesecev (IZ: 12,5-18,6) in 60,2% bolnikov je preživel 1 leto (IZ: 52,0-68,5%).

Dodatni podatki o učinkovitosti so na voljo v obliki 3 preskušanj faze II z enim krakom, v katerih je bila zdravljena podobna populacija bolnikov z istim režimom. V teh preskušanjih je bilo ocenjenih skupaj 100 bolnikov z liposarkomom in leiomiosarkomom in 83 bolnikov z drugimi vrstami sarkoma.

Rezultati programa razširjenega dostopa pri bolnikih s sarkomom mehkega tkiva (študija ET743-SAR-3002) kažejo, da je med 903 bolniki, pri katerih je bila ocenjena splošna stopnja preživetja, mediana preživetja 11,9 meseca (95-odstotni IZ: 11,2; 13,8). Mediana preživetja glede na histološko vrsto tumorja je bila 16,2 meseca [95-odstotni IZ: 14,1; 19,5] za osebe z leiomiosarkomi in liposarkomi ter 8,4 meseca [95-odstotni IZ: 7,1; 10,7] za osebe z drugimi vrstami sarkomov. Mediana preživetja za osebe z liposarkomom je bila 18,1 meseca [95-odstotni IZ: 15,0; 26,4] in za osebe z leiomiosarkomom 16,2 meseca [95-odstotni IZ: 11,7; 24,3].

Dodatni podatki o učinkovitosti so na voljo iz randomizirane, z aktivnim zdravilom kontrolirane študije faze III, v kateri so primerjali trabektedin in dakarbazin (študija ET743-SAR-3007) pri bolnikih, zdravljenih zaradi neoperabilnega ali metastatskega liposarkoma ali leiomiosarkoma, ki so bili predhodno zdravljeni vsaj z režimom, ki je vključeval antraciklin in ifosfamid, ali z režimom, ki je vključeval antraciklin, in enim dodatnim režimom citotoksične kemoterapije. Bolniki v kraku s trabektedinom so morali pred vsako infuzijo trabektedina prejeti intravensko injekcijo 20 mg deksametazona. Skupno je bilo v skupino s trabektedinom randomiziranih 384 bolnikov [1,5 mg/m² enkrat na 3 tedne (q3wk 24-h)], v skupino z dakarbazinom pa 193 bolnikov (1 g/m² enkrat na 3 tedne). Mediana starosti bolnikov je bila 56 let (v razponu od 17 do 81 let), 30 % je bilo moških, 77 % bele rase, 12 % Afroameričanov in 4 % Azijcev. Bolniki v kraku s trabektedinom oziroma dakarbazinom so prejeli mediano 4 oziroma 2 cikla zdravljenja. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študiji je bilo celokupno preživetje, ki je vključevalo 381 smrtnih dogodkov (66 % vseh randomiziranih bolnikov): 258 smrti (67,2 %) v skupini s trabektedinom in 123 smrti (63,7 %) v skupini z dakarbazinom (HR 0,927 [95-odstotni IZ: 0,748, 1,150; p = 0,4920]). Končna analiza ni pokazala značilne razlike, pri čemer je spremljanje medianega preživetja v obdobju 21,2 meseca pokazalo mediano preživetja 13,7 meseca (95-odstotni IZ: 12,2, 16,0) za krak s trabektedinom in 13,1 meseca [95-odstotni IZ: 9,1, 16,2] za krak z dakarbazinom. Glavni sekundarni opazovani dogodki so povzeti v spodnji preglednici:

