

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Trabektedin EVER Pharma 0,25 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Trabektedin EVER Pharma 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trabektedin EVER Pharma 0,25 mg

Jedna bočica praška sadrži 0,25 mg trabektedina.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 0,05 mg trabektedina.

Trabektedin EVER Pharma 1 mg

Jedna bočica praška sadrži 1 mg trabektedina.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 0,05 mg trabektedina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trabektedin EVER Pharma indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim sarkomom mekih tkiva nakon neuspješnog liječenja antraciklinima i ifosfamidom ili za liječenje bolesnika koji ne mogu primiti te lijekove. Podaci o djelotvornosti temelje se uglavnom na bolesnicima s liposarkomima i leiomiosarkomima.

Trabektedin EVER Pharma je u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) indiciran za liječenje bolesnika s relapsom raka jajnika koji je osjetljiv na platinu.

4.2 Doziranje i način primjene

Trabektedin EVER Pharma mora se primijeniti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni kemoterapije. Njegovo korištenje moraju nadzirati kvalificirani onkolozi ili drugi zdravstveni radnici specijalizirani za primjenu citotoksičnih lijekova.

Doziranje

Za liječenje sarkoma mekog tkiva preporučena doza je $1,5 \text{ mg/m}^2$ površine tijela koja se primjenjuje kao intravenska infuzija tijekom 24 sata s tri tjedna pauze između ciklusa.

Za liječenje raka jajnika Trabektedin EVER Pharma primjenjuje se svaka tri tjedna u obliku trosatne infuzije u dozi od $1,1 \text{ mg/m}^2$, odmah nakon PLD-a u dozi od 30 mg/m^2 . Da bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju PLD-a, početna doza se primjenjuje pri brzini ne većoj od 1 mg/minuti. Ako nije

uočena infuzijska reakcija, sljedeće infuzije PLD-a mogu se primijeniti tijekom jednog sata (vidjeti također sažetak opisa svojstava lijeka za PLD za specifične informacije o primjeni).

Svi bolesnici moraju primiti kortikosteroide, primjerice 20 mg deksametazona intravenski 30 minuta prije PLD-a (u kombiniranoj terapiji) ili Trabektedina EVER Pharma (u monoterapiji), ne samo kao antiemetičku profilaksu, već i zato što se čini da to ima hepatoprotektivne učinke. Prema potrebi mogu se primijeniti dodatni antiemetici.

Sljedeći su uvjeti nužni da bi se odobrilo liječenje Trabektedinom EVER Pharma:

- apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1500/\text{mm}^3$
- broj trombocita $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- bilirubin \leq gornja normalna granica (GGN)
- alkalna fosfataza $\leq 2,5 \times$ GGN (uzeti u obzir jetrene izoenzime 5-nukleotidaze ili gama glutamil transpeptidaze (GGT) ako bi povećanje moglo biti koštanog podrijetla)
- albumin ≥ 25 g/l
- alanin aminotransferaza (ALT) i aspartat aminotransferaza (AST) $\leq 2,5 \times$ GGN
- klirens kreatinina ≥ 30 ml/min (monoterapija), serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) ili klirens kreatinina ≥ 60 ml/min (kombinirana terapija)
- kreatin fosfokinaza (CPK) $\leq 2,5 \times$ GGN
- hemoglobin ≥ 9 g/dl

Isti uvjeti kao gore navedeni moraju biti ispunjeni prije ponovnog početka liječenja. U suprotnom liječenje se mora odgoditi do 3 tjedna dok se ne ispune kriteriji.

Dodatno praćenje hematoloških parametara bilirubina, alkalne fosfataze, aminotransferaza i CPK se mora provoditi jednom tjedno tijekom prva dva ciklusa liječenja te najmanje jednom između liječenja u sljedećim ciklusima.

Istu dozu se mora dati u svim ciklusima pod uvjetom da nisu uočene toksičnosti 3-4. stupnja te da bolesnik ispunjava kriterije za ponovni početak liječenja.

Prilagodba doze tijekom liječenja

Prije početka ponovnog liječenja bolesnici moraju ispuniti gore definirane osnovne uvjete. Ako se dogodi bilo koji od sljedećih događaja u bilo koje vrijeme između ciklusa, doza za sljedeće cikluse se mora smanjiti za jednu razinu, prema niže navedenoj Tablici 1:

- neutropenija $< 500/\text{mm}^3$ koja traje više od 5 dana ili je povezana s vrućicom ili infekcijom
- trombocitopenija $< 25\,000/\text{mm}^3$
- porast bilirubina $>$ GGN i/ili alkalne fosfataze $> 2,5 \times$ GGN
- porast aminotransferaza (AST ili ALT) $> 2,5 \times$ GGN (monoterapija) ili $> 5 \times$ GGN (kombinirana terapija), koji traje do 21. dana
- bilo koje druge nuspojave 3. ili 4. stupnja (kao što su mučnina, povraćanje, umor).

Kada se jednom doza smanji zbog toksičnosti, ne preporučuje se povećavanje doze u sljedećim ciklusima. Ako se bilo koja od tih toksičnosti ponovno pojavi u sljedećim ciklusima kod bolesnika s kliničkom dobrobiti od lijeka, doza se može dodatno smanjiti (vidjeti u tekstu koji slijedi). Čimbenici stimulacije kolonije mogu se primijeniti u slučaju hematološke toksičnosti, a u skladu s lokalnom standardnom praksom.

Tablica 1. Tablica modifikacije doze za trabektedin (kao pojedinačni lijek za sarkom mekih tkiva ili u kombinaciji za liječenje raka jajnika) i PLD

	Sarkom mekog tkiva	Rak jajnika	
	trabektedin	trabektedin	PLD
Početna doza	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Prvo smanjenje	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Drugo smanjenje	1mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za PLD za više podataka o prilagodbi doze PLD-a.

U slučaju potrebe za daljnjim smanjenjem doze, mora se uzeti u obzir prekid liječenja.

Trajanje liječenja

U kliničkim ispitivanjima nije bilo prethodno definiranih ograničenja broja primijenjenih ciklusa. Liječenje se nastavljalo sve dok ga je pratila klinička dobit. Trabektedin se primjenjivao tijekom 6 ili više ciklusa u 29,5 % i 52 % bolesnika liječenih monoterapijom i kombinacijom doze, odnosno rasporeda primjene. Monoterapija i kombinirani režimi su korišteni u do 38, odnosno 21 ciklusa. Kumulativna toksičnost nije primijećena kod bolesnika koji su liječeni s više ciklusa.

Pedijatrijska populacija

Trabektedin EVER Pharma ne smije se primjenjivati u djece mlađe od 18 godina s pedijatrijskim sarkomima zbog razloga djelotvornosti (vidjeti dio 5.1 za rezultate ispitivanja pedijatrijskih sarkoma).

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba. Ukupno 20 % od 1164 bolesnika u integriranim analizama sigurnosti monoterapije u kliničkim ispitivanjima bilo je starije od 65 godina. Od 333 bolesnice s rakom jajnika koje su primale trabektedin u kombinaciji s PLD-om, 24 % je imalo 65 godina ili više, a 6 % je bilo starije od 75 godina. U toj populaciji bolesnica nisu uočene relevantne razlike u sigurnosnom profilu. Čini se da dob ne utječe na plazmatski klirens i volumen distribucije trabektedina. Stoga, rutinske prilagodbe doze koje se temelje isključivo na kriteriju dobi se ne preporučuju.

