

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
Trabectedin EVER Pharma 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### **Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg**

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 0,25 mg trabektedinu.  
Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,05 mg trabektedinu.

#### **Trabectedin EVER Pharma 1 mg**

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1 mg trabektedinu.  
Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,05 mg trabektedinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.  
Bílý až téměř bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Trabectedin EVER Pharma je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání poté, co léčba antracykliny a ifosfamidem selhala, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná. Údaje o účinnosti jsou založeny převážně na léčbě pacientů s liposarkomem a leiomyosarkomem.

Trabectedin EVER Pharma v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím ovariálním karcinomem citlivým na platinu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Trabectedin EVER Pharma musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapie. Jeho podávání má být omezeno na kvalifikované onkology nebo jiné lékaře specializované na podávání cytotoxických přípravků.

##### Dávkování

Při léčbě sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla, podává se jako intravenózní infuze po dobu 24 hodin s třítydenním intervalem mezi cykly.

Trabectedin EVER Pharma se při léčbě ovariálního karcinomu podává každé tři týdny jako 3hodinová infuze v dávce 1,1 mg/m<sup>2</sup> bezprostředně po PLD v dávce 30 mg/m<sup>2</sup>. Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následné infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny (jako jednohodinové

infuze) (viz také souhrn údajů o přípravku PLD [SmPC], kde jsou specifické pokyny ohledně podávání).

Všem pacientům musí být 30 minut před podáním PLD (v případě kombinované léčby) nebo přípravku Trabectedin EVER Pharma (podávaného v monoterapii) podány kortikosteroidy, např. 20 mg dexamethasonu intravenózně, nejen jako antiemetická profylaxe, ale zdá se, že jeho podání má i hepatoprotektivní účinky. Další antiemetika lze podávat podle potřeby.

Pro povolení léčby přípravkem Trabectedin EVER Pharma se vyžadují následující kritéria:

- Absolutní počet neutrofilů (ANC)  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Počet trombocytů  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubin  $\leq$  horní mez normálu (ULN)
- Alkalická fosfatáza  $\leq 2,5 \times$  ULN (jestliže by zvýšení mohlo mít kostní původ, zvažte jaterní izoenzymy 5-nukleotidázu nebo gamaglutamyltransferázu, GGT)
- Albumin  $\geq 25 \text{ g/l}$
- Alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST)  $\leq 2,5 \times$  ULN
- Clearance kreatininu  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (monoterapie), sérový kreatinin  $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$ )  
nebo clearance kreatininu  $\geq 60 \text{ ml/min}$  (kombinovaná terapie)
- Kreatinfosfokináza (CPK)  $\leq 2,5 \times$  ULN
- Hemoglobin  $\geq 9 \text{ g/dl}$

Stejná, shora uvedená, kritéria musí být splněna před opakovanou léčbou. Jinak se musí léčba odložit až o 3 týdny, dokud kritéria nebudou splněna.

Během prvních dvou cyklů léčby mají být každý týden prováděna monitorování hematologických parametrů bilirubinu, alkalické fosfatázy, aminotransferáz a CPK, a stejná monitorování mají být provedena alespoň jednou mezi léčbami v následujících cyklech.

Stejná dávka se má podávat ve všech cyklech, pokud nebudou pozorovány žádné toxicity stupně 3-4 a pacienti splní kritéria pro opakovanou léčbu.

#### *Úpravy dávky během léčby*

Před opakovanou léčbou musí pacient splnit výchozí kritéria uvedená výše. Jestliže dojde k jakémukoli z následujících příhod kdykoliv mezi cykly, dávka se musí v následujících cyklech snížit o jednu úroveň podle tabulky 1 níže:

- Neutropenie  $< 500/\text{mm}^3$  trvající po více než 5 dnů nebo spojená s horečkou či infekcí
- Trombocytopenie  $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Zvýšený bilirubin  $> \text{ULN}$  a/nebo alkalická fosfatáza  $> 2,5 \times \text{ULN}$
- Zvýšení aminotransferáz (AST nebo ALT)  $> 2,5 \times \text{ULN}$  (monoterapie) nebo  $> 5 \times \text{ULN}$  (kombinovaná terapie), které se neupraví do 21 dnů
- Jakékoli nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 (například nauzea, zvracení, únava)

Jakmile byla dávka kvůli toxicitě snížena, eskalace dávky se v následných cyklech nedoporučuje. Jestliže se kterákoliv z těchto toxicit objeví znovu v následných cyklech u pacientů vykazujících klinický prospěch, dávku lze dále snížit (viz níže). Z důvodu hematologické toxicity lze podávat faktory stimulující kolonie podle místní standardní praxe.

**Tabulka 1: Tabulka pro úpravu dávky trabektedinu (jako monoterapie při léčbě sarkomu měkkých tkání (STS) nebo v kombinaci s PLD při léčbě ovariálního karcinomu)**

	Sarkom měkkých tkání	Ovariální karcinom	
	trabektedin	trabektedin	PLD
Úvodní dávka	1,5 mg/m <sup>2</sup>	1,1 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>
První snížení	1,2 mg/m <sup>2</sup>	0,9 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>
Druhé snížení	1 mg/m <sup>2</sup>	0,75 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>

Podrobnější údaje o úpravách dávek PLD najdete v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) PLD.

V případech, že je nezbytné další snížení dávky, je nutné zvážit přerušování léčby.

#### *Délka léčby*

V klinických hodnoceních neexistovala žádná předem daná omezení pro počet podaných cyklů. Léčba pokračovala, pokud byla pozorována klinická prospěšnost. Trabektedin byl podáván 6 nebo více cyklů u 29,5 % pacientů jako monoterapie a u 52 % pacientů v rámci kombinované léčby v příslušných dávkách. Režim monoterapie byl podáván až 38 cyklů a režim kombinované léčby až 21 cyklů. U pacientů léčených více cykly nebyly pozorovány žádné kumulativní toxicity.

#### *Pediatrická populace*

Trabektedin EVER Pharma nepodávejte dětem do 18 let se sarkomy pediatrického typu z důvodu možné nedostatečné účinnosti (výsledky studie těchto sarkomů viz bod 5.1).

#### *Starší pacienti*

U starších osob nebyly provedeny žádné specifické studie. Celkem 20 % z 1164 pacientů v analýze integrované bezpečnosti klinických hodnocení s monoterapií bylo starších 65 let. Z 333 pacientek s ovariálním karcinomem, kterým byl podáván trabektedin v kombinaci s PLD, bylo 24 % ve věku 65 let nebo starších a 6 % bylo starších 75 let. V bezpečnostním profilu této populace pacientů nebyly pozorovány žádné relevantní rozdíly. Zdá se, že plazmatická clearance trabektedinu a jeho distribuční objem nejsou ovlivněny věkem. Proto se úpravy dávky založené výlučně na věkových kritériích rutinně nedoporučují.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater může být nezbytné postupovat se zvláštní opatrností a dávku upravovat, protože je zvýšená systémová expozice trabektedinu a může vzrůst i riziko hepatotoxicity. Pacienti s počátečním zvýšeným bilirubinem v séru nesmí být přípravkem Trabektedin EVER Pharma léčeni. Během léčby přípravkem Trabektedin EVER Pharma je nutno monitorovat testy jaterních funkcí, protože může být nutná úprava dávky (viz tabulka 1 a bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Studie u pacientů s renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min pro monoterapii a < 60 ml/min pro kombinovaný režim) nebyly prováděny, a proto se u této populace pacientů Trabektedin EVER Pharma nesmí používat (viz bod 4.4). S ohledem na farmakokinetickou charakteristiku trabektedinu (viz bod 5.2) nejsou u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin žádné důvody k úpravě dávky.