Rezultati učinkovitosti iz študije ET743-SAR-3007

| Opazovani dogodki/ študijska populacija | Trabektedin | Dakarbazin | Razmerje tveganj/razmerje obeto | Vrednost <i>p</i> |
|---|--------------|-----------------|------------------------------------|----------------------|
| Primarni opazovani dogodek | n = 384 | n = 193 | | |
| Celokupno preživetje, n (%) | 258 (67,2 %) | 123 (63,7 %) | 0,927 (0,748-1,150) | 0,4920 |
| Sekundarni opazovani dogodki | n = 345 | n = 173 | | |
| PFS (mesece; 95-% IZ) | 4,2 | 1,5 | 0,55 (0,44, 0,70) | < 0,0001 |
| ORR, n (%); razmerje obeto (95-% IZ) | 34 (9,9 %) | 12 (6,9 %) | 1,47 (0,72, 3,2) | 0,33 |
| DOR (mesece; 95-% IZ) | 6,5 | 4,2 | 0,47 (0,17, 1,32) | 0,14 |
| CBR, n (%); razmerje obeto (95-% IZ) | 34,2 % | 18,5 % | 2,3 (1,45, 3,7) | < 0,0002 |

Iz randomizirane, odprte multicentrične študije 2. faze [JapicCTI-121850], izvedene pri japonskih bolnikih s sarkomom, povezanim s translokacijo (TRS- *Translocation-Related Sarcoma*), kjer so bili najpogostejši miksoidni okroglocelični sarkom (n = 24), sinovialni sarkom (n = 18) in mezenhimski hondrosarkom (n = 6) ter zunajskeletni Ewingov sarkom/PNET, alveolarni sarkom mehkih tkiv, alveolarni rabdomiosarkom in svetlocelični sarkom (za vsakega n = 5), so na voljo dodatni podatki o učinkovitosti. V študiji so ocenili učinkovitost in varnost trabektedina v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo (BSC- *Best Supportive Care*) kot terapijo drugega izbora ali poznejšega pri bolnikih z napredovalim TRS, ki se niso odzivali na standardni režim kemoterapije ali ga niso prenašali. Bolniki so prejeli odmerek trabektedina 1,2 mg/m², ki je priporočen za japonske bolnike [1,2 mg/m² enkrat na 3 tedne (q3wk 24-h)]. V študijo je bilo vključenih skupno 76 japonskih bolnikov, od katerih jih je bilo 73 zajetih v končni nabor za analizo. Primarni opazovani dogodek študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ki je pokazalo statistično značilno izboljšanje v korist trabektedina v primerjavi z BSC [razmerje tveganj = 0,07; 95-odstotni IZ: 0,03-0,16; p < 0,0001] z medianim PFS 5,6 meseca [95-odstotni IZ: 4,1-7,5] v skupini s trabektedinom in 0,9 meseca v skupini z BSC [95-odstotni IZ: 0,7-1,0]. Sekundarni opazovani dogodki so zajemali objektivni odziv, analiziran po merilih RECIST in Choi. Po merilih RECIST je bila pri bolnikih, zdravljenih s trabektedinom, splošna stopnja odziva (ORR- *Overall Response Rate*) 3 (8,1 %; 95-odstotni IZ: 1,7-21,9 %), pri bolnikih, zdravljenih z najboljšo podporno oskrbo, pa 0 (0 %, 95-odstotni IZ: 0,0-9,7 %), medtem ko je bila stopnja klinično koristnega odziva 24 (64,9 %, 95-odstotni IZ: 47,5-79,9 %) oziroma 0 (0 %, 95-odstotni IZ: 0,0-9,7 %). Po merilih Choi je bila pri bolnikih, zdravljenih s trabektedinom, splošna stopnja odziva 4 (10,8 %; 95-odstotni IZ: 3,0-25,4 %), pri bolnikih, zdravljenih z najboljšo podporno oskrbo, pa 0 (0 %, 95-odstotni IZ: 0,0-9,7 %), medtem ko je bila stopnja klinično koristnega odziva 7 (18,9 %, 95-odstotni IZ: 8,0-35,2 %) oziroma 0 (0 %, 95-odstotni IZ: 0,0-9,7 %).