Oštećenje funkcije jetre

Savjetuje se poseban oprez i mogu biti potrebne prilagodbe doze u bolesnika s oštećenjem jetre jer je sistemska izloženost trabektedinu povećana te može biti povećan i rizik od hepatotoksičnosti. Bolesnici čiji je početni serumski bilirubin povišen ne smiju se liječiti Trabektedinom EVER Pharma. Testove jetrene funkcije treba pratiti tijekom terapije lijekom Trabektedin EVER Pharma jer mogu biti indicirane prilagodbe doze (vidjeti Tablicu 1 i dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja koja obuhvaćaju bolesnike s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 ml/min za monoterapiju i < 60 ml/min za kombinirani režim) nisu provedena i stoga se Trabektedin EVER Pharma ne smije primjenjivati u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.4). Zbog farmakokinetičkih svojstava trabektedina (vidjeti dio 5.2) kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nisu potrebne prilagodbe doze.

Način primjene

Strogo se preporučuje intravenska primjena kroz središnji venski kateter (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na trabektedin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- istodobna ozbiljna ili nekontrolirana infekcija
- dojenje (vidjeti dio 4.6)
- kombinacija s cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.4)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije jetre

Da bi započeli liječenje Trabektedinom EVER Pharma, bolesnici moraju ispunjavati specifične kriterije za parametre jetrene funkcije. Budući da je sistemska izloženost trabektedinu u prosjeku otprilike podvostručena (vidjeti dio 5.2) zbog oštećenja funkcije jetre te bi stoga i rizik od toksičnosti mogao biti povećan, bolesnici s klinički značajnom bolešću jetre, kao što je aktivni kronični hepatitis, moraju se pomno nadzirati, a doza se mora po potrebi prilagoditi. Bolesnici s povišenim serumskim bilirubinom ne smiju se liječiti trabektedinom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens kreatinina se mora pratiti prije i tijekom liječenja. Monoterapija Trabektedinom EVER Pharma i kombinirani režimi ne smiju se koristiti kod bolesnika koji imaju klirens kreatinina < 30 ml/min, odnosno < 60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija i trombocitopenija

Neutropenija i trombocitopenija 3. ili 4. stupnja povezane s terapijom Trabektedinom EVER Pharma zabilježene su vrlo često. Kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu krvnu sliku i broj trombocita, mora se ispitati na početku, jednom tjedno u prva dva ciklusa i potom jednom između ciklusa (vidjeti dio 4.2). Bolesnici koji dobiju vrućicu moraju odmah potražiti liječničku pomoć. U tom slučaju mora se odmah započeti s aktivnim potpornim liječenjem.

Trabektedin EVER Pharma ne smije se primjenjivati kod bolesnika s početnom vrijednošću neutrofila manjom od $1500 \text{ stanica/mm}^3$ i brojem trombocita manjim od $100\,000 \text{ stanica/mm}^3$. U slučaju teške neutropenije ($\text{ABN} < 500 \text{ stanica/mm}^3$) koja traje više od 5 dana ili je povezana s vrućicom ili infekcijom, preporučuje se smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Mučnina i povraćanje

Antiemetička profilaksa kortikosteroidima kao što je deksametazon mora se primijeniti kod svih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Rabdomioliza i jako povišen CPK (> 5 x GGN)

Trabektedin se ne smije koristiti kod bolesnika s CPK-om > 2,5 x GGN (vidjeti dio 4.2). Rabdomioliza je prijavljivana manje često, obično udružena s mijelotoksičnošću, teškim abnormalnostima testova jetrene funkcije i/ili zatajenjem bubrega ili većeg broja organa. Stoga, CPK se mora pomno nadzirati kad god bolesnik osjeti bilo koju od ovih reakcija toksičnosti ili slabost mišića ili bol u mišićima. U slučaju rabdomiolize moraju se odmah uspostaviti potporne mjere kao što su parenteralna hidracija, alkalizacija mokraće i dijaliza, kako je indicirano. Liječenje Trabektedinom EVER Pharma se mora prekinuti dok se bolesnik potpuno ne oporavi.

Lijekovi povezani s rabdomiolizom (primjerice statini) moraju se oprezno primjenjivati istodobno s trabektedinom jer se rizik od rabdomiolize može povećati.

Abnormalnosti testa jetrene funkcije

Reverzibilna akutna povećanja aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) zabilježena su u većine bolesnika. Trabektedin EVER Pharma se ne smije primjenjivati kod bolesnika s povišenim bilirubinom. Prilagodbe doze mogu biti potrebne u bolesnika s povećanjem AST-a, ALT-a i alkalne fosfataze između ciklusa (vidjeti dio 4.2).

Reakcije na mjestu injiciranja

Strogo se preporučuje primjena središnjega venskog pristupa (vidjeti dio 4.2). Bolesnici mogu razviti potencijalno tešku reakciju na mjestu injiciranja kad se trabektedin primjenjuje kroz periferni venski put.

Ekstravazacija trabektedina može prouzročiti nekrozu tkiva koja zahtijeva čišćenje rubova nekroze. Ne postoji specifični antidot u slučaju ekstravazacije trabektedina. Ekstravazacija se mora sanirati u skladu s lokalnom standardnom praksom.

Alergijske reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet reakcije preosjetljivosti s vrlo rijetkim slučajevima smrtnog ishoda prijavljivane su uz primjenu trabektedina bilo samog bilo u kombinaciji s PLD-om (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Srčana disfunkcija

Bolesnike treba nadzirati na srčane štetne događaje ili disfunkciju miokarda.

Prije uvođenja trabektedina, te u vremenskim intervalima od 2 do 3 mjeseca nakon toga, sve do prestanka primjene trabektedina, potrebno je provoditi temeljitu kardiološku procjenu, uključujući određivanje istisne frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) ehokardiogramom ili ekvilibrijskom radionuklidnom ventrikulografijom (engl. *multi-gated radionuclide angiography*, MUGA).

Bolesnici s LVEF-om ispod donje granice normale (LVEF < DGN), prethodnom kumulativnom dozom antraciklina >300 mg/m², bolesnici u dobi > 65 godina ili s anamnezom kardiovaskularne bolesti (posebno oni koji uzimaju kardiološke lijekove) mogu biti izloženi povećanom riziku od srčane disfunkcije tijekom liječenja trabektedinom kao monoterapijom ili u kombinaciji s doksorubicinom.

U bolesnika sa srčanim štetnim događajima 3. ili 4. stupnja koji ukazuju na kardiomiopatiju ili u bolesnika s LVEF-om koji pada ispod DGN (procijenjeno bilo kao apsolutno smanjenje LVEF-a za ≥15%, ili < DGN s apsolutnim smanjenjem od ≥5%) primjena trabektedina mora se prekinuti.

Sindrom kapilarnog curenja (engl. *Capillary Leak Syndrome, CLS*)

Nakon primjene trabektedina, prijavljeni su slučajevi sindroma kapilarnog curenja (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom). Ako se pojave simptomi mogućeg sindroma kapilarnog curenja, kao što su neobjašnjeni edem s ili bez hipotenzije, nadležni liječnik mora ponovno procijeniti razinu albumina u serumu. Nagli pad razine albumina u serumu može ukazivati na sindrom kapilarnog curenja. Ako se dijagnoza sindroma kapilarnog curenja potvrdi nakon isključivanja drugih uzroka, nadležni liječnik mora prekinuti liječenje trabektedinom i započeti liječenje sindroma kapilarnog curenja prema smjernicama ustanove (vidi odlomke 4.2 i 4.8).