#### Způsob podání

Důrazně se doporučuje intravenózní podávání centrálním žilním katétrem (viz body 4.4 a 6.6).

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na trabectedin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Souběžná závažná nebo nekontrolovaná infekce
- Kojení (viz bod 4.6)
- Kombinace s vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.4)

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Porucha funkce jater

Pro zahájení léčby přípravkem Trabectedin EVER Pharma musí pacienti splňovat specifická kritéria pro parametry jaterních funkcí. Protože se systémová expozice trabectedinu v důsledku poruchy funkce jater zvyšuje v průměru na dvojnásobek (viz bod 5.2), čímž se může zvýšit riziko hepatotoxicity, pacienti s klinicky významnými onemocněními jater, například aktivní chronickou hepatitidou, musí být pečlivě sledováni a dávka se musí v případě potřeby upravit. Pacienti se zvýšenou sérovou hladinou bilirubinu nesmí být trabectedinem léčeni (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce ledvin

Před léčbou a během ní se musí sledovat clearance kreatininu. Monoterapie přípravkem Trabectedin EVER Pharma se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu  $< 30$  ml/min a přípravek Trabectedin EVER Pharma v rámci kombinované léčby se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu  $< 60$  ml/min (viz bod 4.2).

#### Neutropenie a trombocytopenie

Velmi často byla hlášena v souvislosti s léčbou přípravkem Trabectedin EVER Pharma neutropenie a trombocytopenie 3. nebo 4. stupně. Před léčbou, poté týdně během prvních dvou cyklů a pak jednou mezi cykly (viz bod 4.2) musí být stanoven úplný krevní obraz včetně diferenciálního obrazu a počtu trombocytů. Pacienti, u nichž se objeví horečka, musí neprodleně vyhledat lékařskou pomoc. V tomto případě je zapotřebí okamžitě zahájit podpůrnou terapii.

Trabectedin EVER Pharma nemá být podáván pacientům s výchozím počtem neutrofilů nižším než  $1500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počtem trombocytů nižším než  $100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Jestliže těžká neutropenie ( $ANC \leq 500$  buněk/mm<sup>3</sup>) přetrvává po déle než 5 dnů, případně je spojena s výskytem horečky či infekce, doporučuje se snížit dávku (viz bod 4.2).

#### Nauzea a zvracení

Všem pacientům musí být podávána antiemetická profylaxe s kortikosteroidy, např. dexamethasonem (viz bod 4.2).

#### Rhabdomyolýza a těžká zvýšení CPK ( $> 5$ x ULN)

Trabectedin se nesmí podávat pacientům s CPK  $> 2,5$  x ULN (viz bod 4.2). Rhabdomyolýza byla hlášena méně často, obvykle ve spojení s myelotoxicitou, těžkými abnormalitami testu jaterních funkcí a/nebo selháním ledvin nebo multiorgánovým selháním. Proto se CPK má pečlivě sledovat pokaždé, kdy je možné, že se u pacienta objevila jakákoliv z těchto toxicit nebo svalová slabost případně bolest svalů. Jestliže se objeví rhabdomyolýza, je nutno dle potřeby okamžitě zahájit příslušná podpůrná opatření jako parenterální hydrataci, alkalizaci moče a dialýzu. Léčbu přípravkem Trabectedin EVER Pharma je zapotřebí přerušit, dokud se pacient plně nezotaví.

Jestliže se podávají souběžně s trabectedinem léčivé přípravky spojené s rhabdomyolýzou (např. statiny), je nutné postupovat opatrně, protože se tím může riziko rhabdomyolýzy zvýšit.

### Abnormality testů jaterních funkcí

U většiny pacientů bylo hlášeno reverzibilní akutní zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT). Trabectedin EVER Pharma se nesmí používat u pacientů se zvýšenou hladinou bilirubinu. U pacientů se zvýšením AST, ALT a alkalické fosfatázy mezi cykly může být nezbytné dávku upravit (viz bod. 4.2).

### Reakce v místě vpichu

Důrazně se doporučuje používat centrální žilní přístup (viz bod 4.2). Když se trabectedin podává periferním žilním katétre, může u pacientů dojít k rozvoji potenciálně těžké reakce v místě vpichu.

Extravazace trabectedinu může způsobit nekrózu tkáně vyžadující její odstranění. Proti extravazaci trabectedinu neexistuje žádné specifické antidotum. Extravazace se má léčit podle místní standardní praxe.

### Alergické reakce

Při peregistračním sledování byly při podávání trabectedinu samostatně nebo v kombinaci s PLD (viz body 4.3 a 4.8) hlášeny hypersenzitivní reakce, velmi vzácně s fatálními následky.

### Porucha srdeční funkce

Je vhodné pacienty sledovat, zda se neobjeví nežádoucí příhody související se srdeční funkcí nebo porucha funkce myokardu.

Před zahájením podávání trabectedinu a poté v intervalech 2 až 3 měsíců až do ukončení léčby trabectedinem se má provádět důkladné vyšetření srdce včetně stanovení ejekční frakce levé komory (LVEF) na echokardiogramu nebo pomocí radionuklidové ventrikulografie (MUGA).

Pacienti s LVEF pod spodním limitem normálu (LVEF < LLN), s dříve podávanou kumulativní dávkou antracyklinu > 300 mg/m<sup>2</sup>, ve věku > 65 let nebo s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (zejména užívají-li léky na srdce) mohou mít zvýšené riziko poruchy srdeční funkce při léčbě trabectedinem v monoterapii nebo v kombinaci s doxorubicinem.

U pacientů s nežádoucími srdečními účinky stupně 3 nebo 4 indikujícími kardiomyopatii nebo u pacientů, kterým LVEF klesne pod LLN (měřené buď jako absolutní pokles LVEF o  $\geq 15\%$ , nebo < LLN s absolutním poklesem o  $\geq 5\%$ ), se má podávání trabectedinu ukončit.

### Syndrom kapilárního úniku

Při podávání trabectedinu byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku (capillary leak syndrome, CLS), včetně případů s fatálními následky. Pokud se objeví symptomy možného CLS, například nevysvětlitelné otoky doprovázené hypotenzí nebo bez ní, ošetřující lékař má zkontrolovat hladinu sérového albuminu. Rychlý pokles této hladiny může signalizovat CLS. Je-li po vyloučení jiných příčin potvrzen CLS, ošetřující lékař musí trabectedin vysadit a iniciovat CLS léčbu podle pokynů zdravotnického zařízení (viz body 4.2 a 4.8).