Učinkovitost kombinacije trabektedin/PLD pri ponovnem karcinomu jajčnikov temelji na ET743-OVA-301, randomizirani študiji 3. faze 3 s 672 bolniki, ki so prejeli bodisi trabektedin (1,1 mg/m²) in PLD (30 mg/m²) vsake 3 tedne ali PLD (50 mg/m²) vsake 4 tedne. Primarna analiza preživetja brez

napredovanja (PBN) je bila opravljena pri 645 bolnikih z merljivo boleznijo in ocenjena v neodvisni radiološki oceni. Zdravljenje v kombiniranem kraku je pokazalo 21 % zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni v primerjavi s samo PLD (RT = 0,79, IZ: 0,65-0,96, p = 0,0190). Tudi sekundarne analize PBN in stopnje odzivnosti so v prid kraku s kombinirano terapijo. Rezultati glavnih analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji tabeli:

Analize učinkovitosti za ET743-OVA-301

| | Trabectedin +PLD | PLD | Razmerje tveganja/obetov | vrednost p |
|---|------------------|------------------|--------------------------|---------------------|
| Preživetje brez napredovanja | | | | |
| Neodvisna radiološka ocena, merljiva bolezen * | n = 328 | n = 317 | | |
| Mediano PBN (95 % IZ) (mesecev) | 7,3 (5,9-7,9) | 5,8 (5,5-7,1) | 0,79 (0,65-0,96) | 0,0190 ^a |
| 12-mesečna stopnja PBN (95 % IZ) (%) | 25,8 (19,7-32,3) | 18,5 (12,9-24,9) | | |
| Neodvisna onkološka ocena, vse randomizirano | n = 336 | n = 335 | | |
| Mediano PBN (95 % IZ) (mesecev) | 7,4 (6,4-9,2) | 5,6 (4,2-6,8) | 0,72 (0,60-0,88) | 0,0008 ^a |
| Splošno preživetje (končna analiza – n = 522 dogodkov) | | | | |
| Vse randomizirano | n = 337 | n = 335 | | |
| Mediano OS (95 % IZ) (mesecev) | 22,2 (19,3-25,0) | 18,9 (17,1-21,5) | 0,86 (0,72-1,02) | 0,0835 ^a |
| Splošno preživetje v populaciji, občutljivi na platino (končna analiza n = 316 dogodkov) | | | | |
| | n = 218 | n = 212 | | |
| Mediano OS (95 % IZ) (mesecev) | 27,0 (24,1-31,4) | 24,1 (20,9-25,9) | 0,83 (0,67-1,04) | 0,1056 ^a |
| Splošna stopnja odziva (ORR) | | | | |
| Neodvisna radiološka ocena, vse randomizirano | n = 337 | n = 335 | | |
| ORR (95 % IZ) (%) | 27,6 (22,9-32,7) | 18,8 (14,8-23,4) | 1,65 (1,14-2,37) | 0,0080 ^b |

* Analiza primarne učinkovitosti

a Test log rank

b Fisherjev test

Na podlagi neodvisne onkološke ocene so imeli bolniki z intervalom preživetja brez platine (PFI-*Platinum-Free Interval*) < 6 mesecev (35 % zdravljenih s trabectedin +PLD in 37 % v kraku s PLD) podobno PBN v obeh krakih z medianim PBN 3,7 mesecev (RT = 0,89, IZ: 0,67-1,20). Pri bolnikih s PFI ≥ 6 mesecev (65 % zdravljenih s trabectedin +PLD in 63 % v kraku s PLD) je bilo mediano PBN 9,7 mesecev v kraku zdravljenih s trabectedin +PLD v primerjavi s 7,2 meseci v kraku z monoterapijo s PLD (RT = 0,66, IZ: 0,52-0,85).

Pri končni analizi je bil učinek kombinacije trabectedin +PLD v primerjavi s samostojno PLD na splošno preživetje bolj izrazit pri bolnikih s PFI ≥ 6 mesecev (populacija, občutljiva na platino: 27,0 v primerjavi s 24,1 mesecem, RT = 0,83, IZ: 0,67-1,04) kot pri PFI < 6 mesecev (populacija, rezistentna na platino: 14,2 v primerjavi s 12,4 meseci, RT = 0,92, IZ: 0,70-1,21).

Koristi pri splošnem preživetju pri zdravljenju trabectedin +PLD ni bilo zaradi učinka kasnejših zdravljenj, ki so bila dobro razporejena med dve skupini zdravljenja.

