SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trabectedin Teva 0,25 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Trabectedin Teva 1 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Trabectedin Teva 0,25 mg

Každá injekčná liekovka prášku obsahuje 0,25 mg trabektedínu.

Jeden ml pripraveného roztoku obsahuje 0,05 mg trabektedínu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá injekčná liekovka prášku obsahuje 4,65 mg draslíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Trabectedin Teva 1 mg

Každá injekčná liekovka prášku obsahuje 1 mg trabektedínu.

Jeden ml pripraveného roztoku obsahuje 0,05 mg trabektedínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka prášku obsahuje 18,59 mg draslíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trabectedin Teva je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým sarkómom mäkkého tkaniva po neúspešnej liečbe antracyklínmi a ifosfamidom, alebo pacientov, ktorí nie sú spôsobilí pre príjem týchto látok. Údaje o účinnosti sú založené prevažne na pacientoch s liposarkómom a leiomyosarkómom.

Trabectedin Teva podávaný v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (*pegylated liposomal doxorubicin*, PLD) je indikovaný na liečbu pacientok s relapsom ovariálneho karcinómu citlivého na platinu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Trabectedin Teva sa musí podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie. Jeho použitie musí byť obmedzené na kvalifikovaných onkológov alebo ďalších odborných lekárov so špecializáciou na podávanie cytotoxických látok.

Dávkovanie

Na liečbu sarkómu mäkkého tkaniva sa odporúča dávka 1,5 mg/m^2 povrchovej plochy tela, ktorá sa podáva intravenóznou infúziou počas 24 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami.

Na liečbu ovariálneho karcinómu sa Trabectedin Teva podáva každé tri týždne formou 3-hodinovej infúzie v dávke 1,1 mg/m^2, ihneď po PLD 30 mg/m^2. Aby sa minimalizovalo riziko reakcií na PLD infúziu, úvodná dávka sa podáva rýchlosťou nie viac ako 1 mg/min. Ak sa nepozoruje reakcia na infúziu, môže sa podať ďalšia PLD infúzia v 1- hodinovej perióde (presné usmernenie o podávaní nájdete aj v Súhrne charakteristických vlastností lieku [*summary of product characteristics*, SPC] pre PLD).

Všetci pacienti musia dostať kortikosteroidy, napr. 20 mg dexametazónu intravenózne 30 minút pred PLD (pri kombinovanej liečbe) alebo pred Trabectedinom Teva (pri monoterapii); nie len ako antiemetickú profylaxiu, ale tiež preto, že sa zdá, že majú ochranné účinky na pečeň. Podľa potreby sa môžu podávať ďalšie antiemetiká.

Pre povolenie liečby Trabectedinom Teva musia byť splnené nasledujúce kritériá:

- absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count,* ANC) ≥ 1 500/mm^3,
- počet krvných doštičiek ≥ 100 000/mm^3,
- bilirubín ≤ horný limit normálu (*upper limit of normal*, ULN),
- alkalická fosfatáza ≤ 2,5 x ULN (zvažujte 5-nukleotidázu hepatických izoenzýmov alebo gamaglutamyltranspeptidázu (*glutamyl transpeptidase*, GGT), ak by zvýšenie mohlo byť kostného pôvodu),
- albumín ≥ 25 g/l,
- alanínaminotransferáza (*alanine aminotransferase*, ALT) a aspartátaminotransferáza (*aspartate aminotransferase*, AST) ≤ 2,5 x ULN,
- klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min (monoterapia), sérový kreatinín ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 μmol/l) alebo klírens kreatinínu ≥ 60 ml/min (kombinovaná liečba),
- kreatínfosfokináza (*creatine phosphokinase*, CPK) ≤ 2,5 x ULN,
- hemoglobín ≥ 9 g/dl.

Pred opakovanou liečbou musia byť splnené rovnaké kritéria, ako sú vyššie uvedené. V opačnom prípade musí byť liečba odložená až o 3 týždne, kým nebudú splnené kritériá.

Dodatočné sledovanie hematologických parametrov bilirubínu, alkalickej fosfatázy, aminotransferáz a CPK musia prebiehať každý týždeň počas prvých dvoch cyklov terapie a najmenej raz medzi liečbami v následných cykloch.

Rovnaká dávka musí byť podávaná vo všetkých cykloch za predpokladu, že nie sú zistené žiadne toxicity stupňa 3-4, a že pacient spĺňa kritériá na opakovanú liečbu.

Úpravy dávkovania počas liečby

Pred opakovanou liečbou musí pacient spĺňať vyššie definované základné kritériá. Ak sa vyskytne počas ktorejkoľvek doby medzi cyklami niektorý z nasledujúcich javov, musí byť dávka v nasledujúcich cykloch znížená o jeden stupeň, podľa nižšie uvedenej tabuľky 1:

- neutropénia < 500/mm^3 trvajúca dlhšie ako 5 dní alebo spojená s horúčkou či infekciou,
- trombocytopénia < 25 000/mm^3 ,
- zvýšenie bilirubínu > ULN a/alebo alkalickej fosfatázy > 2,5 x ULN,
- zvýšenie aminotransferáz (AST alebo ALT) > 2,5 x ULN (pri monoterapii) alebo > 5 x ULN (pri kombinovanej liečbe), ktoré sa nevrátilo do pôvodného stavu do 21. dňa,
- akékoľvek iné nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo 4 (ako je nauzea, vracanie, únava).

Ak je dávka znížená kvôli toxicite, neodporúča sa zvýšenie dávky v následných cykloch. Pokiaľ sa ktorákoľvek z týchto toxicít znovu objaví v následných cykloch u pacienta, u ktorého sa prejavuje klinický prínos, môže byť dávka ďalej znížená (pozri nižšie). Pri hematologickej toxicite možno podať faktory stimulujúce kolónie podľa miestnej štandardnej praxe.

Tabuľka 1 Tabuľka úpravy dávky pre Trabectedin Teva (ako samostatná látka pre sarkóm mäkkého tkaniva [STS] alebo v kombinovanej liečbe ovariálneho karcinómu) a PLD

	Sarkóm mäkkého tkaniva	**Ovariálny karcinóm**	
	Trabectedin Teva	Trabectedin Teva	PLD
Úvodná dávka	1,5 mg/m^2	1,1 mg/m^2	30 mg/m^2
Prvé zníženie	1,2 mg/m^2	0,9 mg/m^2	25 mg/m^2
Druhé zníženie	1 mg/m^2	0,75 mg/m^2	20 mg/m^2

Detailné informácie o úprave dávky PLD nájdete v SPC pre PLD.

V prípade, že sú nevyhnutné ďalšie zníženia dávky, má sa zvážiť prerušenie liečby.

Trvanie liečby

Pri klinických skúšaniach neexistovali žiadne vopred definované limity počtu podávaných cyklov. Liečba pokračovala, pokiaľ bol pozorovaný klinický prínos. Trabektedín bol podávaný v 6 alebo viacerých cykloch u 29,5 % pacientov liečených monoterapiou a u 52 % pacientov liečeným kombinovanou dávkou a podľa navrhnutého časového plánu. Monoterapia bola použitá u 38 cyklov a kombinované režimy boli použité u 21 cyklov. U pacientov liečených viacnásobnými cyklami sa nepozorovali žiadne kumulatívne toxicity.

Pediatrická populácia

Trabectedin Teva sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov s pediatrickými sarkómami z dôvodu účinnosti (pozri výsledky štúdie sarkómov u pediatrickej populácie v časti 5.1).