### Další

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání trabectedinu se silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (viz bod 4.5). Pokud to nebude možné, je nutné pečlivé sledování toxicity a má se zvážit snížení dávky trabectedinu.

Jestliže se podávají souběžně s trabectedinem léčivé přípravky spojené s hepatotoxicitou, je nutné postupovat opatrně, protože se tím může riziko hepatotoxicity zvýšit.

Současné používání trabektedinu s fenytoinem může snížit absorpci fenytoinu s následnou exacerbací konvulzí. Kombinace trabektedinu s fenytoinem nebo živými oslabenými vakcínami se nedoporučuje a je specificky kontraindikována u vakcíny proti žluté zimnici (viz bod 4.3).

Je nutné se vyhnout souběžnému užívání trabektinu s alkoholem (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce poté používat účinnou antikoncepci a neprodleně oznámit ošetřujícímu lékaři, pokud dojde k otěhotnění (viz bod 5.3).

Muži ve fertilním věku musí během léčby a ještě 5 měsíců poté používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Podrobnější informace týkající se upozornění pro použití a preventivních opatření najdete v souhrnu údajů o přípravku PLD.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě je „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Působení jiných látek na trabektedin

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Trabektedin je metabolizován převážně cytochromem CYP3A4, jeho koncentrace v plazmě se proto patrně zvýší u pacientů, kterým jsou podávány léčivé přípravky, jež jsou silnými inhibitory aktivity tohoto izoenzymu. Podávání trabektedinu spolu se silnými induktory CYP3A4 může naopak zvýšit metabolickou clearance trabektedinu. Tyto tendence byly potvrzeny ve dvou studiích lékových interakcí *in vivo* (fáze 1), kdy se expozice trabektedinu zvýšila při společném podávání s ketokonazolem a snížila při společném podávání s rifampicinem.

Jakmile byl s trabektedinem podáván ketokonazol, plazmatická expozice trabektedinu stoupla ( $C_{max}$  přibližně o 21 %, AUC o 66 %), nebyla však zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika. Podávání trabektedinu v kombinaci s inhibitory CYP3A4 (např. perorální forma ketokonazolu, flukonazol, ritonavir, klarithromycin a aprepitant) se tedy nedoporučuje, a v případě potřeby užívání uvedené kombinace léků je nutno zajistit pečlivé sledování případných známek toxicity. Pokud se toxicita objeví, upravte přiměřeně dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Jakmile byl s trabektedinem podáván rifampicin, došlo ke snížení plazmatické expozice trabektedinu ( $C_{max}$  přibližně o 22 %, AUC o 31 %). Podávání trabektedinu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) se proto nedoporučuje (viz bod 4.4).

Během léčby trabektedinem nesmí dojít k požívání alkoholu z důvodu hepatotoxicity tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4).

Předklinické údaje prokázaly, že trabektedin je substrátem pro P-gp. Souběžné podávání inhibitorů P-gp, např. cyklosporinu a verapamilu, může změnit distribuci a/nebo eliminaci trabektedinu. Významnost této interakce, např. toxicita pro centrální nervový systém (CNS), nebyla stanovena. V takových situacích je zapotřebí postupovat opatrně.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Není k dispozici dostatek klinických údajů o podávání v těhotenství. Na základě známého mechanismu působení trabektedinu lze však usuzovat, že trabektedin může způsobovat závažné vrozené vady, je-li během těhotenství podáván.

Při podání trabektedinu březím potkanům procházel přípravek placentou. Trabektedin se v těhotenství nemá podávat. Pokud v době léčby dojde k otěhotnění, pacientka musí být informována o potenciálním riziku pro plod (viz bod 5.3) a pečlivě sledována. Jestliže se trabektedin použije na konci těhotenství, je zapotřebí pečlivě sledovat potenciální nežádoucí účinky u novorozenců.

#### *Ženy ve fertilním věku*

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce poté používat účinnou antikoncepci a neprodleně oznámit ošetřujícímu lékaři, pokud dojde k otěhotnění (viz bod 5.3).

Dojde-li k během léčby k otěhotnění, je nutné zvážit možnost genetického poradenství.

#### Kojení

Není známo, zda se trabektedin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování trabektedinu do mateřského mléka nebylo u zvířat studováno. Kojení je během léčby a 3 měsíce poté kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Muži ve fertilním věku musí během léčby a ještě 5 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Trabektedin může mít genotoxické účinky. Před léčbou je zapotřebí se poradit o možnosti odběru a uchování vajíček nebo spermatu, protože léčba přípravkem Trabectedin EVER Pharma může vést k ireverzibilní neplodnosti.

Genetické poradenství se rovněž doporučuje u pacientů, kteří chtějí mít po léčbě děti.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. U pacientů užívajících trabektedin však byla hlášena únava a/nebo astenie. Pacienti, u nichž se projeví kterýkoli z těchto nežádoucích účinků během léčby, nesmí řídit ani obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Lze očekávat, že u většiny pacientů léčených trabektedinem se objeví nežádoucí účinky nějakého stupně (91 % při monoterapii a 99,4 % při kombinované terapii) a méně než třetina bude trpět závažnými nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně (10 % při monoterapii a 25 % při kombinované terapii). Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly neutropenie, nauzea, zvracení, zvýšení AST/ALT, anémie, únava, trombocytopenie, anorexie a průjem.

Fatální nežádoucí účinky se vyskytly u 1,9 % pacientů v režimu monoterapie a 0,6 % pacientů v režimu kombinované léčby. Často byly výsledkem kombinace příhod, jako pancytopenie, febrilní neutropenie, z nichž některé případy doprovázela sepse, poškození jater, selhání ledvin nebo multiorgánové selhání a rhabdomyolýza.

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující bezpečnostní profil trabektedinu je založen na nežádoucích účincích hlášených v klinických studiích, peregistračních studiích bezpečnosti a pocházejících ze spontánních hlášení.