Drugo

Mora se izbjegavati istodobna primjena trabektedina s potentnim inhibitorima enzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5). Ako to nije moguće, potrebno je pomno pratiti toksičnosti, a smanjenje doze trabektedina se mora razmotriti.

Lijekovi povezani s hepatotoksičnošću se moraju primjenjivati s oprezom ako se primjenjuju istodobno s trabektedinom jer se rizik od hepatotoksičnosti može povećati.

Istodobna uporaba trabektedina s fenitoinom može smanjiti apsorpciju fenitoina, što uzrokuje egzacerbaciju konvulzija. Kombinacija trabektedina s fenitoinom ili živim oslabljenim cjepivima nije preporučljiva, a posebno je kontraindicirana primjena cjepiva protiv žute groznice (vidjeti dio 4.3).

Mora se izbjegavati istodobna uporaba trabektedina s alkoholom (vidjeti dio 4.5).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te 3 mjeseca nakon toga i odmah moraju obavijestiti liječnika koji ih liječi u slučaju trudnoće (vidjeti dio 5.3). Muškarci u plodnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 5 mjeseci nakon liječenja (vidjeti dio 4.6).

Vidjeti također sažetak opisa svojstava lijeka PLD za iscrpnije informacije o upozorenjima i mjerama opreza.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih tvari na trabektedin

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Budući da se trabektedin metabolizira uglavnom putem CYP3A4, koncentracije trabektedina u plazmi vjerojatno će se povećati kod bolesnika koji istodobno primjenjuju lijekove koji mogu inhibirati aktivnost tog izoenzima. Slično tome, istodobna primjena trabektedina s potentnim induktorima CYP3A4 može povećati metabolički klirens trabektedina. Dva *in vivo* ispitivanja interakcija među lijekovima faze I potvrdila su trend prema povećanju, odnosno smanjenju izloženosti trabektedinu kada je primijenjen s ketokonazolom, odnosno rifampicinom.

Kod istodobne primjene ketonazola sa trabektedinom, izloženost trabektedinu u plazmi bila je povećana za 21 % za C_{max} i 66 % za AUC, ali bez identificiranih novih sigurnosnih pitanja. Potrebno je pažljivo pratiti toksičnosti kod bolesnika koji primaju trabektedin u kombinaciji s potentnim CYP3A4 inhibitorima (npr. peroralni ketokonazol, flukonazol, ritonavir, klaritromicin ili aprepitant) i ako je moguće takve kombinacije trebale bi se izbjegavati. Ako su takve kombinacije lijekova nužne, u slučaju pojave toksičnosti potrebne su odgovarajuće prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Kada se rifampicin primjenjivao istodobno s trabektedinom, izloženost trabektedinu u plazmi bila je smanjena za otprilike 22 % za C_{max} i 31 % za AUC. Stoga, istodobnu primjenu trabektedina sa snažnim CYP3A4 induktorima (npr. rifampicin, fenobarbital, gospina trava) treba izbjegavati ako je to moguće (vidjeti dio 4.4).

Konзумacija alkohola mora se izbjegavati tijekom liječenja trabektedinom zbog hepatotoksičnosti lijeka (vidjeti dio 4.4).

Preklinički podaci su pokazali da je trabektedin supstrat enzima P-gp. Istodobna primjena inhibitora P-gp, npr. ciklosporina i verapamila, može izmijeniti raspodjelu i/ili eliminaciju trabektedina. Važnost

te interakcije, primjerice toksičnosti za središnji živčani sustav (SŽS), nije utvrđena. U takvim slučajevima potreban je oprez.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije dostupno dovoljno kliničkih podataka o izlaganju tijekom trudnoće. Međutim, zbog svog poznatog mehanizma djelovanja trabektedin može, ako se primjenjuje tijekom trudnoće, prouzročiti ozbiljne urođene mane. Trabektedin prelazi placentu kada se primjenjuje u skotnih štakora. Trabektedin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako tijekom liječenja dođe do trudnoće, bolesnicu se mora obavijestiti o mogućem riziku za fetus (vidjeti dio 5.3.) te je pomno pratiti. Ako se trabektedin primjenjuje pred kraj trudnoće, moraju se pažljivo pratiti potencijalne nuspojave u novorođenčadi.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i 3 mjeseca nakon liječenja te moraju odmah obavijestiti liječnika u slučaju trudnoće (vidjeti dio 5.3).

U slučaju trudnoće tijekom liječenja, mora se razmotriti mogućnost genetičkog savjetovanja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se trabektedin u majčino mlijeko. Izlučivanje trabektedina u mlijeko nije ispitano na životinjama. Dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja te 3 mjeseca nakon toga (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Muškarci u plodnoj dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 5 mjeseci nakon liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trabektedin može imati genotoksične učinke. Prije liječenja mora se zatražiti savjet o očuvanju jajašca ili sperme jer postoji mogućnost pojave ireverzibilne neplodnosti zbog terapije Trabektedinom EVER Pharma.

Genetičko savjetovanje preporučuje se i bolesnicima koji žele imati djecu nakon terapije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kod bolesnika koji su primali trabektedin zabilježeni su umor i/ili astenija. Bolesnici koji primijete bilo koju od tih nuspojava tijekom terapije ne smiju voziti niti upravljati strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U većine bolesnika liječenih trabektedinom mogu se očekivati nuspojave bilo kojeg stupnja (91 % u monoterapiji i 99,4 % u kombiniranoj terapiji), a kod manje od jedne trećine mogu se očekivati ozbiljne nuspojave 3. ili 4. stupnja težine (10 % u monoterapiji i 25 % u kombiniranoj terapiji). Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja težine bile su neutropenija, mučnina, povraćanje, porast razina AST-a/ALT-a, anemija, umor, trombocitopenija, anoreksija i proljev.

Smrtonosne nuspojave pojavile su se u 1,9 % bolesnika liječenih monoterapijom, odnosno 0,6 % bolesnika liječenih kombiniranim režimima. Često su bile rezultat kombinacije događaja uključujući pancitopeniju, febrilnu neutropeniju, ponekad udruženu sa sepsom, oštećenje jetre, zatajenje bubrega ili više organa te rabdmiolizu.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeći sigurnosni profil trabektedina temelji se na nuspojavama prijavljenim u kliničkim ispitivanjima, ispitivanjima sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet i spontanom prijavljivanju.