Staršie osoby

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u starších osôb. Celkovo 20 % z 1164 pacientov v integrovanej analýze bezpečnosti v klinických štúdiách monoterapie bolo starších ako 65 rokov. Z 333 pacientok s ovariálnym karcinómom, ktoré dostali trabektedín v kombinácii s PLD, 24 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších a 6 % bolo starších ako 75 rokov. U tejto populácie pacientok sa nesledovali žiadne relevantné rozdiely v bezpečnostnom profile. Zdá sa, že plazmatický klírens a distribučný objem trabektedínu nie je ovplyvnený vekom. Preto sa bežne neodporúčajú úpravy dávky založené výhradne na základe vekových kritérií.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča osobitná opatrnosť a môže byť potrebná úprava dávky, pretože systémová expozícia trabektedínu je zvýšená a riziko hepatotoxicity sa môže zvýšiť. Pacienti so zvýšenými východiskovými hladinami sérového bilirubínu nesmú byť liečení

Trabectedinom Teva. Počas liečby Trabectedinom Teva sa majú monitorovať testy funkcie pečene, pretože môže byť indikovaná úprava dávky (pozri tabuľku 1 a časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Štúdie zahrňujúce pacientov s renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min pre monoterapiu a < 60 ml/min pre kombinovaný režim) neboli vykonané, a preto sa Trabectedin Teva nesmie u tejto populácie pacientov používať (pozri časť 4.4). Vzhľadom na farmakokinetické vlastnosti trabektedínu (pozri časť 5.2) nie sú u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek potrebné žiadne úpravy dávky.

Spôsob podávania

Dôrazne sa odporúča intravenózne podávanie centrálnym venóznym katétrom (pozri časti 4.4 a 6.6).

Pokyny na prípravu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na trabektedín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežná závažná alebo nekontrolovaná infekcia.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Kombinácia s očkovacou látkou proti žltej zimnici (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

Pacienti musia spĺňať špecifické kritériá parametrov funkcie pečene na začatie liečby Trabectedinom Teva. Keďže je systémová expozícia trabektedínu v dôsledku poruchy funkcie pečene v priemere približne dvojnásobná (pozri časť 5.2), a preto môže byť zvýšené riziko toxicity, musia byť pacienti s klinicky relevantnými chorobami pečene, ako je aktívna chronická hepatitída, starostlivo sledovaní a dávka musí byť v prípade potreby upravená. Pacienti so zvýšenou sérovou hladinou bilirubínu nesmú byť liečení trabektedínom (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Pred liečbou a počas nej je potrebné sledovať klírens kreatinínu. Monoterapia Trabectedinom Teva sa nesmie používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a kombinovaný režim sa nesmie používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min (pozri časť 4.2).

Neutropénia a trombocytopénia

Veľmi často boli hlásené neutropénia a trombocytopénia stupňa 3 alebo 4 súvisiace s liečbou Trabectedinom Teva. Celkový krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek, musia byť urobené na začiatku liečby, každý týždeň počas prvých dvoch cyklov liečby a potom raz medzi cyklami (pozri časť 4.2). Pacienti, u ktorých sa prejaví horúčka, musia okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Ak k tomu dôjde, okamžite sa má začať aktívna podporná liečba.

Trabectedin Teva sa nemá podať pacientom s východiskovým počtom neutrofilov nižším ako 1500 buniek/mm^3 a počtom krvných doštičiek nižším ako 100 000 buniek/mm^3. Ak sa objaví závažná neutropénia (ANC < 500 buniek/mm^3) trvajúca dlhšie ako 5 dní alebo ak je spojená s horúčkou alebo infekciou, odporúča sa zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Nauzea a vracanie

Antiemetická profylaxia kortikosteroidmi ako je dexametazón sa musí podávať všetkým pacientom (pozri časť 4.2).

Rabdomyolýza a výrazné zvýšenie CPK (> 5 x ULN)

Trabektedín sa nesmie používať u pacientov s CPK > 2,5 x ULN (pozri časť 4.2). Menej často bola hlásená rabdomyolýza, zvyčajne v spojení s myelotoxicitou, výraznými abnormalitami testov funkcie pečene a/alebo zlyhaním obličiek alebo multiorgánovým zlyhaním. Preto je potrebné starostlivo sledovať CPK tam, kde sa u pacienta môže prejaviť niektorá z týchto toxicít alebo slabosť či bolesť svalov. Ak sa vyskytne rabdomyolýza, musia sa okamžite zaviesť podporné opatrenia, ako je parenterálna hydratácia, alkalizácia moču a dialýza, ako je to uvedené. Liečbu Trabectedinom Teva je potrebné prerušiť, kým sa pacient plne nezotaví.

Ak sú súbežne s trabektedínom podávané lieky súvisiace s rabdomyolýzou (napr. statíny), je potrebná opatrnosť, pretože môže byť zvýšené riziko rabdomyolýzy.

Test funkcie pečene mimo normy

U väčšiny pacientov bolo hlásené reverzibilné akútne zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT). Trabectedin Teva sa nesmie používať u pacientov so zvýšeným bilirubínom. U pacientov so zvýšeným AST, ALT a alkalickou fosfatázou medzi cyklami sa môže vyžadovať úpravy dávky (pozri časť 4.2).

Reakcie v mieste podania

Dôrazne sa odporúča použitie centrálneho venózneho prístupu (pozri časť 4.2). U pacientov sa môže prejaviť potenciálne závažná reakcia v mieste podania, keď sa trabektedín podáva periférnym venóznym katétrom.

Extravazácia trabektedínu môže spôsobovať nekrózu tkaniva vyžadujúcu debridement. Nie je k dispozícii špecifické antidotum pre extravazáciu trabektedínu. Extravazácia sa má zvládnuť lokálnymi štandardnými postupmi.

Alergické reakcie

Zo skúseností po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s podávaním trabektedínu buď samotného alebo v kombinácii s PLD hlásené reakcie z precitlivenosti s veľmi zriedkavým výskytom fatálnych následkov (pozri časti 4.3 a 4.8).

Porucha srdcovej činnosti

Pacienti majú byť sledovaní kvôli nežiaducim účinkom súvisiacim so srdcom alebo dysfunkciou myokardu.

Pred začatím liečby trabektedínom a následne v intervaloch 2 až 3 mesiacov, až kým sa trabektedín neprestane podávať, sa má vykonať dôkladné vyšetrenie srdca vrátane stanovenia ejekčnej frakcie ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) pomocou echokardiogramu alebo viacnásobného akvizičného skenu (*multigated acquisition scan*, MUGA).

Pacienti s LVEF menšou ako je dolná hranica normálu (*lower limit of normal*, LLN) (LVEF < LLN), predchádzajúcou kumulatívnou dávkou antracyklínov > 300 mg/m^2, vo veku > 65 rokov alebo pacienti s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze (najmä tí, ktorí užívajú kardiologické lieky) môžu mať zvýšené riziko poruchy srdcovej činnosti pri liečbe trabektedínom v monoterapii alebo v kombinácii s doxorubicínom.

U pacientov s kardiálnymi nežiaducimi udalosťami 3. alebo 4. stupňa, ktoré naznačujú kardiomyopatiu alebo u pacientov s hodnotou LVEF nižšou ako LLN (hodnotené ako absolútny pokles LVEF o ≥ 15 % alebo < LLN s absolútnym poklesom ≥ 5 %), sa má liečba trabektedínom ukončiť.