Tabulka dále uvádí nežádoucí účinky hlášené u pacientů se sarkomem měkkých tkání a ovariálním karcinomem léčených v každé indikaci režimem doporučeným pro trabektedin. Ke stanovení frekvencí výskytu byly použity jak nežádoucí účinky, tak laboratorní hodnoty.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou klasifikovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Neutropenická infekce	Sepse	Septický šok	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Trombocytopenie Anémie Leukopenie	Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Dehydratace Hypokalemie		
Psychiatrické poruchy		Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě Dysgeusie Periferní sensorická neuropatie Synkopa*		
Srdeční poruchy		Palpitace* Dysfunkce levé komory*		
Cévní poruchy		Hypotenze Návaly horka/zrudnutí	Syndrom kapilárního úniku	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Kašel	Plicní embolie*	Edém plic	
Gastrointestinální poruchy	Bolest v krajině břišní Nauzea Zvracení Zácpa Průjem Stomatidida	Dyspepsie		
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy Zvýšený sérový bilirubin	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy		Selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie*	Vyrážka Alopecie Hyperpigmentace kůže*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi	Artralgie Myalgie	Rhabdomyolýza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava Pyrexie Edém	Reakce v místě injekce	Extravazace Nekróza měkké tkáně	



	Slizniční záněť*			
Vyšetření	Zvýšená hladina kreatininu v krvi Pokles albuminu v krvi	Snížená tělesná hmotnost		

\* Nežádoucí účinky přípravku objevující se pouze u pacientek s ovariálním karcinomem, včetně dat z randomizované studie fáze 3 ET743 OVA 301 s 672 pacientkami, které dostávaly buď trabectedin (1,1 mg/m<sup>2</sup>) a PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) každé 3 týdny nebo PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) každé 4 týdny, a ze studie ET743-OVC-3006, která zahrnovala 576 pacientek, které dostávaly buď PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) a následně trabectedin (1,1 mg/m<sup>2</sup>) každé 3 týdny nebo samostatně PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) každé 4 týdny.

Ve studii ET743 OVA 301 v ramenu trabectedin + PLD byla u pacientek, které nebyly bílé pleti (hlavně Asiatky), vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 (96 % *versus* 87 %) a závažných nežádoucích účinků (44 % *versus* 23 % u všech stupňů), než u bělošek. Rozdíly byly hlavně pozorovány v souvislosti s neutropenií (93 % *versus* 66 %) anémií (37 % *versus* 14 %) a trombocytopenií (41 % *versus* 19 %). Ovšem incidence klinických komplikací souvisejících s hematologickou toxicitou, například těžkými infekcemi nebo krvácením, nebo komplikacemi vedoucími k úmrtí či ukončení léčby, byla podobná u obou dílčích populací.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Nejčastější nežádoucí účinky*

##### Poruchy krve a lymfatického systému

###### Neutropenie:

Neutropenie je nejčastější hematologická toxicita. Měla předpověditelný průběh s rychlým nástupem a byla reverzibilní, přičemž byla vzácně spojena s horečkou nebo infekcí. Počet neutrofilů dosahoval minimálních hodnot za 15 dní (medián) a poté se upravil do jednoho týdne. Analýza po cyklech prováděná u pacientů léčených monoterapeutickým režimem ukázala výskyt neutropenie 3. stupně přibližně v 19 % cyklů a 4. stupně v přibližně v 8 % cyklů. V této populaci se febrilní neutropenie vyskytla u 2 % pacientů a u < 1 % cyklů.

###### Trombocytopenie:

Příhody krvácení spojené s trombocytopenií se objevily u < 1 % pacientů léčených monoterapeutickým režimem. Analýza po cyklech prováděná u těchto pacientů ukázala výskyt neutropenie 3. stupně přibližně ve 3 % cyklů a 4. stupně v < 1 % cyklů.

###### Anémie:

Anémie se vyskytla u 93 % pacientů léčených monoterapií a u 94 % pacientů léčených režimem s kombinací. Procento pacientů, kteří měli anémii při vstupu do studie, bylo 46 % u monoterapeutického režimu a 35 % u režimu s kombinací přípravků. Analýza po cyklech prováděná u pacientů léčených v monoterapeutickém režimu ukázala výskyt anémie 3. stupně přibližně ve 3 % cyklů a 4. stupně přibližně v 1 % cyklů.

##### Poruchy jater a žlučových cest

###### Zvýšení AST/ALT:

Medián do dosažení vrcholových hodnot byl 5 dnů jak pro AST, tak pro ALT. Většina hodnot poklesla na 1. stupeň nebo se upravila do dne 14 či 15 (viz bod 4.4). Analýza po cyklech prováděná u pacientů léčených monoterapeutickým režimem ukázala zvýšení AST 3. stupně ve 12 % cyklů a ALT ve 20 % cyklů. Zvýšení AST 4. stupně se vyskytlo v 1 % cyklů a zvýšení ALT 4. stupně ve 2 % cyklů. Zvýšená hladina aminotransferáz se ve většině případů zlepšila na 1. stupeň nebo na úroveň před opakovanou léčbou do 15 dnů. V méně než 2 % cyklů došlo k její úpravě za více než 25 dnů. Zvýšení ALT a AST neměla kumulativní charakter, ale v čase vykazovala tendenci k méně závažným zvýšením.

Hyperbilirubinemie:

Bilirubin dosahuje maximální hodnoty přibližně týden po nástupu a jeho hladina se upravuje přibližně za dva týdny po nástupu.

Vyšetření jaterních funkcí, které předpovídaly těžkou toxicitu (tj. splňující Hyův zákon) a klinické projevy těžké poruchy funkce jater byly méně časté, s nižší než 1% incidencí jednotlivých známek a symptomů, jako je žloutenka, hepatomegalie nebo bolest jater. K úmrtí při poruše funkce jater došlo u méně než 1 % pacientů v obou režimech.

*Jiné nežádoucí účinky*

Selhání jater: U pacientů se závažným základním onemocněním léčených trabektedinem byly v klinických studiích i po uvedení na trh hlášeny vzácné případy jaterního selhání (včetně případů s fatálními následky). Jako rizikové faktory, které mohly přispět ke zvýšení toxicity přípravku, byly v těchto případech zjištěny: dávkování v rozporu s doporučenými postupy, možná interakce s cytochromem CYP3A4 způsobená větším počtem kompetičních substrátů nebo inhibitorů CYP3A4, popř. nezajištění dexamethasonové profylaxe.

Syndrom kapilárního úniku: Při podávání trabektedinu byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku, včetně případů s fatálními následky (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

Údaje o účincích předávkování trabektedinem jsou omezené. Hlavní očekávané toxicity jsou gastrointestinální, suprese kostní dřeně a jaterní toxicita. Specifické antidotum trabektedinu není v současnosti k dispozici. V případě předávkování je zapotřebí pacienty pečlivě sledovat a podle potřeby zahájit symptomatickou podpůrnou péči.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiné rostlinné alkaloidy a přírodní léčiva;

ATC kód: L01CX01

Mechanismus účinku

Trabektedin se váže na vnitřní žlábk (minor groove) kyseliny deoxyribonukleové (DNA), čímž ohýbá helix DNA k vnějšímu žlábku (major groove). Tato vazba na DNA spouští kaskádu dějů, které ovlivňují několik transkripčních faktorů, vazební proteiny DNA a reparační dráhy DNA, což vede k narušení buněčného cyklu.

Farmakodynamické účinky

Ukázalo se, že trabektedin má *in vitro* a *in vivo* antiproliferační účinek proti řadě buněčných linií humánních tumorů a experimentálních tumorů, včetně maligních novotvarů, jako jsou sarkom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, zhoubné nádory vaječníků a melanom.