Tablica koja slijedi prikazuje nuspojave prijavljene u bolesnika sa sarkomom mekih tkiva i rakom jajnika liječenih preporučenim režimima trabektedina za svaku indikaciju. Pri određivanju učestalosti u obzir su uzete i nuspojave i laboratorijske vrijednosti.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je određena kao vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetka ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	Neutropenijska infekcija	Sepsa	Septički šok	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Neutropenija Trombocitopenija Anemija Leukopenija	Febrilna neutropenija		
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjeni apetit	Dehidracija Hipokalijemija		
Psihijatrijski Poremećaji		Nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Disgeuzija Periferna senzorna neuropatija Sinkopa*		
Srčani				

poremećaji		Palpitacije* Disfunkcija lijeve klijetke*		
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija Navale crvenila	Sindrom kapilarnog curenja	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Dispneja Kašalj	Plućna embolija *	Plućni edem	
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu Mučnina Povraćanje Konstipacija Proljev Stomatitis	Dispepsija		
Poremećaji jetre i žuči	Povišena alanin aminottransferaza Povišena aspartat aminottransferaza Povišena alkalna fosfataza u krvi Povišen bilirubin u krvi	Povišena gama glutamilttransfera- za		Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Sindrom palmarno- plantarne eritrodizestezijske *	Osip Alopecija Hiperpigmenta- cija kože *		
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima Povišena kreatin fosfokinaza u krvi	Artralgija Mialgija	Rabdomioliza	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor Pireksija Edem Upala sluznice*	Reakcija na mjestu injiciranja	Ekstravazacija Nekroza mekog tkiva	
Pretrage	Povišen kreatinin u krvi Snižen albumin u krvi	Smanjenje tjelesne težine		

--	--	--	--	--

* Nuspojave se odnose samo na bolesnike s rakom jajnika, uključujući podatke iz ispitivanja ET743-OVA-301, randomiziranog ispitivanja faze 3 u koje je bilo uključeno 672 bolesnika koji su primali ili trabektedin (1,1 mg/m²) i PLD (30 mg/m²) svaka 3 tjedna ili PLD (50 mg/m²) svaka 4 tjedna te iz ispitivanja ET743-OVC-3006 u koje je bilo uključeno 576 bolesnika koji su primali ili PLD (30 mg/m²) i nakon njega trabektedin (1,1 mg/m²) svaka 3 tjedna ili samo PLD (50 mg/m²) svaka 4 tjedna.

U skupini ispitivanja ET743-OVA-301 koja je primala trabektedin + PLD, bolesnici rase koja nije bijela (uglavnom Azijci) imali su veću učestalost nuspojava 3. ili 4. stupnja (96 % prema 87 %) i ozbiljnih nuspojava (44 % prema 23 % nuspojava svih stupnjeva) nego bolesnici bijele rase. Razlike su uglavnom primijećene u vezi s neutropenijom (93 % prema 66 %), anemijom (37 % prema 14 %) i trombocitopenijom (41 % prema 19 %). Međutim, incidencija kliničkih komplikacija koje su povezane s hematološkom toksičnošću kao što su teške infekcije ili krvarenje, ili onih koje prouzrokuju smrt ili prekid liječenja, bile su slične u objema podpopulacijama.

Opis odabranih nuspojava

Najčešće nuspojave

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Neutropenija:

Neutropenija je najčešća hematološka toksičnost. Nastupa predvidivo brzo, uz reverzibilnost te se rijetko povezuje s vrućicom ili infekcijom. Najniže vrijednosti neutrofila pojavljuju se s medijanom od 15 dana, i oporavljaju unutar tjedan dana. Analiza izvršena po ciklusu kod bolesnika liječenih režimom monoterapije pokazala je neutropeniju 3. i 4. stupnja u približno 19 % odnosno 8 % ciklusa. U toj se populaciji febrilna neutropenija pojavila u 2 % bolesnika i u < 1 % ciklusa.

Trombocitopenija:

Krvarenja povezana s trombocitopenijom pojavila su se u < 1 % bolesnika liječenih režimom monoterapije. Analiza izvršena po ciklusu u tih bolesnika pokazala je trombocitopeniju 3. i 4. stupnja u približno 3 % odnosno < 1 % ciklusa.

Anemija:

Anemija se pojavila u 93 % bolesnika liječenih monoterapijom odnosno 94 % bolesnika liječenih kombiniranim režimima. Postotci anemičnih bolesnika na početku iznosili su 46 % odnosno 35 %. Analiza izvršena po ciklusu kod bolesnika liječenih režimom monoterapije pokazala je anemiju 3. i 4. stupnja u približno 3 % odnosno 1 % ciklusa.

Poremećaji jetre i žuči

Povišene razine AST-a/ALT-a:

Medijan vremena do dostizanja vršnih vrijednosti bio je 5 dana i za AST i za ALT. Većina se vrijednosti smanjila na 1. stupanj ili se normalizirala do 14.-15. dana (vidjeti dio 4.4). Analiza izvršena po ciklusu kod bolesnika liječenih režimom monoterapije pokazala je porast 3. stupnja AST-a u 12 % ciklusa odnosno ALT-a u 20 % ciklusa. Povišenja 4. stupnja AST-a i ALT-a pojavila su se u 1 %, odnosno 2 % ciklusa. Većina povišenja transaminaza poboljšala su se na 1. stupanj ili na razine prije početka liječenja u roku od 15 dana te je manje od 2 % ciklusa imalo vrijeme oporavka dulje od 25 dana. Povišene razine ALT-a i AST-a nisu slijedile kumulativni uzorak, ali su tijekom vremena pokazale tendenciju prema manjim povišenjima.

Hiperbilirubinemija:

Vršne vrijednosti bilirubina postizu se tjedan dana nakon nastupa i normaliziraju se približno dva tjedna nakon nastupa poremećaja.

Testovi jetrene funkcije koji predviđaju tešku toksičnost (a sukladni su Hyjevu zakonu) i kliničke manifestacije teškog oštećenja jetre bile su rijetke s manje od 1 % incidencije pojedinačnih znakova i simptoma koji uključuju žuticu, hepatomegaliju ili bol u jetri. Smrtnost u prisutnosti oštećenja jetre u oba režima se dogodila u manje od 1 % bolesnika.

Druge nuspojave

Zatajenje jetre: rijetki slučajevi zatajenja jetre (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) prijavljeni su kod bolesnika s prisutnim teškim osnovnim medicinskim stanjima liječenima trabektedinom, kako u kliničkim ispitivanjima tako i nakon stavljanja lijeka u promet. Neki mogući čimbenici rizika koji su možda doprinijeli porastu toksičnosti zabilježenoj u tim slučajevima bili su upravljanje dozom neusklađeno s preporučenim smjernicama, moguća interakcija CYP3A4 zbog više konkurentnih supstrata CYP3A4 ili inhibitora CYP3A4, ili zbog pomanjkanja profilakse deksametazonom.

Sindrom kapilarnog curenja (engl. Capillary Leak Syndrome, CLS): Nakon primjene trabektedina prijavljeni su slučajevi sindroma kapilarnog curenja (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni podaci o učincima predoziranja trabektedinom. Glavne očekivane toksičnosti su gastrointestinalna, supresija koštane srži i jetrena toksičnost. Trenutačno ne postoji specifični antidot za trabektedin. U slučaju predoziranja bolesnike treba pomno pratiti i prema potrebi provesti simptomatske potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, drugi biljni alkaloidi i prirodni proizvodi; ATK oznaka: L01CX01

Mehanizam djelovanja

Trabektedin se veže na manji utor deoksiribonukleinske kiseline (DNA), svijajući uzvojnica do velikog utora. Vežanje na DNA potiče niz događaja koji utječu na nekoliko transkripcijskih čimbenika, proteine koji se vežu na DNA te mehanizme popravka DNA, što sve zajedno uzrokuje poremećaje u staničnom ciklusu.

Farmakodinamički učinci

Trabektedin je pokazao da potiče antiproliferativnu *in vitro* i *in vivo* aktivnost protiv niza staničnih linija tumorskih stanica u ljudi i pokusnih tumora, uključujući zloćudne bolesti poput sarkoma, raka dojke, raka nemalih stanica pluća, raka jajnika i melanoma.