V multivariacijski analizi, ki je vključevala PFI, je bila učinkovitost zdravljenja na splošno preživetje značilno v prid kombinacije trabectedin +PLD v primerjavi s samostojno PLD (vse randomizirano: p = 0,0285; populacija, občutljiva na platino: p = 0,0319).

Med krakoma ni bilo statistično značilnih razlik v globalnem merjenju kakovosti življenja.

Kombinacijo trabectedin +PLD pri relapsu raka jajčnika so prav tako ocenili v študiji 3. faze ET743-OVC-3006, v kateri so bolnice z rakom jajčnika po neuspešnem drugem zdravljenju z režimom s

platino, naključno razporedili v skupino zdravljeno s kombinacijo trabektedin (1,1 mg/m²) in PLD (30 mg/m²), ki so jo prejemale vsake 3 tedne, ali skupino s PLD (50 mg/m²), ki so ga prejemale vsake 4 tedne. Udeleženske študije so morale biti dovzetne za platino (PFI ≥ 6 mesecev) po prvem režimu s platino in imeti popoln ali delen odziv na drugo kemoterapijo na osnovi platine (brez omejitev PFI), kar pomeni, da so bile lahko te bolnice po drugem režimu s platino dovzetne za platino (PFI ≥ 6 mesecev) ali odporne proti platini (PFI < 6 mesecev). V analizi *post hoc* so ugotovili, da je bilo po zadnjem režimu s platino 42 % vključenih preizkušank odpornih proti platini (PFI < 6 mesecev).

Primarni opazovani dogodek študije ET743-OVC-3006 je bilo OS, sekundarna opazovana dogodka pa sta vključevala PFS in ORR. Študija je bila načrtovana za vključitev približno 670 bolnic, pri čemer naj bi zabeležili 514 smrti in HR 0,78 pri OS z 80-% močjo, če je dvostranska stopnja značilnosti 0,05; v dveh načrtovanih analizah za OS, tj. vmesno (60 % ali 308/514 smrti) in končno analizo (514 smrti). Na zahtevo Neodvisne komisije za nadzor podatkov (IDMC -*Independent Data Monitoring Committee*) so izvedli dve zgodnji, nenačrtovani, analizi brezpomembnosti. Po drugi analizi brezpomembnosti, izvedeni po 45 % načrtovanih dogodkov (232/514 smrti), je komisija IDMC priporočila zaključek študije zaradi (1) brezpomembnosti primarne analize za OS in (2) čezmernega tveganja zaradi neravnovesja pri neželenih učinkih, ki je bilo večje od koristi trabektin +PLD. Pri zgodnjem zaključku študije je 9 % (52/572 zdravljenih) preizkušank končalo zdravljenje, 45 % (260/576 naključno razporejenih) jih je končalo sledenje, 54 % (310/576 naključno razporejenih) pa je bilo izključenih iz ocene OS, ki je podlaga za zanesljivo oceno opazovanih dogodkov PFS in OS.

Podatki o primerjavi trabektina +PLD in režima na podlagi platine pri bolnicah, dovzetnih za platino, niso na voljo.

Pediatrična populacija

V študijo faze I-II SAR-2005 je bilo vključenih skupno 50 pediatričnih bolnikov z rabdomiosarkomom, sarkomom Ewing ali sarkomom mehkega tkiva, ki ni rabdomiosarkom. Osem bolnikov je bilo zdravljenih z odmerkom 1,3 mg/m² in 42 s 1,5 mg/m². Trabektedin je bil uporabljen kot 24-urna intravenska infuzija vsakih 21 dni. Odziv štiridesetih bolnikov je bil popoln. Zasediti je bilo en centralno potrjen delni odziv (PR- *Partial Response*): splošni RR: 2,5 % pri IZ 95 % (0,1 %-13,2 %). PR se je pojavil pri bolniku z alveolarnim rabdomiosarkomom. Trajanje odziva je bilo 6,5 mesecev. Za sarkom Ewing in NRSTS ni bilo opaziti nobenega odziva [RR: 0 % pri IZ 95 % (0 %-30,9 %)]. Pri treh bolnikih je prišlo do stabilizacije bolezni (en bolnik z rabdomiosarkomom po 15 ciklih, en bolnik z vretenastoceličnim sarkomom po 2 ciklih in en bolnik s sarkomom Ewing po 4 ciklih).