#### Výzkum vlivu na elektrokardiografické vyšetření (EKG)

Ve studii QT/QTc, kontrolované placebem nezpůsobil trabektedin prodloužení intervalu QTc u pacientů s maligními solidními novotvary v pokročilém stadiu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost trabektedinu u sarkomu měkkých tkání je založena na randomizovaném klinickém hodnocení u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím liposarkomem či leiomyosarkomem, jejichž onemocnění progredovalo či relabovalo po léčbě přinejmenším antracykliny a ifosfamidem. V tomto klinickém hodnocení byl trabektedin podáván buď v dávce 1,5 mg/m<sup>2</sup> jako 24hodinová intravenózní infuze každé 3 týdny nebo v dávce 0,58 mg/m<sup>2</sup> jako 3hodinová intravenózní infuze po 3 týdny 4týdenního cyklu. Analýza protokolem stanovené konečné doby do progresu (TTP) ukázala 26,6% snížení relativního rizika progresu pro pacienty léčené ve skupině 24hodinové infuze každé 3 týdny [relativní riziko (HR) = 0,734, interval spolehlivosti (CI): 0,554 - 0,974]. Medián TTP byl 3,7 měsíců (CI: 2,1 - 5,4 m) ve skupině 24hodinové infuze každé 3 týdny a 2,3 měsíců (CI: 2,0 - 3,5 m) ve skupině 3hodinové infuze týdně (p=0,0302). V celkovém přežití (OS) nebyly zjištěny žádné významné rozdíly. Medián OS u režimu 24hodinové infuze každé 3 týdny byl 13,9 měsíců (CI: 12,5 - 18,6) a 60,2 % pacientů bylo naživu po 1. roce (CI: 52,0 - 68,5 %).

Další údaje účinnosti jsou dostupné z 3 klinických hodnocení fáze II s jedním ramenem s podobnými populacemi, které byly léčeny ve stejném režimu. Tyto studie celkem hodnotily 100 pacientů s liposarkomem a leiomyosarkomem a 83 pacientů s jinými druhy sarkomu.

Výsledky rozšířeného programu přístupu k léčbě pro pacienty se sarkomy měkkých tkání (STS) (studie ET743-SAR-3002) ukazují, že u 903 subjektů hodnocených pro OS činil medián doby přežití 11,9 měsíců (95% CI: 11,2; 13,8). Medián přežití podle histologického typu nádoru byl 16,2 měsíců [95% CI: 14,1; 19,5] u subjektů s leiomyosarkomy a liposarkomy a 8,4 měsíců [95% CI: 7,1; 10,7] u subjektů s jinými typy sarkomů. Medián přežití subjektů s liposarkomem činil 18,1 měsíců [95% CI: 15,0; 26,4] a 16,2 měsíců u subjektů s leiomyosarkomem [95% CI: 11,7; 24,3].

Další údaje o účinnosti přípravku přinesla randomizovaná studie fáze III s aktivní kontrolou porovnávající trabektedin s dakarbazinem (studie ET743-SAR-3007) v léčbě neresekovatelného nebo metastazujícího lipo- nebo leiomyosarkomu u pacientů dříve léčených alespoň režimem s antracyklinem a ifosfamidem, případně režimem obsahujícím antracyklin a jedním dalším cytotoxickým chemoterapeutickým režimem. Pacienti v trabektedinovém ramenu museli před každou infuzí trabektedinu dostat intravenózní injekci 20 mg dexamethasonu. Celkem 384 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené trabektedinem [1,5 mg/m<sup>2</sup> jednou za 3 týdny (24 h)] a 193 pacientů do skupiny léčené dakarbazinem (1 g/m<sup>2</sup> jednou za 3 týdny). Medián věku pacientů byl 56 let (rozmezí 17 až 81), 30 % byli muži, 77 % běloši, 12 % Afroameričané a 4 % Asiaté. Medián absolvovaných cyklů činil u pacientů v trabektedinovém ramenu 4 cykly a u pacientů v dakarbazinovém ramenu 2 cykly. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo OS; bylo pozorováno 381 úmrtí (66 % všech randomizovaných pacientů): 258 (67,2 %) úmrtí v trabektedinové skupině a 123 (63,7 %) úmrtí v dakarbazinové skupině (HR 0,927 [95% CI: 0,748, 1,150; p = 0,4920]). Závěrečná analýza nevykázala žádný významný rozdíl; medián přežití v následném sledování po dobu 21,2 měsíců činil 13,7 měsíců (95% CI: 12,2, 16,0) v trabektedinovém ramenu a 13,1 měsíců [95% CI: 9,1, 16,2] v dakarbazinovém ramenu. Hlavní sekundární cílové parametry jsou popsány v následující tabulce:

## Výsledky účinnosti ze studie ET743-SAR-3007

Cílové parametry/populace studie	Trabektedin	Dakarbazin	Relativní riziko / poměr šancí	Hodnota <i>p</i>
<b>Primární cílový parametr</b>	<b>n = 384</b>	<b>n = 193</b>		
<b>Celkové přežití, n (%)</b>	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748;1,150)	0,4920
<b>Sekundární cílové parametry</b>	<b>n = 345</b>	<b>n = 173</b>		
<b>Přežití bez progresu (PFS) (měsíce; 95% CI)</b>	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	< 0,0001
<b>Celkové procento odpovědi na léčbu (ORR) n (%); Poměr šancí (95% CI)</b>	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
<b>Trvání odpovědi (DOR) (měsíce; 95% CI)</b>	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
<b>Míra klinického přínosu (CBR), n (%); Poměr šancí (95% CI)</b>	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45; 3,7)	< 0,0002

Další údaje o účinnosti jsou dostupné z randomizované otevřené a multicentrické studie fáze II [JapicCTI-121850] provedené u japonských pacientů se sarkomem souvisejícím s translokací (TRS). Nejčastěji šlo o myxoidní kulatobuněčný liposarkom (n = 24), synoviální sarkom (n = 18), mezenchymální chondrosarkom (n = 6) a extraskeletální Ewingův sarkom/PNET, alveolární sarkom měkkých tkání, alveolární rhabdomyosarkom a světlobuněčný sarkom (každý typ n = 5). Studie hodnotila účinnost a bezpečnost trabektedinu v porovnání s nejlepší podpůrnou péčí (best standard care, BSC) jako léčbu druhé nebo další linie u pacientů s pokročilým TRS, kde standardní chemoterapie selhala nebo nebyla tolerována. Pacienti dostávali trabektedin v dávce 1,2 mg/m<sup>2</sup> doporučené pro japonské pacienty (1,2 mg/m<sup>2</sup> jednou za 3 týdny, vždy po 24 h). Do studie bylo zařazeno celkem 76 japonských pacientů, z nichž 73 bylo zahrnuto do souboru k závěrečné analýze. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresu (PFS), kde se prokázalo statisticky významné zlepšení při léčbě trabektedinem oproti BSC [HR = 0,07; CI 95% 0,03–0,16; p < 0,0001]; medián PFS při léčbě trabektedinem činil 5,6 měsíce [95% CI: 4,1–7,5], ve skupině s BSC pak 0,9 měsíce [95% CI: 0,7– 1,0]. Sekundárním cílovým parametrem byl výskyt objektivní odpovědi, analyzovaný pomocí kritérií RECIST a Choi. Při použití kritérií RECIST byl výskyt objektivní odpovědi (ORR) u pacientů léčených trabektedinem 3 (8,1 %; 95% CI: 1,7–21,9), u pacientů léčených nejlepší podpůrnou péčí pak 0 (0 %, 95% CI: 0,0–9,7 %), zatímco CBR činila 24 (64,9 %, 95% CI: 47,5–79,9 %) u trabektedinu a 0 (0 %, 95% CI: 0,0–9,7) u BSC. Při použití kritérií Choi byla ORR u pacientů léčených trabektedinem 4 (10,8 %; 95% CI: 3,0–25,4), u pacientů léčených nejlepší podpůrnou péčí pak 0 (0 %, 95% CI: 0,0–9,7 %), zatímco CBR činila 7 (18,9 %, 95% CI: 8,0–35,2 %) u trabektedinu a 0 (0 %, 95% CI: 0,0–9,7) u BSC.