Ispitivanja elektrokardiograma (EKG)

U placebom kontroliranom istraživanju QT/QTc -a, trabektedin nije produljio QTc interval kod bolesnika s uznapredovalim solidnim zloćudnim bolestima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene trabektedina u sarkomu mekih tkiva temelje se na randomiziranom ispitivanju kod bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim liposarkomom ili leiomiosarkomom, čija je bolest napredovala ili se ponovno pojavila nakon liječenja barem s antraciklinima i ifosfamidom. U ovom ispitivanju trabektedin se primjenjivao ili pri dozi od 1,5 mg/m² kao 24-satna intravenska infuzija svaka 3 tjedna ili pri dozi od 0,58 mg/m² tjedno kao trosatna intravenska infuzija tijekom 3 tjedna u ciklusu od 4 tjedna. Analiza protokol-specifičnog finalnog vremena do progresije bolesti (engl. *Time to progression, TTP*) pokazala je smanjenje relativnog rizika od progresije bolesti za bolesnike liječene u skupini od 24 sata svaka 3 tjedna od 26,6 % [Omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio, HR*) = 0,734, interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval, CI*): 0,554 – 0,974]. Medijan TTP vrijednosti iznosio je 3,7 mjeseci (CI: 2,1 – 5,4 m) u skupini liječenoj primanjem lijeka 24 sata svaka 3 tjedna te 2,3 mjeseca (CI: 2,0 – 3,5 m) u skupini koja je primala lijek 3 sata svaki tjedan (p = 0,0302). Nisu zabilježene znatnije razlike u ukupnom preživljavanju (, prema engl. *Overall survival, OS*). Medijan OS-a s režimom 24-satne infuzije svaka 3 tjedna iznosio je 13,9 mjeseci (interval CI: 12,5 – 18,6) i 60,2 % bolesnika bilo je živo u prvoj godini (CI: 52,0 – 68,5 %). Dodatni podaci o djelotvornosti dostupni su iz 3 ispitivanja, iz faze II, na pojedinačnim skupinama sa sličnim populacijama koje su liječene istim režimom. Ta su ispitivanja obuhvatila ukupno 100 bolesnika s liposarkomom i leiomiosarkomom te 83 bolesnika s drugim tipovima sarkoma.

Rezultati iz programa proširene dostupnosti lijeka za bolesnike sa STS-om (engl. *Soft tissue sarcoma, STS*) (ispitivanje ET743-SAR-3002) pokazuju da je među 903 ispitanika procijenjenih za OS medijan vremena preživljenja iznosio 11,9 mjeseci (95 % CI: 11,2, 13,8). Medijan preživljenja ovisno o histološkom tipu tumora bio je 16,2 mjeseca [95 % CI: 14,1, 19,5] za ispitanike s leiomiosarkomima i liposarkomima i 8,4 mjeseca [95 % CI: 7,1,10,7] za ispitanike s drugim tipovima sarkoma. Medijan preživljenja za ispitanike s liposarkomom iznosio je 18,1 mjeseci [95 % CI: 15,0, 26,4], a za ispitanike s leiomiosarkomom 16,2 mjeseca [95 % CI: 11,7, 24,3].

Dodatni podaci o djelotvornosti dostupni su iz randomiziranog ispitivanja faze III trabektedina naspram dakarbazina kao kontrolnog aktivnog lijeka (ispitivanje ET743-SAR -3007), u bolesnika u kojih je liječen neresektibilni ili metastatski lipo- ili leiomiosarkom, a koji su ranije bili liječeni barem režimom koji sadrži antraciklin i ifosfamid, ili režimom koji sadrži antraciklin te jedan dodatni režim citotoksične kemoterapije. Bolesnici u skupini s trabektedinom morali su primiti 20 mg deksametazona putem intravenske injekcije prije svake infuzije trabektedina. Sveukupno, 384 bolesnika randomizirana su u skupinu s trabektedinom [1,5 mg/m² jednom svaka 3 tjedna (24 satne infuzije svaka 3 tjedna)], a 193 bolesnika u skupinu s dakarbazinom (1 g/m² jednom svaka 3 tjedna). Medijan dobi bolesnika iznosio je 56 godina (raspon od 17 do 81), 30 % su bili muškarci, 77 % bijelci, 12 % Afroamerikanci i 4 % Azijci. Bolesnici u skupini s trabektedinom primili su medijan od 4 ciklusa, a u skupini s dakarbazinom primili su medijan od 2 ciklusa. Primarni ishod djelotvornosti ispitivanja bilo je OS, što je uključivalo 381 događaj smrti (66 % svih randomiziranih bolesnika): 258 (67,2 %) smrti u skupini s trabektedinom i 123 (63,7 %) smrti u skupini s dakarbazinom (HR 0,927 [95 % CI: 0,748; 1,150; p=0,4920]). Završna analiza nije pokazala značajnu razliku u medijanu preživljenja u razdoblju praćenja od 21,2 mjeseca koji je rezultirao medijanom od 13,7 mjeseci (95 % CI: 12,2; 16,0) za skupinu s trabektedinom i medijanom od 13,1 mjesec [95 % CI: 9,1; 16,2] za skupinu s dakarbazinom. Glavni sekundarni ishodi su sažeti u tablici koja slijedi:

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja ET743-SAR-3007

Ishodi / Ispitivana populacija	Trabektedin	Dakarbazin	Omjer hazarda/izgleda	p vrijednost
Primarni ishod	n=384	n=193		

Ukupno preživljenje, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Sekundarni ishodi	n=345	n=173		
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) (mjeseci; 95 % CI)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	<0,0001
Ukupna stopa odgovora (ORR), n (%); Omjer izgleda (95 % CI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
Trajanje odgovora (DOR) (mjeseci; 95 % CI)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
Stopa kliničke koristi (CBR), n (%); Omjer izgleda (95 % CI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45; 3,7)	<0,0002

Dodatni podaci o djelotvornosti dostupni su iz randomiziranog, otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze II [JapicCTI-121850] provedenog na japanskim bolesnicima sa sarkomima povezanim s translokacijom (*engl. translocation-related sarcoma, TRS*), među kojima je najčešći bio miksoidni liposarkom okruglih stanica (n=24), sinovijalni sarkom (n=18), mezenhimalni hondrosarkom (n=6) i ekstraskeletalni Ewingov sarkom/ primitivni neuroektodermalni tumor (*engl. primitive neuroectodermal tumor, PNET*), alveolarni sarkom mekog tkiva, alveolarni rabdomiosarkom i sarkom svijetlih stanica (svaki n=5). Ispitivanje je ocjenjivalo djelotvornost i sigurnost trabektedina u odnosu na najbolju suportivnu terapiju (*engl. best supportive care, BSC*) kao terapiju druge ili kasnije linije liječenja za bolesnike s uznapredovalim TRS-om koji ne odgovaraju ili ne podnose standardni režim kemoterapije. Bolesnici su primili trabektedin u dozi od 1,2 mg/m² koja se preporučuje za japanske bolesnike [1,2 mg/m² jednom svaka 3 tjedna (24 satna infuzija svaka 3 tjedna)]. U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 76 japanskih bolesnika, od kojih su 73 bila uključena u set završne analize. Primarni ishod ispitivanja bio je preživljenje bez progresije bolesti (*engl. progression free survival, PFS*) koja je pokazala statistički značajno poboljšanje u korist trabektedina u odnosu na BSC [HR=0,07; 95 % CI: 0,03-0,16; p<0,0001], s medijanom PFS u skupini s trabektedinom od 5,6 mjeseci [95 % CI: 4,1-7,5], a u skupini s BSC-om od 0,9 mjeseci [95 % CI: 0,7-1,0]. Sekundarni ishodi uključivali su objektivni odgovor analiziran pomoću RECIST i Choi kriterija. Prema RECIST kriterijima, stopa ukupnog odgovora (*engl. overall response rate, ORR*) kod bolesnika liječenih trabektedinom iznosila je 3 (8,1 %; 95 % CI: 1,7-21,9 %), a u bolesnika liječenih najboljom suportivnom terapijom iznosila je 0 (0 %, 95 % CI: 0,0-9,7 %), dok je stopa kliničke koristi (*engl. clinical benefit rate, CBR*) iznosila 24 (64,9 %, 95 % CI: 47,5-79,9 %) za bolesnike liječene trabektedinom odnosno 0 (0 %, 95 % CI: 0,0-9,7 %) za bolesnike koji su primali BSC. Prema Choi kriterijima, ORR je kod bolesnika liječenih trabektedinom iznosio 4 (10,8 %; 95 % CI: 3,0-25,4 %) odnosno 0 (0 %, 95 % CI: 0,0-9,7 %) kod bolesnika liječenih najboljom suportivnom terapijom, dok je CBR iznosio 7 (18,9 %, 95 % CI: 8,0-35,2 %) za bolesnike liječene trabektedinom odnosno 0 (0 %, 95 % CI: 0,0-9,7 %) za bolesnike koji su primali BSC.