Syndróm presakovania kapilár (*capillary leak syndrome*, CLS)

Pri používaní trabektedínu boli hlásené prípady syndrómu presakovania kapilár (CLS) (vrátane prípadov s fatálnymi následkami). Ak sa vyvinú príznaky možného CLS, ako je nevysvetliteľný edém s hypotenziou alebo bez nej, ošetrujúci lekár musí znova posúdiť sérovú hladinu albumínu. Rýchly pokles sérovej hladiny albumínu môže naznačovať CLS. Ak sa diagnóza CLS potvrdí po vylúčení iných príčin, ošetrujúci lekár má prerušiť liečbu trabektedínom a začať liečbu CLS podľa inštitucionálnych usmernení (pozri časti 4.2 a 4.8).

Iné

Súbežnému podávaniu Trabectedinu Teva s účinnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (pozri časť 4.5) je potrebné sa vyhnúť. Ak to nie je možné, vyžaduje sa starostlivé sledovanie toxických účinkov a má sa zvážiť zníženie dávky trabektedínu.

Ak sa lieky spojené s hepatotoxicitou podávajú súbežne s trabektedínom, je potrebná opatrnosť, keďže sa môže zvýšiť riziko hepatotoxicity.

Súbežné podávanie trabektedínu s fenytoínom môže znížiť absorpciu fenytoínu, čo vedie k zhoršeniu kŕčov. Kombinácia trabektedínu s fenytoínom alebo oslabenými živými očkovacími látkami sa neodporúča a kombinácia s očkovacou látkou proti žltej zimnici je výslovne kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Súbežnému používaniu trabektedínu s alkoholom sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

Ženy v plodnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby a 8 mesiacov po nej a okamžite musia informovať ošetrujúceho lekára, keď otehotnejú (pozri časť 5.3).
Muži vo fertilnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby a 5 mesiacov po liečbe (pozri časť 4.6).

Tento liek obsahuje 1,28 mmol (alebo 50,22 mg) draslíka v 2,7 mg trabektedínu. Musí sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.
Detailné informácie o výstrahách a bezpečnostných opatreniach nájdete tiež v Súhrne charakteristických vlastností lieku PLD.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných látok na trabektedín

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Keďže sa trabektedín metabolizuje prevažne prostredníctvom CYP3A4, plazmatické koncentrácie trabektedínu sa pravdepodobne zvýšia u pacientov, ktorým sa súbežne podávajú lieky, ktoré silne inhibujú aktivitu tohto izoenzýmu. Rovnako súbežné podávanie trabektedínu so silnými induktormi CYP3A4 môže zvýšiť metabolický klírens trabektedínu. Tendenciu k zvýšenej expozícii trabektedínu pri podávaní s ketokonazolom a tendenciu k zníženej expozícii trabektedínu pri podávaní s rifampicínom potvrdili dve štúdie liekových interakcií *in vivo* fázy 1.

Pri súbežnom podávaní ketokonazolu s trabektedínom sa plazmatická expozícia trabektedínu zvýšila o približne 21 % pri C_{max} a o 66 % pri AUC, ale neidentifikovali sa žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti. U pacientov, ktorí dostávajú trabektedín v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4

(napr. perorálny ketokonazol, flukonazol, ritonavir, klaritromycín alebo aprepitant) sa vyžaduje pozorné sledovanie toxických účinkov, a ak je to možné, má sa u nich takýmto kombináciám predísť. Ak sú takéto kombinácie potrebné, v prípade toxických účinkov sa majú vykonať vhodné úpravy dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie rifampicínu s trabektedínom viedlo k zníženej plazmatickej expozícii trabektedínu o približne 22 % pri C_{max} a o 31 % pri AUC. Preto, ak je to možné, súbežnému používaniu trabektedínu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) sa má predísť (pozri časť 4.4).

Počas liečby trabektedínom je potrebné vyhýbať sa užívaniu alkoholu vzhľadom na hepatotoxicitu tohto lieku (pozri časť 4.4).

Predklinické údaje preukázali, že trabektedín je substrátom pre P-gp. Súbežné podávanie inhibítorov P-gp, napr. cyklosporínu a verapamilu, môže zmeniť distribúciu trabektedínu a/alebo jeho elimináciu. Relevantnosť tejto interakcie, napr. toxický účinok na centrálneho nervového systému (*central nervous system*, CNS), nebola stanovená. V takýchto situáciách je potrebná opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku lieku. Na základe známeho mechanizmu účinku môže však trabektedín spôsobiť vážne vrodené chyby, ak je podávaný počas gravidity. Trabektedín prechádzal placentou, keď sa podal gravidným potkanom. Trabektedín sa nemá používať počas gravidity. Ak pacientka počas liečby otehotnie, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod (pozri časť 5.3) a musí byť starostlivo sledovaná. Ak je trabektedín použitý na konci tehotenstva, je potrebné sledovať potenciálne nežiaduce reakcie u novorodencov.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby a 8 mesiacov po nej a okamžite musia informovať ošetrujúceho lekára, keď otehotnejú (pozri časť 5.3).

Ak žena počas liečby otehotnie, má sa zvážiť možnosť genetického poradenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa trabektedín vylučuje do materského mlieka u ľudí. Vylučovanie trabektedínu do mlieka u zvierat sa neskúmalo. Dojčenie je kontraindikované počas liečby a 3 mesiace po nej (pozri časť 4.3).

Fertilita

Muži vo fertilnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby a 5 mesiacov po liečbe (pozri časť 4.4).

Trabektedín môže mať genotoxické účinky. Pred liečbou sa má zvážiť konzervácia spermií alebo vajíčok vzhľadom na možnosť nezvratnej neplodnosti spôsobenej liečbou Trabectedinom Teva. Genetické poradenstvo sa odporúča i pacientom, ktorí chcú mať po liečbe deti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.
U pacientov, ktorí dostávali trabektedín, bola hlásená únava a/alebo asténia. Pacienti, u ktorých sa

počas liečby vyskytne ktorýkoľvek z týchto nežiaducich účinkov, nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

U väčšiny pacientov liečených Trabectedinom Teva možno očakávať výskyt nežiaducich reakcií akéhokoľvek stupňa (91 % v prípade monoterapie a 99,4 % v prípade kombinovanej liečby) a u menej ako jednej tretiny závažné nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo 4 (10 % v prípade monoterapie a 25 % v prípade kombinovanej liečby). Medzi najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa závažnosti patrili neutropénia, nauzea, vracanie, zvýšené hladiny AST/ALT, anémia, únava, trombocytopénia, anorexia a hnačka.

Fatálne nežiaduce reakcie sa vyskytli u 1,9 % pacientov liečených monoterapiou a u 0,6 % pacientov liečených kombinovanou liečbou. Boli často dôsledkom kombinácie udalostí, vrátane pancytopénie, febrilnej neutropénie, niektoré z nich so sepsou, postihnutím pečene, zlyhaním obličiek, multiorgánovým zlyhaním a rabdomyolýzou.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nasledujúci bezpečnostný profil Trabectedinu Teva je zložený z nežiaducich reakciách hlásených v klinických skúšaniach, štúdiách bezpečnosti po uvedení lieku na trh a zo spontánnych hlásení.

Nižšie uvedená tabuľka uvádza nežiaduce reakcie hlásené pacientami so sarkómom mäkkých tkanív a rakovinou vaječníkov liečených trabektedínom v režime odporúčanom pre liečbu v každej z týchto indikácií. Na určenie frekvencií boli použité nežiaduce reakcie a laboratórne hodnoty.

Nežiaduce reakcie sú uvedené na základe triedy orgánových systémov a podľa frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované ako veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) a zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000).