Účinnost kombinace trabektedin/PLD u relabujícího ovariálního karcinomu je založena na výsledcích studie ET743-OVA-301, randomizované studie fáze III s 672 pacientkami, které užívaly buď trabektedin (1,1 mg/m<sup>2</sup>) a PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) každé 3 týdny nebo PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) každé 4 týdny. Primární analýza přežití bez progresu (PFS) byla provedena u 645 pacientek s měřitelným onemocněním a vyhodnocena nezávislým radiologickým posouzením. Léčba v rameni s kombinovanou léčbou vedla k 21% snížení rizika progresu onemocnění v porovnání s PLD samotnou (HR=0,79, interval spolehlivosti (CI): 0,65-0,96, p=0,0190). Sekundární analýzy potvrdily, že PFS dosahovalo lepších výsledků a procento odpovědi na léčbu bylo vyšší v rameni s kombinovanou léčbou. Výsledky hlavních analýz účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

## Analýzy účinnosti z ET743-OVA-301

	<b>Trabectedin +PLD</b>	<b>PLD</b>	<b>Relativní riziko</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Přežití bez progresu (PFS)</b>				
<b>Nezávislý radiologický přezkum měřitelné onemocnění *</b>	<b>n=328</b>	<b>n=317</b>		
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 <sup>a</sup>
Procento PFS za 12 měsíců (95% CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
<b>Nezávislý onkologický přezkum, Všichni randomizovaní</b>	<b>n=336</b>	<b>n=335</b>		
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 <sup>a</sup>
<b>Celkové přežití (OS) (finální analýza - n=522 příhod)</b>				
<b>Všichni randomizovaní</b>	<b>n=337</b>	<b>n=335</b>		
Medián OS (95% CI) (měsíce)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 <sup>a</sup>
<b>Celkové přežití (OS) u populace citlivé na platinu (finální analýza n=316 příhod)</b>				
	<b>n=218</b>	<b>n=212</b>		
Medián OS (95% CI) (měsíce)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 <sup>a</sup>
<b>Celkový výskyt odpovědi (ORR)</b>				
<b>Nezávislý radiologický přezkum, Všichni randomizovaní</b>	<b>n=337</b>	<b>n=335</b>		
ORR (95% CI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 <sup>b</sup>

\* Primární analýza účinnosti

<sup>a</sup> Log-rank (Mantelův-Coxův test)

<sup>b</sup> Fisherův test (F-test)

Na základě nezávislého onkologického přezkumu bylo přežití bez progresu (PFS) u pacientek, u nichž bylo období, ve kterém jim nebyla podávána platina (platinum-free interval, PFI) < 6 měsíců (35 % v rameni s trabectedinem + PLD a 37 % v rameni s PLD) podobné v obou ramenech, kdy obě ramena vykazovala medián PFS 3,7 měsíců (HR=0,89, interval spolehlivosti (CI): 0,67-1,20). U pacientek s PFI ≥ 6 měsíců (65 % v rameni s trabectedinem + PLD a 63 % v rameni s PLD) byl medián PFS 9,7 měsíců v rameni s trabectedinem + PLD v porovnání se 7,2 měsíci v rameni s monoterapií PLD (HR=0,66, interval spolehlivosti (CI): 0,52-0,85).

Ve finální analýze byl účinek kombinace trabectedin+PLD na celkové přežití v porovnání se samotným PLD výraznější u pacientek s PFI ≥ 6 měsíců (populace citlivá na platinu: 27,0 *versus* 24,1 měsíců, HR=0,83, interval spolehlivosti (CI): 0,67-1,04) než u pacientek s PFI < 6 měsíců (populace rezistentní na platinu: 14,2 *versus* 12,4 měsíců, HR=0,92, interval spolehlivosti (CI): 0,70-1,21).

Přínos kombinace trabectedin a PLD pro OS nebyl způsoben vlivem následné léčby, která byla u obou léčebných skupin vyrovnaná.

V multivariačních analýzách, které braly v úvahu též PFI, byl účinek léčby na celkové přežití statisticky významný, přičemž lepších výsledků bylo dosažováno při podávání kombinované léčby trabectedin + PLD (všichni randomizovaní: p=0,0285; populace citlivá na platinu p=0,0319) oproti samotnému PLD.

Při posuzování všeobecných měřítek kvality života nebyly mezi léčebnými rameny zjištěny žádné statisticky významné rozdíly.

Použití kombinace trabektedin+PLD u relabujícího ovariálního karcinomu bylo hodnoceno také ve studii ET743-OVC-3006, studii fáze III, ve které byly ženy s ovariálním karcinomem po selhání sekundárního režimu s platinou randomizovány do ramene s trabektedinem (1,1 mg/m<sup>2</sup>) a PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) každé 3 týdny nebo PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) každé 4 týdny. Účastnice studie musely být po skončení prvního režimu s platinou citlivé na platinu (PFI ≥ 6 měsíců) a po chemoterapii s platinou druhé linie musely dosáhnout kompletní nebo částečné odpovědi (bez omezení PFI). Po druhém režimu s platinou tak mohly tyto pacientky být na platinu buď citlivé (PFI ≥ 6 měsíců), nebo necitlivé (PFI < 6 měsíců). Post hoc analýza určila, že 42 % zařazených subjektů bylo po posledním režimu s platinou necitlivých na platinu (PFI < 6 měsíců).

Primárním cílovým parametrem studie ET743-OVC-3006 byl OS a sekundárními cílovými parametry byly PFS a ORR. Studie byla navržena pro nábor přibližně 670 pacientek, aby bylo možné zachytit 514 úmrtí a hodnotu HR 0,78 pro OS se silou 80 % na oboustranné hladině významnosti 0,05 v rámci dvou plánovaných analýz OS, v mezidobí (60 % nebo 308 z 514 úmrtí) a finální analýzu (514 úmrtí). Na žádost komise IDMC (Independent Data Monitoring Committee) byly provedeny dvě neplánované časné analýzy marnosti (futility analyses). Po druhé analýze marnosti, která byla provedena ve 45 % plánovaných příhod (232 z 514 úmrtí), doporučila komise IDMC studii ukončit z důvodu (1) marnosti primární analýzy OS a (2) zvýšeného rizika kvůli nerovnováze nežádoucích příhod v neprospěch kombinace trabektedin+PLD. Při časném ukončení studie byla u 9 % pacientek (52 z 572 léčených) ukončena léčba, u 45 % pacientek (260 z 576 randomizovaných) bylo ukončeno následné sledování a u 54 % pacientek (310 z 576 randomizovaných) nebylo provedeno vyhodnocení OS (bylo cenzorováno), což znemožnilo spolehlivě odhadnout PFS a OS.