Djelotvornost kombinacije trabektedina/PLD u relapsu raka jajnika temelji se na ET743-OVA-301, randomiziranog ispitivanja faze 3 sa 672 bolesnika koji su primali ili trabektedin (1,1 mg/m²) i PLD (30 mg/m²) svaka 3 tjedna ili PLD (50 mg/m²) svaka 4 tjedna. Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti (PFS) provedena je na 645 bolesnika s mjerljivom bolešću te je procijenjena na temelju neovisnog radiološkog očitavanja. Liječenje u skupini koja je primala kombinirano liječenje je rezultiralo smanjenjem rizika za progresiju bolesti od 21 % u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo PLD -om (HR = 0,79, CI: 0,65 – 0,96, p = 0,0190). Sekundarne analize PFS-a i stope odgovora također su išli u prilog skupini kod koje je primijenjeno kombinirano liječenje. Rezultati glavnih analiza djelotvornosti sažeti su u tablici koja slijedi.

Analize djelotvornosti iz ispitivanja ET743-OVA-301

	Trabektedin + PLD	PLD	Omjer hazarda / izgleda	p- vrijednost
Preživljenje bez progresije bolesti				
Nezavisna radiološka procjena, mjerljiva bolest *	n = 328	n = 317		
Medijan PFS-a (95 % CI) (mjeseci)	7,3 (5,9 – 7,9)	5,8 (5,5 – 7,1)	0,79 (0,65 – 0,96)	0,0190 ^a
Dvanaestomjesečna stopa PFS-a (95 % CI) (%)	25,8 (19,7 – 32,3)	18,5 (12,9 – 24,9)		
Nezavisna onkološka procjena, svi nasumično izabrani	n = 336	n = 335		
Medijan PFS-a (95 % CI) (mjeseci)	7,4 (6,4 – 9,2)	5,6 (4,2 – 6,8)	0,72 (0,60 – 0,88)	0,0008 ^a
Ukupno preživljenje (konačna analiza – n=522 događaja)				
svi nasumično izabrani	n = 337	n = 335		
Medijan OS (95 % CI) (mjeseci)	22,2 (19,3 – 25,0)	18,9 (17,1 – 21,5)	0,86 (0,72 – 1,02)	0,0835 ^a
Ukupno preživljenje populacije osjetljive na platinu (konačna analiza n=316 događaja)				
	n=218	n=212		
Medijan OS (95 % CI) (mjeseci)	27,0 (24,1 – 31,4)	24,1 (20,9 – 25,9)	0,83 (0,67 – 1,04)	0,1056 ^a
Ukupna stopa odgovora (ORR)				
Nezavisna radiološka procjena, svi nasumično izabrani	n = 337	n = 335		
ORR (95 % CI) (%)	27,6 (22,9 – 32,7)	18,8 (14,8 – 23,4)	1,65 (1,14 – 2,37)	0,0080 ^b

*Analize primarne djelotvornosti

a Log rank test

b Fisherov test

Na temelju nezavisne onkološke procjene bolesnici s intervalom bez uporabe platine (PFI) < 6 mjeseci (35 % u skupini koja je primala trabektedin + PLD i 37 % u skupini koja je primala samo PLD) imali su sličan PFS u dvije skupine koje su obje imale medijan PFS-a od 3,7 mjeseci (HR = 0,89, CI: 0,67 – 1,20). Kod bolesnika s PFI ≥ 6 mjeseci (65 % u skupini uz trabektedin + PLD i 63 % u skupini s PLD-om), medijan PFS-a iznosio je 9,7 mjeseci u skupini koja je primala trabektedin + PLD u usporedbi sa 7,2 mjeseci u skupini koja je primala samo PLD (HR = 0,66, CI: 0,52 – 0,85).

U konačnoj analizi, učinak kombinacije trabektedin + PLD nasuprot samom PLD-u na ukupno preživljenje bio je izraženiji kod bolesnika s PFI-om ≥ 6 mjeseci (populacija osjetljiva na platinu: 27,0 prema 24,1 mjeseca, HR = 0,83, CI: 0,67 – 1,04), nego u onih s PFI-om < 6 mjeseci (populacija otporna na platinu: 14,2 prema 12,4 mjeseci, HR = 0,92, CI: 0,70 – 1,21).

Korist u OS-u kod trabektedina i PLD-a nije bila posljedica učinka naknadnih terapija koje su bile dobro usklađene između dvije skupine koje su liječene.

U multivarijantnim analizama uključujući PFI, učinak liječenja na ukupno preživljenje bio je statistički značajan u prilog kombinaciji trabektedina + PLD nasuprot samom PLD-u (svi nasumično izabrani: p = 0,0285, populacija osjetljiva na platinu: p = 0,0319).

Nisu pronađene statistički značajne razlike između skupina za liječenje u općim mjerenjima kvalitete života.

Kombinacija trabektedina + PLD u relapsu raka jajnika procijenjena je i u ispitivanju ET743-OVC-3006, ispitivanju faze 3 u kojem su žene s rakom jajnika, nakon neuspješnosti drugog režima liječenja koji je sadržavao platinu, randomizirane kako bi primale trabektedin ($1,1 \text{ mg/m}^2$) i PLD (30 mg/m^2) svaka 3 tjedna ili PLD (50 mg/m^2) svaka 4 tjedna. Ispitanici su trebali biti osjetljivi na platinu (PFI ≥ 6 mjeseci) nakon prvog režima liječenja koje je sadržavalo platinu i imati potpuni ili djelomični odgovor na kemoterapiju druge linije temeljenu na platini (bez ograničenja za PFI), što znači da su ti bolesnici nakon provedbe drugog režima liječenja koji sadrži platinu mogli biti osjetljivi na platinu (PFI ≥ 6 mjeseci) ili otporni na platinu (PFI < 6 mjeseci). Post hoc analizom utvrđeno je da je 42 % ispitanika bilo otporno na platinu (PFI < 6 mjeseci) nakon provedbe posljednjeg režima liječenja koje je sadržavalo platinu.