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**
Infekcie a nákazy	neutropenická infekcia	sepsa	septický šok	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia trombocytopénia anémia leukopénia	febrilná neutropénia		
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita		
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	dehydratácia hypokaliémia		
Psychické poruchy		insomnia		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat dysgeuzia periférna senszorická neuropatia synkopa*		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie* porucha funkcie ľavej komory*		
Poruchy ciev		hypotenzia návaly horúčavy	syndróm presakovania	

			kapilár	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe kašeľ	pľúcna embólia*	pľúcny edém	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha nauzea vracanie zápcha hnačka stomatitída	dyspepsia		
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená alanínaminotransferáza zvýšená aspartátaminotransferáza zvýšená alkalická fosfatáza v krvi hyperbilirubinémia	zvýšená gama-glutamyltransferáza		zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	syndróm palmárnej-plantárnej erytrodyzestézie*	vyrážka alopécia hyperpigmentácia kože*		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta zvýšená kreatínfosfokináza v krvi	artralgia myalgia	rabdomyolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest		akútne poškodenie obličiek		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava pyrexia edém mukózny zápal*	reakcie v mieste podania	extravazácia nekróza mäkkého tkaniva	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšený kreatinín v krvi znížený albumín v krvi	znížená telesná hmotnosť		

* Nežiaduca reakcia len u pacientok s rakovinou vaječníkov vrátane údajov z randomizovanej štúdie ET743-OVA-301 fázy 3 so 672 pacientkami, ktoré dostávali trabektedín (1,1 mg/m^2) a PLD (30 mg/m^2) každé 3 týždne alebo PLD (50 mg/m^2) každé 4 týždne, a zo štúdie ET743-OVC-3006, do ktorej bolo zaradených 576 pacientok dostávajúcich buď PLD (30 mg/m^2) po ktorom nasledoval trabektedín (1,1 mg/m^2) každé 3 týždne alebo samotný PLD (50 mg/m^2) každé 4 týždne.

V štúdii ET743-OVA-301 v skupine s trabektedínom + PLD mali pacienti, ktorí neboli belosi (hlavne Ázijci) vyšší výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3 a 4 (96 % *versus* 87 %) a závažných nežiaducich reakcií (44 % *versus* 23 % všetky stupne) ako pacienti belosi. Rozdiely sa pozorovali hlavne v súvislosti s neutropéniou (93 % *versus* 66 %), anémiou (37 % *versus* 14 %) a trombocytopéniou (41 % *versus* 19 %). Výskyt klinických komplikácií súvisiacich s hematologickou toxicitou ako sú závažné infekcie alebo krvácanie, alebo tých, ktoré viedli k smrti alebo ukončeniu liečby, boli však v oboch subpopuláciách podobné.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Najčastejšie nežiaduce reakcie

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neutropénia:
Neutropénia je najčastejšia hematologická toxická reakcia. Nasledovala predvídateľný priebeh s rýchlym nástupom a reverzibilitou a bola zriedkavo sprevádzaná horúčkou alebo infekciou. Najnižšie hodnoty neutrofilov (nadir) sa vyskytli v priemere 15 dní a stav sa vrátil do normálu počas jedného

týždňa. Analýza podľa cyklov uskutočnená u pacientov liečených režimom monoterapie ukázala neutropéniu stupňa 3 približne v 19 % a stupňa 4 približne v 8 % cyklov. V tejto populácii sa febrilná neutropénia vyskytla u 2 % pacientov a v < 1 % cyklov.

Trombocytopénia:
Príhody krvácania súvisiace s trombocytopéniou sa objavili u < 1 % pacientov liečených režimom monoterapie. Analýza podľa cyklov uskutočnená u týchto pacientov ukázala trombocytopéniu stupňa 3 zhruba v 3 % a stupňa 4 približne v < 1 % cyklov.

Anémia:
Anémia sa vyskytla u 93 % pacientov liečených monoterapiou a u 94 % pacientov liečených kombinovaným režimom. Percento pacientov s anémiou vo východiskovom stave bolo 46 % pri monoterapii a 35 % pri kombinovanom režime. Analýza podľa cyklov uskutočnená u pacientov liečených režimom monoterapie ukázala anémiu stupňa 3 u približne 3 % a stupňa 4 u približne 1 % cyklov.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zvýšenia AST/ALT:
Stredná doba dosiahnutia vrcholových hodnôt bola 5 dní u AST i ALT. Väčšina hodnôt sa znížila na stupeň 1 alebo vymizla do 14-15 dňa (pozri časť 4.4). Analýza podľa cyklov uskutočnená u pacientov liečených režimom monoterapie ukázala zvýšenia AST na stupeň 3 v 12 % cyklov a ALT v 20 % cyklov. Zvýšenia AST na stupeň 4 sa vyskytli v 1 % a ALT v 2 % cyklov. Zvýšenia transamináz sa počas 15 dní väčšinou zlepšili na stupeň 1 alebo na úroveň pred liečbou a menej ako 2 % cyklov mali regeneračné doby dlhšie ako 25 dní. Zvýšenia ALT a AST nesledovali kumulatívny model, ale preukazovali tendenciu k miernejším zvýšeniam v priebehu času.

Hyperbilirubinémia:
Bilirubín dosahuje vrchol približne jeden týždeň po nástupe a vymizne zhruba dva týždne po nástupe.

Funkčné testy pečene predpovedajúce závažnú toxicitu (zhoda s pravidlom Hy) a klinické prejavy závažného poškodenia pečene neboli časté s menej než 1 % výskytom individuálnych znakov a príznakov, vrátane žltačky, hepatomegálie alebo bolesti pečene. Úmrtnosť za prítomnosti poškodenia pečene sa vyskytla u menej ako 1 % pacientov liečených oboma režimami.

Iné nežiaduce reakcie

Zlyhanie pečene: U pacientov so závažnými základnými zdravotnými stavmi liečenými trabektedínom v klinických štúdiách a aj po uvedení lieku na trh boli hlásené zriedkavé prípady zlyhania pečene (zahŕňajúce prípady s fatálnym následkom). Niektoré potenciálne rizikové faktory, ktoré mohli prispieť ku zvýšenej toxicite trabektedínu, pozorované v týchto prípadoch, boli spôsobené dávkou, ktorá bola v rozpore s odporúčanými usmerneniami, možnou interakciou CYP3A4 z dôvodu viacerých súperiacich substrátov CYP3A4 alebo inhibítorov CYP3A4 alebo z dôvodu nedostatočnej profylaxie dexametazónom.

Syndróm presakovania kapilár (CLS): Pri používaní trabektedínu boli hlásené prípady syndrómu presakovania kapilár (CLS) (vrátane prípadov s fatálnymi následkami) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Existujú obmedzené údaje o účinkoch predávkovania trabektedínom. Hlavné očakávané toxicity sú gastrointestinálna toxicita, supresia kostnej drene a hepatálna toxicita. V súčasnosti nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum pre trabektedín. V prípade predávkovania je potrebné pacientov starostlivo sledovať a podľa potreby zaviesť opatrenia symptomatickej podpornej liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, Iné rastlinné alkaloidy a prírodné liečivá, ATC kód: L01CX01.

Mechanizmus účinku

Trabektedín sa viaže na malý žliabok deoxyribonukleovej kyseliny (*deoxyribonucleic acid*, DNA), čím ohýba špirálu k veľkému žliabku. Táto väzba na DNA spúšťa kaskádu javov ovplyvňujúcich niekoľko transkripčných faktorov, DNA viažucich proteínov a korekčných ciest DNA, čo vedie k poruche bunkového cyklu.

Farmakodynamické účinky
Ukázalo sa, že trabektedín vyvíja antiproliferatívnu *in vitro* a *in vivo* činnosť proti celému radu línií ľudských nádorových buniek a experimentálnych nádorov, vrátane malignít ako je sarkóm, karcinóm prsníka, nemalobunkový karcinóm pľúc, karcinóm vaječníkov a melanóm.