Neželeni učinki so bili med drugim reverzibilno zvišanje jetrnih encimov in hematološki neželeni učinki; poleg tega so poročali o zvišani telesni temperaturi, okužbi, dehidraciji in trombozi/emboliji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Sistemska izpostavljenost po intravenskem odmerjanju infuzije stalne hitrosti je odmerek, sorazmeren z odmerki do vključno 1,8 mg/m². Farmakokinetičen profil trabektedina je v skladu z dispozicijskim modelom z več predelki.

Po intravenskem dajanju kaže trabektedin velik navidezni volumen porazdelitve, v skladu z obsežno vezavo v tkiva in na beljakovine plazme (94 do 98 % trabektedina v plazmi je vezanega na beljakovine). Porazdelitveni volumen trabektedina v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh presega 5.000 l.

Biotransformacija

Citokrom P450 3A4 je glavni izoenzim citokroma P450, odgovoren za oksidacijsko presnovo trabektedina pri klinično pomembnih koncentracijah. Drugi encimi P450 lahko prispevajo k presnovi. Trabektedin ne inducira in ne zavira glavnih encimov citokroma P450.

Izločanje

Izločanje nespremenjenega trabektedina skozi ledvice je pri ljudeh nizko (manj kot 1 %). Končna razpolovna doba je dolga (populacijska vrednost končne faze izločanja je 180 ur). Po odmerku radioaktivno označenega trabektedina, apliciranega rakavim bolnikom, je srednja vrednost skupne radioaktivnosti v blatu 58 % (17 %) in srednja vrednost skupne radioaktivnosti v urinu 5,8 % (1,73 %). Na podlagi populacijske ocene plazemskega očistka trabektedina (30,9 l/h) in razmerje kri/plazma (0,89) je očistek trabektedina v polni krvi približno 35 l/h. Ta vrednost je približno enaka polovici jetrnega krvnega pretoka pri človeku. Zato je možno hitrost izločanja trabektedina oceniti kot zmerno. Variabilnost ocene očistka trabektedina v plazmi med bolniki v isti populaciji je bila 49 % in variabilnost pri bolniku 28 %.

Analiza farmakokinetike na populaciji je pokazala, da se je očistek trabektedina v plazmi pri apliciranju v kombinaciji s PLD zmanjšal za 31 %; sočasna uporaba trabektedina ni vplivala na farmakokinetiko PLD v plazmi.

Posebne skupine bolnikov

Populacijska farmakokinetična analiza populacije je pokazala, da na očistek trabektedina v plazmi ne vplivata niti starost (od 19-83 let) niti spol, skupna telesna masa (razpon: 36 do 148 kg) ali površina telesa (razpon: 0,9 do 2,8 m²). Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da so bile koncentracije trabektedina v plazmi, izmerjene pri japonskih bolnikih ob velikosti odmerka 1,2 mg/m², enakovredne tistim, ki so jih izmerili pri zahodnih populacijah ne-japonskega porekla ob odmerku 1,5 mg/m².

Ledvična okvara

Ledvična funkcija, merjena kot očistek kreatinina, nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko trabektedina znotraj obsega vrednosti ($\geq 30,3$ ml/min) pri bolnikih, vključenih v klinične študije. Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 30,3 ml/min, ni podatkov. Nizka stopnja skupne rekuperacije radioaktivnosti (< 9 % pri vseh preiskanih bolnikih) v urinu po enkratnem odmerku trabektedina z radioaktivno oznako ¹⁴C kaže, da je vpliv ledvične okvare na izločanje trabektedina ali njegovih presnovkov majhen.