Primarna mjera ishoda ispitivanja ET743-OVC-3006 bio je OS, dok su sekundarne mjere ishoda uključivale PFS i ORR. Ispitivanje je osmišljeno tako da obuhvaća približno 670 bolesnika kako bi se promotriло 514 smrti radi utvrđivanja HR-a od 0,78 za OS s 80 % snage s obzirom na dvostranu razinu značajnosti od 0,05 rasprostranjenu na dvije planirane analize OS-a, u interim (60 % ili 308/514 smrti) i konačnoj analizi (514 smrti). Dvije rane neplanirane analize beskorisnosti (engl. *Futility analyses*) provedene su na zahtjev neovisnog odbora za praćenje podataka (IDMC, Independent Data Monitoring Committee). Nakon druge analize beskorisnosti provedene pri 45 % planiranih događaja (232/514 smrti) IDMC je preporučio prekid ispitivanja zbog (1) beskorisnosti primarne analize OS-a i (2) prekomjernog rizika temeljenog na neravnoteži štetnih događaja koji nisu išli u korist kombinaciji trabektedin + PLD. Zbog ranog prekida ispitivanja 9 % (52/572) ispitanika prekinulo je liječenje, 45 % (260/576 randomiziranih) prekinulo je praćenje, a 54 % (310/576 randomiziranih) cenzurirano je iz procjene OS-a, isključujući tako pouzdanu procjenu ishoda PFS-a i OS-a.

Nema raspoloživih podataka koji bi usporedili kombinaciju trabektedina + PLD s liječenjem temeljenim na platini kod bolesnika koji su osjetljivi na platinu.

Pedijatrijska populacija

U fazi I-II ispitivanja SAR-2005 ukupno je bilo uključeno 50 pedijatrijskih bolesnika s rabdomiosarkomom, Ewingovim sarkomom ili nerabdomiosarkomom mekog tkiva. Osam bolesnika liječeno je dozom od $1,3 \text{ mg/m}^2$ i 42 s $1,5 \text{ mg/m}^2$. Trabektedin se primjenjivao kao 24-satna intravenska infuzija svakih 21 dan. Kod četrdeset bolesnika odgovor na terapiju procijenjen je u potpunosti. Uočen je jedan djelomičan odgovor (PR) potvrđen od strane središnjice: ukupni RR: 2,5 % CI95 % (0,1 %-13,2 %). PR odgovara bolesniku s alveolarnim rabdomiosarkomom. Trajanje odgovora bilo je 6,5 mjeseci. Nisu uočeni odgovori kod bolesnika s Ewingovim sarkomom i NRSTS-om. [RR: 0 % CI95 % (0 %-30,9 %)]. U tri bolesnika postignuto je stanje stabilne bolesti (jedan s rabdomiosarkomom nakon 15 ciklusa, jedan sa sarkomom vretenastih stanica nakon 2 ciklusa i jedan s Ewingovim sarkomom nakon 4 ciklusa).

Nuspojave uključuju reverzibilno povišenje jetrenih enzima i hematološke događaje. Također su se javljale vrućica, infekcija, dehidracija i tromboza/embolija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Sistemska izloženost nakon intravenske primjene uz konstantnu brzinu infuzije proporcionalno je dozi, pri dozama do i uključujući $1,8 \text{ mg/m}^2$. Farmakokinetički profil trabektedina sukladan je s modelom raspoloživosti s više odjeljaka.

Nakon intravenske primjene trabektedin pokazuje veliki prividni volumen distribucije koji je sukladan s produženim vezanjem za proteine tkiva i plazme (94 do 98 % trabektedina u plazmi vezano je na proteine). Volumen distribucije pri stanju dinamičke ravnoteže trabektedina u ljudi premašuje 5000 l.

Biotransformacija

Citokrom P450 3A4 glavni je izoenzim citokroma P450 odgovoran za oksidativni metabolizam trabektedina pri klinički značajnim koncentracijama. Drugi enzimi P450 mogu pridonijeti metabolizmu. Trabektedin ne inducira glavne enzime citokroma P450 niti ih inhibira.

Eliminacija

Bubrežna eliminacija nepromijenjenog trabektedina u ljudi je niska (manje od 1 %). Terminalni poluvijek je dug (populacijska vrijednost terminalne faze eliminacije: 180 sati). Nakon primjene doze trabektedina obilježenog radioaktivnim biljekom kod bolesnika s rakom, aritmetička sredina (SD) prikupljene totalne radioaktivnosti u fecesu iznosila je 58 % (17 %), a aritmetička sredina (SD) prikupljena u mokraći 5,8 % (1,73 %). Na temelju procjena unutar populacije za plazmatski klirens trabektedina (30,9 l/h) i omjera krv/plazma (0,89) klirens trabektedina u punoj krvi iznosi otprilike 35 l/h. Ta je vrijednost približno jednaka polovini brzine protoka krvi kroz jetru u ljudi. Stoga se omjer ekstrakcije trabektedina može smatrati umjerenim. Varijabilnost između bolesnika za procjenu unutar populacije za plazmatski klirens trabektedina iznosila je 49 %, a varijabilnost za bolesnika iznosila je 28 %.

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da se, kad se primijenio u kombinaciji s PLD-om, plazmatski klirens trabektedina smanjio za 31 %, a istodobna primjena trabektedina nije utjecala na plazmatsku farmakokinetiku PLD-a.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da na plazmatski klirens trabektedina ne utječu dob (raspon od 19 do 83 godine), spol, ukupna tjelesna težina (raspon: od 36 do 148 kg) ni površina tijela (raspon: 0,9 do 2,8 m²). Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da su koncentracije trabektedina u plazmi kod japanske populacije pri dozi od 1,2 mg/m² ekvivalentne onima kod ne-japanske zapadnjačke populacije pri dozi od 1,5 mg/m².

Oštećenje funkcije bubrega

Nema bitnoga utjecaja bubrežne funkcije izmjerene klirensom kreatinina na farmakokinetiku trabektedina unutar raspona vrijednosti ($\geq 30,3$ ml/min) prisutnih kod bolesnika uključenih u ova klinička ispitivanja. Nisu dostupni podaci na bolesnicima s klirensom kreatinina manjim od 30,3 ml/min. Nizak stupanj prikupljene (< 9 % u svih bolesnika iz ispitivanja) ukupne radioaktivnosti u mokraći nakon pojedinačne doze ¹⁴C-označenog trabektedina upućuje na to da oštećenje bubrega ima malo utjecaja na eliminaciju trabektedina ili njegovih metabolita.

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku trabektedina procijenjen je kod 15 bolesnika s rakom pri dozama koje su varirale od 0,58 do 1,3 mg/m² primijenjeno kroz trosatnu infuziju. Geometrijska srednja vrijednost izloženosti trabektedinu (AUC) normalizirano za dozu, povećala se za 97 % (90 % CI: 20 %, 222 %) u 6 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (povišene serumske razine bilirubina od 1,5 do 3 x GGN i porast aminotransferaza (AST ili ALT) < 8 x GGN) nakon primjene jedne doze trabektedina od 0,58 mg/m² (n=3) ili 0,9 mg/m² (n=3) u usporedbi s 9 bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom nakon primjene jedne doze trabektedina od 1,3 mg/m² (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci upućuju da trabektedin, kad je riječ o AUC-u, ima ograničeni učinak na kardiovaskularni, dišni i središnji živčani sustav pri izlaganjima nižima od terapijskog kliničkog raspona.