Vyšetrenia elektrokardiogramu (*electrocardiogram*, EKG)

V placebom kontrolovanej QT/QTc štúdii, trabektedín nepredĺžil QTc interval u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť trabektedínu v liečbe sarkómu mäkkého tkaniva je založená na randomizovanom skúšaní u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým lipo- alebo leiomyosarkómom, ktorých choroba pokročila alebo sa znovu zhoršila po liečbe prinajmenšom antracyklínmi a ifosfamidom. V tomto skúšaní bol trabektedín podávaný buď pri 1,5 mg/m^2 ako 24-hodinová intravenózna infúzia každé 3 týždne alebo pri 0,58 mg/m^2 týždenne ako 3-hodinová intravenózna infúzia po dobu 3 týždňov v 4-týždennom cykle. Protokolom špecifikovaná analýza konečného času do progresie (*time to progression*, TTP) preukázala 26,6 % zníženie relatívneho rizika progresie u pacientov liečených v skupine 24-hod každé 3 týždne [pomer rizika (*hazard ratio*, HR) = 0,734; interval spoľahlivosti (IS): 0,554 – 0,974]. Stredné hodnoty TTP boli 3,7 mesiaca (IS: 2,1 – 5,4 m.) v skupine 24-hod každé 3 týždne a 2,3 mesiaca (IS: 2,0-3,5 m.) v skupine 3-hod každý týždeň (p = 0,0302). V celkovom prežívaní (*overall survival*, OS) neboli zistené žiadne významné rozdiely. Medián OS pri režime 24-hod každé 3 týždne bol 13,9 mesiacov (IS: 12,5 – 18,6) a 60,2 % pacientov bolo nažive po 1 roku (IS: 52,0 – 68,5 %).

Dodatočné údaje o účinnosti sú k dispozícii z 3 jednoramenných skúšaní fázy II s podobnými populáciami liečenými rovnakým režimom. Tieto skúšania vyhodnotili celkovo 100 pacientov s lipo- a leiomyosarkómom a 83 pacientov s inými typmi sarkómu.

Výsledky z programu rozšíreného prístupu pre pacientov s STS (štúdia ET743-SAR-3002) ukazujú, že u 903 osôb, u ktorých sa vyhodnocoval čas celkového prežívania (OS), bola stredná doba prežívania 11,9 mesiacov (95 % IS: 11,2; 13,8). Stredná doba prežívania podľa typu nádoru na základe histológie bola 16,2 mesiacov [95 % IS: 14,1; 19,5] pre osoby s leiomyosarkómami a liposarkómami a 8,4 mesiacov [95 % IS: 7,1; 10,7] pre osoby s inými typmi sarkómov. Stredná doba prežívania pre osoby s

liposarkómami bola 18,1 mesiacov [95 % IS: 15,0; 26,4] a pre osoby s leiomyosarkómami 16,2 mesiacov [95 % IS: 11,7; 24,3].

Z randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdie fázy III s trabektedínom v porovnaní s dakarbazínom (štúdia ET743-SAR-3007) sú k dispozícii ďalšie údaje o účinnosti u pacientov liečených na neresekovateľný alebo metastatický lipo- alebo leiomyosarkóm, ktorí boli v minulosti liečení minimálne režimom obsahujúcim antracyklín a ifosfamid alebo režimom obsahujúcim antracyklín a jedným ďalším režimom cytotoxickej chemoterapie. Pacienti v skupine liečenej trabektedínom museli pred každou infúziou trabektedínu dostať intravenóznu injekciu dexametazónu 20 mg. Celkovo bolo 384 pacientov randomizovaných do skupiny liečenej trabektedínom [1,5 mg/m^2 každé 3 týždne (q3týždne 24-h)] a 193 pacientov do skupiny liečenej dakarbazínom (1 g/m^2 každé 3 týždne). Priemerný vek pacientov bol 56 rokov (rozsah 17 až 81 rokov), 30 % boli muži, 77 % belosi, 12 % Afroameričania a 4 % Ázijci. Pacienti v skupine liečenej trabektedínom dostali priemerne 4 a v skupine liečenej dakarbazínom dostali priemerne 2 cykly liečby. Primárnym parametrom účinnosti v štúdii bolo celkové prežívanie (OS), ktoré zahŕňalo 381 úmrtí (66 % všetkých randomizovaných pacientov): 258 (67,2 %) úmrtí v skupine liečenej trabektedínom a 123 (63,7 %) úmrtí v skupine liečenej dakarbazínom (HR 0,927 [95 % IS: 0,748; 1,150; p = 0,4920]). Záverečná analýza nepreukázala významný rozdiel v priemernom prežívaní. Sledovanie počas 21,2 mesiaca viedlo k priemeru 13,7 mesiaca (95 % IS: 12,2; 16,0) v skupine liečenej trabektedínom a 13,1 mesiaca [95 % IS: 9,1; 16,2] v skupine liečenej dakarbazínom. Hlavné sekundárne parametre sú zhrnuté ďalej v tabuľke:

Výsledky účinnosti zo štúdie ET743-SAR-3007

Parametre/Populácia štúdie	**trabektedín**	**dakarbazín**	**pomer rizík/pomer pravdepodobnosti**	***p* hodnota**
Primárny parameter	**n = 384**	**n = 193**		
Celkové prežívanie n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748 – 1,150)	0,4920
Sekundárne parametre	**n = 345**	**n = 173**		
PFS (mesiace; 95 % IS)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	< 0,0001
ORR, n (%); pomer pravdepodobnosti (95 % IS)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
DOR (mesiace; 95 % IS)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
CBR, n (%); pomer pravdepodobnosti (95% IS)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45; 3,7)	< 0,0002

Ďalšie údaje o účinnosti sú dostupné z randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdie fázy II [JapicCTI-121850] uskutočnenej u japonských pacientov so sarkómom súvisiacim s translokáciou (TRS), najčastejšie myxoidným guľatobunkovým liposarkómom (n = 24), synoviálnym sarkómom (n = 18), mezenchymálnym chondrosarkómom (n = 6) a extraskeletálnym Ewingovým sarkómom/PNET, alveolárnym sarkómom mäkkých častí, alveolárnym rabdomyosarkómom a svetlobunkovým sarkómom (každý n = 5). Štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť trabektedínu v porovnaní s najlepšou podpornou liečbou (*best supportive care*, BSC) v druhej línii alebo v neskoršej liečbe u pacientov s pokročilým TRS, ktorí nereagovali na štandardnú chemoterapiu alebo ju netolerovali. Pacienti dostávali trabektedín v dávke 1,2 mg/m^2 odporúčanej pre japonských pacientov [1,2 mg/m^2 raz za 3 týždne (q3wk 24-h)]. Celkovo bolo do štúdie zaradených 76 japonských pacientov, z čoho 73 bolo zaradených do súboru pre konečnú analýzu. Primárnym hodnotiacim parametrom štúdie bola

hodnota PFS (prežívanie bez progresie), kde sa ukázalo štatisticky významné zlepšenie v prospech trabektedínu v porovnaní s BSC [HR = 0,07; 95 % IS: 0,03 – 0,16; p < 0,0001], s mediánom PFS v skupine liečenej trabektedínom na úrovni 5,6 mesiaca [95 % IS: 4,1 – 7,5] a v skupine BSC na úrovni 0,9 mesiaca [95 % IS: 0,7 – 1,0]. Sekundárne hodnotiace parametre zahŕňali objektívnu odpoveď, ktorá sa analyzovala na základe kritérií RECIST a Choi. Pri použití kritéria RECIST bola hodnota ORR u pacientov liečených trabektedínom na úrovni 3 (8,1 %; 95 % IS: 1,7 – 21,9 %) a 0 (0 %, 95 % IS: 0,0 – 9,7 %) u pacientov liečených najlepšou podpornou liečbou, zatiaľ čo hodnota CBR bola 24 (64,9 %, 95 % IS: 47,5 – 79,9 %), resp. 0 (0 %, 95 % IS: 0,0 – 9,7 %). Pri použití kritéria Choi bola hodnota ORR u pacientov liečených trabektedínom 4 (10,8 %; 95 % IS: 3,0 – 25,4 %) a 0 (0 %, 95 % IS: 0,0 – 9,7 %) u pacientov liečených najlepšou podpornou liečbou, zatiaľ čo hodnota CBR bola 7 (18,9 %, 95 % IS: 8,0 – 35,2 %) resp. 0 (0 %, 95 % IS: 0,0 – 9,7 %).