Nejsou k dispozici žádné údaje, které by porovnávaly kombinaci trabektedin+PLD a režim založený na podávání platiny u pacientek citlivých na platinu.

#### *Pediatrická populace*

Do studie SAR-2005 fází I-II bylo zařazeno celkem 50 pediatrických pacientů s rhabdomyosarkomem, Ewingovým sarkomem nebo sarkomem měkkých tkání jiným než rhabdomyosarkomem (NRSTS). Osm pacientů bylo léčeno dávkou 1,3 mg/m<sup>2</sup> a 42 pacientů dávkou 1,5 mg/m<sup>2</sup>. Trabektedin byl podáván ve formě 24hodinové intravenózní infuze jednou za 21 dní. Odpověď na léčbu bylo možné plně hodnotit u čtyřiceti pacientů. Byla zjištěna jedna částečná odpověď (PR), která byla centrálně potvrzena. Celková odpověď na léčbu činila 2,5 % při CI 95 % (0,1 %-13,2 %). K částečné odpovědi došlo u pacienta s alveolárním rhabdomyosarkomem. Délka trvání odpovědi byla 6,5 měsíce. U pacientů s Ewingovým sarkomem a NRSTS nebyla zjištěna žádná odpověď (odpověď 0 % CI95 % (0 %-30,9 %)). U tří pacientů bylo dosaženo stabilizace onemocnění (u jednoho s rhabdomyosarkomem po 15 cyklech, jednoho s vřetenobuněčným sarkomem po 2 cyklech a jednoho s Ewingovým sarkomem po 4 cyklech).

Nežádoucí účinky zahrnovaly reverzibilní zvýšení hladiny jaterních enzymů a hematologické příhody. Dále byla hlášena horečka, infekce, dehydratace a trombóza/embolie.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Distribuce

Systémová expozice po intravenózním podání přípravku formou infuze s konstantní rychlostí je přímo úměrná velikosti podané dávky při dávkách do 1,8 mg/m<sup>2</sup> včetně. Farmakokinetický profil trabektedinu odpovídá multikompartmentovému modelu.

Po intravenózním podání trabektedin vykazuje vysoký zdánlivý distribuční objem, který odpovídá rozsáhlé vazbě na tkáňové a plazmatické proteiny (94 až 98 % trabektedinu v plazmě se váže na proteiny). Distribuční objem trabektedinu v ustáleném stavu u člověka překračuje 5000 l.

### Biotransformace

Cytochrom P450 3A4 je hlavní izoenzym cytochromu P450 odpovědný za oxidační metabolismus trabektedinu při klinicky významných koncentracích. Jiné enzymy P450 mohou k metabolismu přispívat. Trabektedin neindukuje ani neinhibuje hlavní enzymy cytochromu P450.

### Eliminace

Renální eliminace nezměněného trabektedinu u člověka je nízká (méně než 1 %). Terminální poločas je dlouhý (populační hodnota fáze terminální eliminace: 180 hodin). Po dávce radioaktivně značeného trabektedinu podávaného pacientům se zhoubnými nádory je průměrný (SD) podíl radioaktivity ve stolici 58 % (17 %) a průměrný (SD) podíl v moči je 5,8 % (1,73 %). Na základě populačního odhadu plazmatické clearance trabektedinu (30,9 l/h) a poměru krve/plazmy (0,89) je clearance trabektedinu v celé krvi přibližně 35 l/h. Tato hodnota přibližně odpovídá polovině průtoku krve játry u člověka. Proto lze extrakční poměr trabektedinu považovat za středně velký. Variabilita mezi pacienty populačního odhadu pro clearance trabektedinu v plazmě byla 49 % a variabilita v rámci pacienta byla 28 %.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že při podávání v kombinaci s PLD poklesla clearance trabektedinu o 31 %, farmakokinetika PLD v plazmě nebyla ovlivněna souběžným podáváním trabektedinu.

### Zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza naznačovala, že plazmatická clearance trabektedinu není ovlivněna věkem (rozmezí od 19 do 83 let), pohlavím, celkovou tělesnou hmotností (rozsah: 36 až 148 kg) nebo plochou povrchu těla (rozsah: 0,9 až 2,8 m<sup>2</sup>). Populační farmakokinetická analýza ukázala, že plazmatické koncentrace trabektedinu pozorované u japonské populace při dávce 1,2 mg/m<sup>2</sup> odpovídaly hodnotám u nejaponské (západní) populace při dávce 1,5 mg/m<sup>2</sup>.

### *Porucha funkce ledvin*

Bylo zjištěno, že funkce ledvin při hodnotách, které byly naměřeny u pacientů zahrnutých do klinických studií (clearance kreatininu  $\geq$  30,3 ml/min), nemá významný vliv na farmakokinetiku trabektedinu. U pacientů s clearance kreatininu menší než 30,3 ml/min nejsou k dispozici žádné údaje. Nízký podíl (< 9 % u všech studovaných pacientů) radioaktivity v moči po jediné dávce trabektedinu radioaktivně označeného <sup>14</sup>C indikuje, že porucha funkce ledvin má malý vliv na eliminaci trabektedinu nebo jeho metabolitů.

### *Porucha funkce jater*

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku trabektedinu byl hodnocen u 15 onkologických pacientů v dávkách 0,58–1,3 mg/m<sup>2</sup> podávaných formou infuze po dobu 3 hodin. Geometrický průměr expozice trabektedinu s korekcí na velikost dávky (AUC) se zvýšil o 97 % (90% CI: 20 %, 222 %) u 6 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (zvýšené sérové hladiny bilirubinu na 1,5 - 3 x ULN a zvýšené hladiny aminotransferáz (AST nebo ALT) < 8 ULN) po jednorázové dávce trabektedinu 0,58 mg/m<sup>2</sup> (n = 3) nebo 0,9 mg/m<sup>2</sup> (n = 3), a to oproti 9 pacientům s normální funkcí jater po jednorázové dávce trabektedinu 1,3 mg/m<sup>2</sup> (viz body 4.2 a 4.4).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje ukazují, že trabektedin má omezený účinek na kardiovaskulární, respirační a centrální nervový systém při expozicích nižších než terapeutický klinický rozsah vyjádřený jako AUC.