Jetrna okvara

Učinek okvare jeter na farmakokinetiko trabektedina je bil ocenjen pri 15 rakavih bolnikih z odmerki od 0,58 do 1,3 mg/m², apliciranimi kot triurna infuzija. Geometrijska srednja vrednost izpostavljenosti trabektedinu (AUC), normalizirani glede na odmerek, se je pri šestih bolnikih z zmerno okvaro jeter (povečanje ravni serumskega bilirubina z 1,5 na 3 x ULN in povečanje aminotransferaz (AST ali ALT) < 8 x ULN) po aplikaciji enkratnega odmerka trabektedina 0,58 mg/m² (n=3) ali 0,9 mg/m² (n=3) povečala za 97 % (90 % CI: 20 %, 222 %) v primerjavi z devetimi bolniki z normalnim delovanjem jeter, ki jim je bil apliciran enkratni odmerek trabektedina 1,3 mg/m² (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti kažejo, da ima trabektedin omejen vpliv na kardiovaskularen, dihalni in osrednji živčni sistem pri izpostavljenosti pod terapevtskim kliničnim obsegom, izraženo z AUC.

Učinki trabektedina na kardiovaskularne in dihalne funkcije so bili preiskani *in vivo* (opice *Cynomolgus* pod narkozo). Za določitev najvišjih plazemskih koncentracij (C_{max}) je bil izbran 1-uren infuzijski režim, med tistimi, ki so bili opazovani v kliniki. Dobljene ravni trabektedina v plazmi so bile $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), višje, kot so jih dosegli pri bolnikih po infuziji $1.500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ za 24 ($C_{max} 1,8 \pm 1,1 \text{ ng/ml}$), in podobni tistim, doseženim po apliciranju istega odmerka v 3-urni infuziji ($C_{max} 10,8 \pm 3,7 \text{ ng/ml}$).

Ugotovili so, da sta mielosupresija in hepatotoksičnost glavna toksična učinka trabektedina. Opaženi izsledki vključujejo hematopoetsko toksičnost (resna levkopenija, anemija in izginjanje limfnega ter kostnega mozga), kot tudi povišane vrednosti jetrnih testov, hepatocelularno degeneracijo, nekrozo črevesnega epitelija ter številne lokalne reakcije na mestu injiciranja. Izsledki ledvične toksičnosti so bili odkriti v študijah toksičnosti v več ciklih, ki so jih izvajali pri opicah. Ti izsledki so bili sekundarni po resnih lokalnih reakcijah na mestu odmerjanja, zato jih ni možno z gotovostjo pripisati trabektedinu. Vendar pa je potrebna pri razlagi takih ledvičnih izsledkov previdnost, toksičnosti, povezane z zdravljenjem, pa ni možno izključiti.

Trabektedin je genotoksičen *in vitro* in *in vivo*. Dolgoročnih študij karcinogenosti niso izvajali.

Študij plodnosti s trabektedinom niso izvajali, vendar pa so pri spolnih žlezah opazili omejene histopatološke spremembe v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih. Ob upoštevanju narave spojine (citotoksična in mutagena učinkovina), je verjetno, da bo vplivala na sposobnost razmnoževanja.

V študiji na brejih podganah, ki so prejele enkratno i.v. odmerek trabektedina $0,061 \text{ mg/kg}$, označenega s ^{14}C , so opazili prehajanje trabektedina prek placente in fetalno izpostavljenost trabektedinu. Največja koncentracija radioaktivnosti v fetalnem tkivu je bila podobna kot v materini plazmi ali krvi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina (E330)

arginin

fosforjeva kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH) (E338)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (E524)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Trabektedin EVER Pharma ne smemo mešati ali raztapljati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

2 leti

Po rekonstituciji

Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 30 ur pri temperaturi do $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Iz mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino nemudoma razredčiti in porabiti. Če se rekonstituirana raztopina ne razredči in porabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo

odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Po razredčitvi

Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 30 ur pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trabektedin EVER Pharma 0,25 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, prevlečenim s fluoropolimerom, pokritim s svetlo modrim aluminijastim tesnilom tipa „flip-off“, ki vsebuje 0,25 mg trabektedina.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Trabektedin EVER Pharma 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, prevlečenim s fluoropolimerom, pokritim z rožnatim aluminijastim tesnilom tipa „flip-off“, ki vsebuje 1 mg trabektedina.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Viale so lahko v zaščitnem ovitku ali ne.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava intravenske infuzije

Zdravilo Trabektedin EVER Pharma je treba rekonstituirati in nato še razredčiti pred intravensko infuzijo. Pri pripravi raztopine za infundiranje (glejte Navodila za rekonstitucijo in redčenje zdravila) uporabljajte ustrezne aseptične tehnike.