Účinnosť kombinácie trabektedín/PLD v liečbe recidivujúceho karcinómu ovária je založená na ET743-OVA-301, t.j. randomizovanej štúdii fázy 3 s 672 pacientami, ktorí dostali buď trabektedín (1,1 mg/m^2) a PLD (30 mg/m^2) každé 3 týždne alebo PLD (50 mg/m^2) každé 4 týždne. Primárna analýza prežívania bez progresie (*progression free survival*, PFS) sa uskutočnila u 645 pacientov s merateľným ochorením a bola hodnotená nezávislou rádiologickou kontrolou. Liečba v skupine s kombináciou viedla k 21 % zníženiu rizika progresie ochorenia v porovnaní so samotným PLD (HR = 0,79; IS: 0,65 – 0,96, p = 0,0190). Sekundárne analýzy PFS a miery odpovede uprednostňujú tiež skupinu s kombinovanou liečbou. Výsledky hlavných analýz účinnosti sú zhrnuté v tabuľke:

Analýzy účinnosti z ET743-OVA-301

	trabektedín +PLD	**PLD**	**Riziko/pomer pravdepodobnosti**	**p-hodnota**
Prežívanie bez progresie				
Nezávislé rádiologické hodnotenie, ***merateľné ochorenie****	**n = 328**	**n = 317**		
Stredná hodnota PFS (95 % IS) (mesiace)	7,3 (5,9 – 7,9)	5,8 (5,5 – 7,1)	0,79 (0,65 – 0,96)	0,0190 [a]
12 mesačný PFS pomer (95 % IS) (%)	25,8 (19,7 – 32,3)	18,5 (12,9 – 24,9)		
Nezávislé onkologické hodnotenie, ***všetci randomizovaní***	**n = 336**	**n = 335**		
Stredná hodnota PFS (95 % IS) (mesiace)	7,4 (6,4 – 9,2)	5,6 (4,2 – 6,8)	0,72 (0,60 – 0,88)	0,0008 [a]
Celkové prežívanie (koncová analýza - n=522 príhod)				
Všetci randomizovaní	**n = 337**	**n = 335**		
Stredná hodnota OS (95 % IS) (mesiace)	22,2 (19,3 – 25,0)	18,9 (17,1 – 21,5)	0,86 (0,72 – 1,02)	0,0835 [a]
Celkové prežívanie v populácii citlivej na platinu (koncová analýza n=316 príhod)				
	n = 218	**n = 212**		
Stredná hodnota OS (95 % IS) (mesiace)	27,0 (24,1 – 31,4)	24,1 (20,9 – 25,9)	0,83 (0,67 – 1,04)	0,1056 [a]
Celková miera odozvy (ORR – Overall Response Rate)				
Nezávislé rádiologické hodnotenie, ***všetci randomizovaní***	n = 337	n = 335		
ORR (95 % IS) (%)	27,6 (22,9 – 32,7)	18,8 (14,8 – 23,4)	1,65 (1,14 – 2,37)	0,0080 [b]

***** Analýza primárnej účinnosti

[a] Log rank test

[b] Fisherov test

Podľa nezávislého onkologického hodnotenia mali pacienti s intervalom bez platiny (*platinum-free interval*, PFI) < 6 mesiacov (35 % v skupine s trabetketínom+PLD a 37 % v skupine s PLD) podobné PFS v oboch skupinách so strednou hodnotou PFS 3,7 mesiacov v oboch skupinách (HR=0,89; IS: 0,67 – 1,20). U pacientov s PFI ≥ 6 mesiacov (65 % v skupine s trabektedínom+PLD a 63 % v skupine s PLD) bola stredná hodnota PFS 9,7 mesiacov v skupine trabektedín+PLD v porovnaní so 7,2 mesiacmi skupine s PLD monoterapiou (HR=0,66; IS: 0,52 – 0,85).

Podľa koncovej analýzy bol účinok kombinácie trabektedín+PLD oproti samotnému PLD na celkové prežívanie výraznejší u pacientov s PFI ≥ 6 mesiacov (populácia citlivá na platinu: 27,0 vs. 24,1 mesiacov, HR=0,83; IS: 0,67 – 1,04) ako u pacientov s PFI < 6 mesiacov (populácia rezistentná na platinu: 14,2 vs 12,4 mesiacov, HR=0,92; IS: 0,70 – 1,21).

Benefit v OS s trabektedínom plus PLD nebol spôsobený účinkom následných terapií, ktoré boli medzi dvoma liečenými skupinami dobre vyvážené.

V multivariačných analýzach vrátane PFI bol účinok liečby na celkové prežívanie štatisticky významný v prospech kombinácie trabektedín+PLD pred samotným PLD (všetci randomizovaní, p = 0,0285; populácia citlivá na platinu, p = 0,0319).

V celkových meraniach kvality života sa medzi liečenými skupinami nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely.

Kombinácia trabektedín+PLD pri relapse ovariálneho karcinómu bola tiež hodnotená vo fáze 3 štúdie ET743-OVC-3006, v ktorej boli ženy s ovariálnym karcinómom po zlyhaní druhého režimu s obsahom platiny randomizované do skupiny s trabektedínom (1,1 mg/m^2) a PLD (30 mg/m^2) podávaných každé 3 týždne alebo do skupiny PLD (50 mg/m^2) podávaným každé 4 týždne. Účastníčky štúdie museli byť citlivé na platinu (PFI ≥ 6 mesiacov) po prvom režime s obsahom platiny a mať úplnú alebo čiastočnú odpoveď na druhú líniu chemoterapie na báze platiny (bez obmedzení PFI), čo znamená, že tieto pacientky mohli byť buď citlivé na platinu (PFI ≥ 6 mesiacov) alebo rezistentné voči platine (PFI < 6 mesiacov) po druhom režime s obsahom platiny. Post hoc analýza určila, že 42 % účastníčok bolo rezistentných voči platine (PFI < 6 mesiacov) po poslednom režime s obsahom platiny

Primárny koncový ukazovateľ štúdie ET743-OVC-3006 bol OS a sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali PFS a ORR. Štúdia bola navrhnutá tak, aby zahŕňala približne 670 pacientok s cieľom pozorovať 514 úmrtí na účely detekcie HR 0,78 pre OS so silou 80 % na obojstrannej úrovni významnosti 0,05 v rámci dvoch plánovaných analýz OS: priebežná (60 % alebo 308/514 úmrtí) a záverečná analýza (514 úmrtí). Na žiadosť nezávislej komisie pre monitorovanie údajov (*independent data monitoring committee*, IDMC) boli vykonané dve skoré neplánované analýzy zbytočnosti. Po druhej analýze zbytočnosti vykonanej pri 45 % plánovaných udalostí (232/514 úmrtí) odporučila komisia IDMC ukončiť klinickú štúdiu z dôvodu (1) zbytočnosti primárnej analýzy OS a (2) nadmerného rizika na základe nerovnováhy nežiaducich udalostí, ktoré neboli v prospech trabektedínu+PLD. Pri predčasnom ukončení štúdie bola u 9 % (52/572 liečených) účastníčok ukončená liečba, u 45 % (260/576 randomizovaných) účastníčok bolo ukončené sledovanie a 54 % (310/576 randomizovaných) účastníčok bolo cenzurovaných z hodnotenia OS, čo zabránilo spoľahlivým odhadom koncových ukazovateľov PFS a OS.