Účinky trabektedinu na kardiovaskulární a respirační funkci byly zkoumány *in vivo* (opice *Cynomolgus* v anestezii). Aby bylo dosaženo maximální hladiny v plazmě (hodnoty C<sub>max</sub>) v rozsahu hodnot, které byly pozorovány při klinickém podání, bylo zvoleno schéma podání v jednodinové infuzi. Dosažené hladiny trabektedinu v plazmě byly 10,6 ± 5,4 (C<sub>max</sub>), což byly hodnoty vyšší než

hodnoty dosažené u pacientů po infuzi 1500 mg/m<sup>2</sup> podávané po dobu 24 hodin ( $C_{\max}$  1,8 ± 1,1 ng/ml) a podobné hodnotám dosaženým po podání stejné dávky 3hodinovou infúzí ( $C_{\max}$  10,8 ± 3,7 ng/ml).

Myelosuprese a hepatotoxicita byly identifikovány jako primární toxicita v případě trabektedinu. Pozorované nálezy zahrnovaly jak hematopoetickou toxicitu (těžká leukopenie, anémie a lymfoid a deplece kostní dřeně), tak zvýšení hodnot testů jaterních funkcí, hepatocelulární degeneraci, nekrózu střevního epitelu a těžké lokální reakce v místě vpichu. Renální toxikologické nálezy byly zjištěny ve studiích toxicity při opakovaných cyklech, které byly prováděny na opicích. Tyto nálezy byly sekundární vůči závažné lokální reakci v místě vpichu, a proto je nebylo možné s jistotou připisat na vrub trabektedinu. Při výkladu těchto renálních nálezů se však musí postupovat opatrně a toxicitu související s léčbou nelze vyloučit.

Trabektedin je genotoxický jak *in vitro*, tak *in vivo*. Dlouhodobé studie kancerogenity nebyly provedeny.

Studie fertility s trabektedinem nebyly provedeny, ale byly pozorovány omezené histopatologické změny gonád ve studiích toxicity s opakovanou dávkou. S ohledem na povahu sloučeniny (cytotoxická a mutagenní) je pravděpodobné, že bude nepříznivě ovlivňovat reprodukční schopnost.

Přenos trabektedinu placentou a expozice plodu trabektedinu byly pozorovány v rámci studie u březích potkanů, kterým byla i.v. podána jedna dávka <sup>14</sup>C-trabektedinu v poměru 0,061 mg/kg. Maximální koncentrace radioaktivity ve tkáni plodu byla podobná koncentraci v plazmě či krvi matky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina citronová (E 330)  
Arginin  
Koncentrovaná kyselina fosforečná (k úpravě pH) (E 338)  
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)

### **6.2 Inkompatibility**

Trabectedin EVER Pharma nesmí být mísen ani ředěn s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřené injekční lahvičky

2 roky

#### Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok naředěn a použit okamžitě. Není-li naředěn a použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě do 25 °C.



#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

##### **Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg**

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potažené fluorpolymerem se světle modrým hliníkovým odtrhovacím víčkem obsahující 0,25 mg trabektedinu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

##### **Trabectedin EVER Pharma 1 mg**

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potažené fluorpolymerem s růžovým hliníkovým odtrhovacím víčkem obsahující 1 mg trabektedinu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Lahvičky mohou nebo nemusí být zabalené v ochranném obalu.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

##### Příprava pro intravenózní infuzi

Trabectedin EVER Pharma musí být před intravenózní infuzí rekonstituován a dále naředěn. Přípravu infuzního roztoku je třeba provést asepticky (viz Pokyny k rekonstituci a ředění).

Pokud se přípravek Trabectedin EVER Pharma podává v kombinaci s PLD, je nutné, aby intravenózní linka byla po podání PLD a před podáním trabektedinu dobře propláchnuta infuzním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Proplach této linky jiným roztokem může způsobit vysrážení PLD (viz rovněž souhrn údajů o přípravku PLD, kde jsou uvedeny specifické pokyny pro nakládání s přípravkem).

##### *Návod k rekonstituci*

##### **Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg**

Jedna injekční lahvička obsahující 0,25 mg trabektedinu se rekonstruuje 5 ml sterilní vody pro injekci. Získaný roztok má koncentraci 0,05 mg/ml a je určen pouze k jednorázovému použití.

Pět (5) ml sterilní vody pro injekci se injikuje do injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky. Injekční lahvička musí být protřepána až do úplného rozpuštění obsahu. Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý, v podstatě bez viditelných částic.

Tento rekonstituovaný roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabektedinu. Vyžaduje další naředění a je pouze k jednorázovému použití.

##### **Trabectedin EVER Pharma 1 mg**

Jedna injekční lahvička obsahující 1 mg trabectedinu se rekonstituuje 20 ml sterilní vody pro injekci. Získaný roztok má koncentraci 0,05 mg/ml a je určen pouze k jednorázovému použití.

Dvacet (20) ml sterilní vody pro injekci se injikuje do injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky. Injekční lahvička musí být protřepána až do úplného rozpuštění obsahu. Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý, v podstatě bez viditelných částic.

Tento rekonstituovaný roztok obsahuje 0,05 mg/ml trabectedinu. Vyžaduje další naředění a je pouze k jednorázovému použití.

#### *Návod k ředění*

Rekonstituovaný roztok je zapotřebí naředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Požadovaný objem je zapotřebí vypočítat následovně:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individuální dávka (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Plocha povrchu těla

Pokud se přípravek bude podávat centrálním žilním katétre, je nutné z injekční lahvičky natáhnout odpovídající množství rekonstituovaného roztoku a přidat jej do infuzního vaku obsahujícího  $\geq 50$  ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %), tak aby koncentrace trabectedinu v infuzním roztoku byla  $\leq 0,030$  mg/ml.

Jestliže centrální žilní přístup nelze použít a přípravek se musí podávat periferním žilním katétre, je zapotřebí rekonstituovaný roztok přidat do infuzního vaku obsahujícího  $\geq 1000$  ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně prohlédnout, zdali neobsahují pevné částice. Jakmile se infuze připraví, je nutné ji okamžitě podat.

#### Návod k zacházení s přípravkem a k jeho likvidaci

Trabectedin EVER Pharma je cytotoxický léčivý přípravek k onkologické léčbě a stejně jako s jinými potenciálně toxickými sloučeninami je nutné s ním zacházet opatrně. Musí se dodržovat postupy pro řádné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidaci. Personál musí být vyškolen ve správných technikách rekonstituce a ředění tohoto léčivého přípravku a během rekonstituce a ředění musí nosit ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic. Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.

Náhodný kontakt s kůží, očima nebo se sliznicemi musí být okamžitě ošetřen velkým množstvím vody.

Mezi přípravkem Trabectedin EVER Pharma a lahvemi ze skla třídy I, polyvinylchloridovými (PVC) a polyethylenovými (PE) vaky a hadičkami, polyizoprenovými zásobníky a titanovými implantovatelnými systémy vaskulárního přístupu nebyly pozorovány žádné inkompatibility.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické léčivé přípravky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Rakousko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg: 44/588/21-C

Trabectedin EVER Pharma 1 mg: 44/589/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. 4. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 4. 2023