Učinci trabektedina na kardiovaskularnu i dišnu funkciju proučavani su *in vivo* (na anestetiziranim Cynomolgus (makaki) majmunima). Raspored jednosatne infuzije odabran je za postizanje najviših razina u plazmi (C_{max} vrijednosti) u rasponu klinički primijećenih razina. Postignute razine trabektedina u plazmi bile su $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), više od onih koje su dosegli bolesnici nakon infuzije od $1500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ tijekom 24 sata (C_{max} od $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) te slične onima koje su postignute nakon primjene iste doze tijekom trosatne infuzije (C_{max} od $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Mijelosupresija i hepatotoksičnost identificirane su kao primarne toksičnosti trabektedina. Dobiveni nalazi obuhvaćali su hematopoetsku toksičnost (tešku leukopeniju, anemiju te depleciju limfoida i koštane srži) te porast vrijednosti testova jetrene funkcije, hepatocelularnu degeneraciju, crijevnu epitelnu nekrozu te teške lokalne reakcije na mjestu injiciranja. Nalazi bubrežne toksičnosti primijećeni su u ispitivanjima toksičnosti više ciklusa provedenih na majmunima. Ti su nalazi bili sekundarni u odnosu na tešku lokalnu reakciju na mjestu primjene i stoga ih se ne može zasigurno pripisati trabektedinu. No, potreban je oprez u interpretaciji tih bubrežnih nalaza, a toksičnost povezana s liječenjem ne može se isključiti.

Trabektedin je genotoksičan i *in vitro* i *in vivo*. Nisu provedena dugoročna ispitivanja karcinogenosti.

Ispitivanja plodnosti s trabektedinom nisu provedena, ali ograničene histopatološke promjene primijećene su na gonadama u ispitivanjima toksičnosti s ponovljenim dozama. Uzimajući u obzir prirodu tvari (citotoksičnost i mutagenost), vjerojatno je da će utjecati na reproduktivnu sposobnost.

Prijenos trabektedina kroz placentu i fetalna izloženost trabektedinu promatrane su u ispitivanju na skotnim štakorima koji su primili jednu intravensku dozu ^{14}C -trabektedina od 0,061 mg/kg. Maksimalna koncentracija radioaktivnosti u fetalnom tkivu bila je slična onoj u plazmi ili krvi majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina (E330)
arginin
koncentrirana fosforna kiselina (za podešavanje pH) (E338)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E 524)

6.2 Inkompatibilnosti

Trabektedin EVER Pharma ne smije se miješati ni razrjeđivati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice:

0,25 mg: 2 godine
1 mg: 3 godine

Nakon rekonstitucije

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazane su tijekom 30 sati na temperaturi do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu mora se razrijediti i odmah upotrijebiti. Ako se lijek ne razrijedi i ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja rekonstituiranog lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika te normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazane su tijekom 30 sati na temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Trabektedin EVER Pharma 0,25 mg

Bezbojna bočica od stakla tipa I s čepom od butilne gume obloženim fluoropolimerom i pokrivenim svijetlo plavim aluminijskim zaštitnim “*flip-off*” zatvaračem koja sadrži 0,25 mg trabektedina.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Trabektedin EVER Pharma 1 mg

Bezbojna bočica od stakla tipa I s čepom od butilne gume obloženim fluoropolimerom i pokrivenim ružičastim aluminijskim zaštitnim “*flip-off*” zatvaračem koja sadrži 1 mg trabektedina.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Bočice mogu i ne moraju biti omeđene zaštitnim omotom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema za intravensku infuziju

Trabektedin EVER Pharma mora se rekonstituirati i potom dodatno razrijediti prije intravenske infuzije. Za pripremu infuzijske otopine moraju se primijeniti odgovarajuće aseptičke tehnike (vidjeti upute za rekonstituciju i razrjeđivanje).

Kada se primjenjuje u kombinaciji s PLD-om, intravenski kateter potrebno je dobro isprati otopinom glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %) nakon primjene PLD-a i prije primjene trabektedina. Uporaba bilo kojeg drugog sredstva za razrjeđivanje osim otopine glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %) za ispiranje katetera može prouzročiti taloženje PLD-a (vidjeti također sažetak opisa svojstava lijeka za PLD za specifične informacije o rukovanju).

Upute za rekonstituciju

Trabektedin EVER Pharma 0,25 mg

Jedna bočica koja sadrži 0,25 mg trabektedina rekonstituira se s 5 ml vode za injekcije. Dobivena otopina ima koncentraciju 0,05 mg/ml te je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Štrcaljka se upotrebljava za injiciranje 5 ml sterilne vode za injekcije u bočicu. Bočicu se mora protresti dok se sadržaj potpuno ne otopi. Rekonstituirana je otopina bistra, bezbojna ili blago žućkaste boje, u osnovi bez vidljivih čestica.

Ta rekonstituirana otopina sadrži 0,05 mg/ml trabektedina. Otopinu je potrebno dalje razrijediti te je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Trabektedin EVER Pharma 1 mg

Jedna bočica koja sadrži 1 mg trabektedina rekonstituira se s 20 ml vode za injekcije. Dobivena otopina ima koncentraciju 0,05 mg/ml te je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Štrcaljka se upotrebljava za injiciranje 20 ml sterilne vode za injekcije u bočicu. Bočicu se mora protresti dok se sadržaj potpuno ne otopi. Rekonstituirana je otopina bistra, bezbojna ili blago žućkaste boje, u osnovi bez vidljivih čestica.

Ta rekonstituirana otopina sadrži 0,05 mg/ml trabektedina. Otopinu je potrebno dalje razrijediti te je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Upute za razrjeđivanje

Rekonstituiranu otopinu treba razrijediti 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze za infuziju. Potrebni volumen treba računati na sljedeći način:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individualna doza (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = površina tijela (engl. *Body Surface Area*)

Ako se primjena obavlja putem središnjeg venskog katetera, potrebno je izvući odgovarajuću količinu rekonstituirane otopine iz bočice i dodati je u infuzijsku vrećicu koja sadrži ≥ 50 ml otapala, (9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/ml (5 %) otopinu glukoze za infuziju), koncentracija trabektedina u infuzijskoj otopini iznositi će $\leq 0,030$ mg/ml.

Ako nije moguće ostvariti središnji venski pristup, a mora se primijeniti periferni venski kateter, rekonstituiranu otopinu treba dodati u vrećicu za infuziju koja sadrži ≥ 1000 ml otapala, (9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/ml (5 %) otopinu glukoze).

Parenteralne otopine prije primjene treba vizualno provjeriti na prisutnost čestica. Kada se infuzija pripremi, mora se odmah upotrijebiti.

Upute za rukovanje i odlaganje

Trabektedin EVER Pharma je citotoksični lijek protiv raka te se njime, kao i svim drugim potencijalno toksičnim tvarima, mora rukovati oprezno. Nužno je pridržavati se postupaka za ispravno rukovanje i odlaganje citotoksičnih lijekova. Osoblje treba biti obučeno u ispravnim tehnikama rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka te treba nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice tijekom rekonstitucije i razrjeđivanja. Trudne članice osoblja ne smiju rukovati ovim lijekom.

Koža, oči ili sluznica koji dođu u slučajni kontakt s lijekom moraju se odmah isprati obilnim količinama vode.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između Trabektedin EVER Pharma i bočica od stakla tipa I, vrećica i cijevi od polivinilklorida (PVC) i polietilena (PE), spremnika od poliizoprena i titanijevih ugradbenih sustava za pristup krvnim žilama.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za zbrinjavanje citotoksičnih lijekova.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg

HR-H-659215652

Trabectedin EVER Pharma 1 mg

HR-H-470931435

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. ožujka 2023.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02. kolovoza 2024.