Nie sú k dispozícii údaje porovnávajúce trabektedín+PLD s režimom založeným na platine u pacientok citlivých na platinu.

Pediatrická populácia

Do fázy I-II štúdie SAR-2005 bolo zaradených celkom 50 pediatrických pacientov s rabdomyosarkómom, Ewingovým sarkómom alebo sarkómom mäkkého tkaniva nerabdomyosarkómového typu. Osem pacientov bolo liečených dávkou 1,3 mg/m^2 a 42 dávkou

1,5 mg/m^2. Trabektedín sa podával ako 24-hodinová intravenózna infúzia každých 21 dní.
U štyridsiatich pacientov sa odozva dala v plnej miere vyhodnotiť. Pozorovala sa jedna centrálne potvrdená čiastočná odozva (*partial response*, PR): celkový podiel s odozvou: 2,5 % IS 95 % (0,1 % – 13,2 %). PR bola u pacienta s alveolárnym rabdomyosarkómom. Odozva trvala 6,5 mesiaca. Pre Ewingov sarkóm a NRSTS sa nezistila žiadna odozva [RR: 0 % IS 95 % (0 % – 30,9 %)]. Traja pacienti dosiahli ustálené ochorenie (jeden s rabdomyosarkómom po 15 cykloch, jeden so sarkómom vretenovitých buniek po 2 cykloch a jeden s Ewingovým sarkómom po 4 cykloch).

Nežiaduce reakcie zahrňovali reverzibilné zvýšenie pečeňových enzýmov a hematologické javy; boli hlásené aj horúčka, infekcia, dehydratácia a trombóza/embólia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Systémová expozícia po intravenóznom podaní vo forme infúzie so stálou rýchlosťou je úmerná dávke pri dávkach do 1,8 mg/m^2 vrátane. Farmakokinetický profil trabektedínu je konzistentný s viackompartmentovým dispozičným modelom.

Po intravenóznom podaní trabektedín vykazuje vysoký zdanlivý distribučný objem, ktorý je v súlade s rozsiahlou väzbou na bielkoviny tkaniva a plazmy (94 až 98 % trabektedínu v plazme sa viaže na bielkoviny). Distribučný objem v rovnovážnom stave trabektedínu u ľudí presahuje 5000 l.

Biotransformácia

Cytochróm P450 3A4 je hlavný izoenzým cytochrómu P450 zodpovedný za oxidačný metabolizmus trabektedínu v klinicky relevantných koncentráciách. K metabolizmu môžu prispievať i ďalšie enzýmy P450. Trabektedín neindukuje ani neinhibuje hlavné enzýmy cytochrómu P450.

Eliminácia

Renálna eliminácia nezmeneného trabektedínu je u ľudí nízka (menej ako 1 %). Terminálny polčas je dlhý (populačná hodnota terminálnej eliminačnej fázy: 180 hod.). Po dávke rádioaktívne značeného trabektedínu podaného pacientom s rakovinou je priemerný (SD) záchyt celkovej rádioaktivity v stolici 58 % (17 %) a priemerný (SD) záchyt v moči je 5,8 % (1,73 %). Na základe populačného odhadu plazmatického klírensu trabektedínu (30,9 l/hod.) a pomeru krv/plazma (0,89) je klírens trabektedínu v celkovej krvi približne 35 l/hod. Táto hodnota predstavuje približne polovicu rýchlosti prietoku krvi ľudskou pečeňou. Pomer extrakcie trabektedínu teda možno považovať za mierny. Odhadovaná variabilita populácie plazmatického klírensu trabektedínu medzi pacientmi bola 49 % a variabilita medzi pacientmi bola 28 %.

Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že keď sa liek podáva v kombinácii s PLD, plazmatický klírens trabektedínu poklesol o 31 %; farmakokinetika PLD v plazme nebola súbežným podaním trabektedínu ovplyvnená.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetická analýza populácie naznačila, že plazmatický klírens trabektedínu nie je ovplyvnený vekom (rozsah 19 – 83 rokov), pohlavím, celkovou telesnou hmotnosťou (v rozpätí 36 až 148 kg) alebo plochou povrchu tela (v rozpätí 0,9 až 2,8 m^2). Populačná analýza farmakokinetiky preukázala, že plazmatické koncentrácie trabektedínu pozorované v japonskej populácii na úrovni dávky 1,2 mg/m^2 boli ekvivalentné hodnotám dosiahnutým u nejaponskej západnej populácie na úrovni 1,5 mg/m^2.

Porucha funkcie obličiek

Neexistuje žiadny relevantný vplyv renálnej funkcie meranej klírensom kreatinínu na farmakokinetiku trabektedínu v rozsahu hodnôt (≥ 30,3 ml/min.) prítomných u pacientov zahrnutých do klinických štúdií. Žiadne údaje nie sú k dispozícii u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30,3 ml/min. Nízky záchyt (< 9 % u všetkých študovaných pacientov) celkovej rádioaktivity v moči po jednej dávke ^{14}C značeného trabektedínu naznačuje, že poškodenie obličiek má nepatrný vplyv na elimináciu trabektedínu alebo jeho metabolitov.

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku trabektedínu sa hodnotil u 15 pacientov s rakovinou pri dávkach v rozsahu od 0,58 do 1,3 mg/m^2 podávaných ako 3-hodinová infúzia. Expozícia trabektedínu normalizovaná na geometrický priemer dávky (AUC) sa zvýšila o 97 % (90 % IS: 20 %, 222 %) u 6 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (sérové hladiny bilirubínu sa zvýšili z 1,5 na 3 x ULN a hladina aminotransferáz (AST alebo ALT) sa zvýšila < 8 x ULN) po podaní jednej dávky trabektedínu 0,58 mg/m^2 (n = 3) alebo 0,9 mg/m^2 (n = 3) v porovnaní s 9 pacientmi s normálnou funkciou pečene po podaní jednej dávky trabektedínu 1,3 mg/m^2 (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje naznačujú, že trabektedín má obmedzujúci účinok na kardiovaskulárny, respiračný a centrálny nervový systém pri expozíciách pod terapeutickým klinickým rozsahom, pokiaľ ide o AUC.

Účinky trabektedínu na kardiovaskulárnu a respiračnú funkciu boli skúmané *in vivo* (u anestetizovaných makakov dlhochvostých). Na dosiahnutie maximálnych plazmatických hladín (hodnoty C_{max}) v rozsahu hodnôt pozorovaných na klinike bol zvolený 1-hodinový režim infúzie. Dosiahnuté plazmatické hladiny trabektedínu boli 10,6 ± 5,4 (C_{max}), vyššie ako tie, ktoré boli dosiahnuté u pacientov po infúzii 1500 µg/m^2 počas 24 hodín (C_{max} 1,8 ± 1,1 ng/ml) a podobné tým, ktoré boli dosiahnuté po podaní rovnakej dávky 3-hodinovou infúziou (C_{max} 10,8 ± 3,7 ng/ml).