Ko se uporablja v kombinaciji s PLD, je treba intravensko linijo dobro sprati s 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze po infundiranju PLD in pred apliciranjem trabektedina. Uporaba drugih redčil za omenjeno spiranje intravenske linije razen 50 mg/ml (5-odstotne) raztopine glukoze za infundiranje lahko povzroči obarjanje PLD (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila PLD za posebna navodila za ravnanje z zdravilom).

Navodila za rekonstitucijo

Trabektedin EVER Pharma 0,25 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsaka viala, ki vsebuje 0,25 mg trabektedina, se rekonstituira s 5 ml vode za injekcije.

Koncentracija dobljene raztopine za enkratno uporabo je 0,05 mg/ml.

Za injiciranje 5 ml sterilne vode za injekcije v vialo se uporabi injekcijska brizga. Vialo je treba stresati, dokler raztapljanje ni končano. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna in nekoliko rumenkasta, praviloma brez vidnih delcev.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 0,05 mg/ml trabektedina. Treba jo je še razredčiti in je samo za enkratno uporabo.

Trabektedin EVER Pharma 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsaka viala, ki vsebuje 1 mg trabektedina, se rekonstituira z 20 ml vode za injekcije.

Koncentracija dobljene raztopine za enkratno uporabo je 0,05 mg/ml.

Za injiciranje 20 ml sterilne vode za injekcije v vialo se uporabi injekcijska brizga. Vialo je treba stresati, dokler raztapljanje ni končano. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna in nekoliko rumenkasta, praviloma brez vidnih delcev.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 0,05 mg/ml trabektedina. Treba jo je še razredčiti in je samo za enkratno uporabo.

Navodila za redčenje

Rekonstituirano raztopino je treba redčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje ali glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopino za infundiranje. Potreben volumen se izračuna tako:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{PT (m}^2\text{)} \times \text{individualen odmerek (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

PT = površina telesa

Če bo potekalo dajanje prek centralne venske linije, potegnite iz vialo ustrezno količino rekonstituirane raztopine in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje ≥ 50 ml topila (natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za infundiranje ali glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopina za infundiranje), pri čemer je koncentracija trabektedina v raztopini za infundiranje $\leq 0,030$ mg/ml.

Če dostop prek centralne vene ni možen in je treba uporabiti periferno vensko linijo, je treba rekonstituirano raztopino dodati v vrečko za infundiranje, ki vsebuje ≥ 1.000 ml topila (natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za infundiranje) ali glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopina za infundiranje.

Parenteralne raztopine je treba pred dajanjem vizualno pregledati za delce. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba nemudoma aplicirati.

Navodila za ravnanje in odstranjevanje

Zdravilo Trabektedin EVER Pharma je citotoksično zdravilo proti raku, zato je treba z njim, kot z drugimi potencialno toksičnimi snovmi, ravnati previdno. Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje citotoksičnih zdravil. Osebe je treba naučiti pravih tehnik rekonstitucije in redčenja zdravila. Ob rekonstituciji in redčenju mora osebe vedno nositi zaščitna oblačila, vključno z masko, očali in rokavicami. Nosečnice ne smejo delati s tem zdravilom.

Ob nezgodnem stiku s kožo, očmi ali sluznicami je treba prizadeto mesto nemudoma sprati z obilico vode.

Med zdravilom Trabektedin EVER Pharma in stekleničkami iz stekla tipa I, polivinilkloridnimi (PVC) ter polietilenskimi (PE) vrečkami in cevkami, poliizoprenskimi vsebniki ter titanijevimi vsadljivimi žilnimi dostopnimi sistemi niso opazili inkompatibilnosti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03010/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.6.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.2.2023