Myelosupresia a hepatoxicita boli identifikované ako primárna toxicita trabektedínu. Pozorované zistenia zahŕňali hematopoetickú toxicitu (závažnú leukopéniu, anémiu a lymfoidnú depléciu a depléciu kostnej drene) ako aj zvýšenie hodnôt testov funkcie pečene, hepatocelulárnu degeneráciu, nekrózu intestinálneho epitelu a závažné lokálne reakcie v mieste vpichu. Renálne toxikologické nálezy boli zistené vo viaccyklových štúdiách toxicity vykonaných na opiciach. Tieto nálezy boli sekundárne v porovnaní so závažnou lokálnou reakciou v mieste podania, a preto ich nemožno s istotou pripísať trabektedínu, avšak tieto renálne nálezov musia byť interpretované opatrne a toxicitu súvisiacu s liečbu nemožno vylúčiť.

Trabektedín je genotoxický *in vitro,* aj *in vivo*. Dlhodobé štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

Štúdie fertility sa s trabektedínom neuskutočnili, ale v štúdiách toxicity pri opakovaných dávkach sa v gonádach pozorovali obmedzené histopatologické zmeny. Vzhľadom na povahu zlúčeniny (cytotoxická a mutagénna) je pravdepodobné, že ovplyvňuje reprodukčnú schopnosť.

V štúdii s gravidnými potkanmi, ktoré dostali jednu i.v. dávku 0,061 mg/kg ^{14}C-trabektedínu, sa pozoroval prienik trabektedínu placentou a expozícia plodu trabektedínom. Maximálna koncentrácia rádioaktivity vo fetálnom tkanive bola podobná koncentrácii v plazme alebo krvi matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-arginínium-chlorid
kyselina fosforečná (na úpravu pH)

hydroxid draselný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať ani riediť inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

3 roky

Po rekonštitúcii

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas 30 hodín pri teplote do 25 ºC.

Z mikrobiologického hľadiska má byť pripravený roztok nariedený a použitý okamžite. Ak nie je nariedený a použitý okamžite, za dobu a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred použitím zodpovedá používateľ a normálne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 ºC – 8 ºC, pokiaľ príprava neprebehne za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Po nariedení

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas 30 hodín pri teplote do 25 ºC.

Z mikrobiologického hľadiska má byť nariedený roztok použitý okamžite. Ak nie je použitý okamžite, za dobu a podmienky uchovávania nariedeného roztoku pred použitím zodpovedá používateľ a normálne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 ºC – 8 ºC, pokiaľ riedenie neprebehne za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2ºC – 8ºC).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Trabectedin Teva 0,25 mg

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I so zátkou z brómbutylovej gumy zapečatenej hliníkovým vyklápacím viečkom s farebným polypropylénovým diskom obsahujúca 0,25 mg trabektedínu.

Injekčné liekovky môžu, ale nemusia byť zabalené v ochrannom obale (číry, bezfarebný ochranný film pokrývajúci liekovku pre dodatočné zabezpečenie).

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Trabectedin Teva 1 mg

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I so zátkou z brómbutylovej gumy zapečatenej hliníkovým vyklápacím viečkom s farebným polypropylénovým diskom obsahujúca 1 mg trabektedínu.

Injekčné liekovky môžu, ale nemusia byť zabalené v ochrannom obale (číry, bezfarebný ochranný film pokrývajúci liekovku pre dodatočné zabezpečenie).

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava pre intravenóznu infúziu

Trabectedin Teva sa musí pred intravenóznou infúziou pripraviť a ďalej nariediť. Pri príprave infúzneho roztoku sa musia použiť vhodné aseptické techniky (pozri Pokyny na prípravu a riedenie).

Keď sa používa v kombinácii s PLD, intravenózny katéter sa musí dobre prepláchnuť 50 mg/ml (5 %) infúznym roztokom glukózy po podaní PLD a pred podaním Trabectedinu Teva. Použitie iných roztokov na prepláchnutie katétra ako je 50 mg/ml (5 %) infúzny roztok glukózy môže spôsobiť zrážanie PLD (pozri inštrukcie na zaobchádzanie s liekom v Súhrne charakteristických informácií lieku PLD).

Pokyny na prípravu

Trabectedin Teva 0.25 mg

Každá injekčná liekovka obsahujúca 0,25 mg trabektedínu sa rozpustí v 5 ml vody na injekcie. Získaný roztok má koncentráciu 0,05 mg/ml a je iba na jednorazove použitie.

Na streknutie 5 ml sterilnej vody na injekcie do injekčnej liekovky sa používa injekčná striekačka. Injekčná liekovka sa musí pretrepávať do úplného rozpustenia. Pripravený roztok je číry, bezfarebný, bez viditeľných častíc.

Tento pripravený roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedínu. Vyžaduje si ďalšie riedenie a je iba na jednorazové použitie.

Trabectedin Teva 1 mg

Každá injekčná liekovka obsahujúca 1 mg trabektedínu sa rozpustí v 20 ml vody na injekcie. Získaný roztok má koncentráciu 0,05 mg/ml a je iba na jednorazove použitie.

Na streknutie 20 ml sterilnej vody na injekcie do injekčnej liekovky sa používa injekčná striekačka. Injekčná liekovka sa musí pretrepávať do úplného rozpustenia. Pripravený roztok je číry, bezfarebný, bez viditeľných častíc.

Tento pripravený roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedínu. Vyžaduje si ďalšie riedenie a je iba na jednorazové použitie.

Pokyny na riedenie

Pripravený roztok sa má riediť infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %). Požadovaný objem sa má vypočítať nasledovne:

$$\text{objem (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{) x individuálna dávka (mg/m}^2\text{)}}{\text{0,05 mg/ml}}$$

BSA = Body Surface Area (plocha povrchu tela)

Ak sa má podávanie vykonávať prostredníctvom centrálneho venózneho katétra, príslušné množstvo pripraveného roztoku sa má natiahnuť z injekčnej liekovky a pridať do infúzneho vrecka obsahujúceho

≥ 50 ml roztoku (infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)), koncentrácia trabektedínu v infúznom roztoku je ≤ 0,030 mg/ml.

Ak nie je centrálny venózny prístup možný a ak sa musí použiť periférny venózny katéter, pripravený roztok sa má pridať do infúzneho vrecka obsahujúceho ≥ 1 000 ml roztoku (infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)).

Parenterálny roztok je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice. Keď je infúzia pripravená, musí sa okamžite podať.

Pokyny na manipuláciu a likvidáciu

Trabectedin Teva je cytotoxický protirakovinový liek, a rovnako ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách je pri manipulácii s ním potrebná opatrnosť. Musia sa dodržovať postupy pre správnu manipuláciu a likvidáciu cytotoxických liekov. Personál má byť vyškolený v správnych technikách prípravy a riedenia lieku a počas prípravy a riedenia má mať na sebe ochranný odev vrátane masky, okuliarov a rukavíc. S týmto liekom nesmú pracovať tehotné ženy.

Pri náhodnom kontakte s pokožkou, očami alebo sliznicami sa musia tieto miesta okamžite ošetriť veľkým množstvom vody.

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Trabectedinom Teva a sklenenými fľašami typu I, polyvinylchloridovými (PVC) a polyetylénovými (PE) vreckami a hadičkami, polyizoprénovými rezervoármi a titánovými implantovateľnými systémami vaskulárneho prístupu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Trabectedin Teva 0,25 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok: 44/0041/22-S
Trabectedin Teva 1 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok: 44/0042/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. februára 2022
Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. septembra 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026