

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трабектедин EVER Pharma 0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Trabectedin EVER Pharma 0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion

Трабектедин EVER Pharma 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Trabectedin EVER Pharma 1 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Трабектедин EVER Pharma 0,25 mg

Всеки флакон с прах съдържа 0,25 mg трабектедин (trabectedin).
Един ml от реконституирания разтвор съдържа 0,05 mg трабектедин.

Трабектедин EVER Pharma 1 mg

Всеки флакон с прах съдържа 1 mg трабектедин (trabectedin).
Един ml от реконституирания разтвор съдържа 0,05 mg трабектедин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.
Бял до почти бял прах.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20260109 / 10
Разрешение №	72122-23, 03-06-2026
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Трабектедин EVER Pharma е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал сарком на меките тъкани, след неуспех на антрациклини и ифосфамид, или при които прилагането на тези средства не е подходящо. Данните за ефикасност се основават главно на пациенти с липосарком и лейомиосарком.

Трабектедин EVER Pharma в комбинация с пегилиран липозомален доксорубицин (ПЛД) е показан за лечение на пациенти с рецидивирал, чувствителен към платина рак на яйчника.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Трабектедин EVER Pharma трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в прилагането на химиотерапия. Употребата му трябва да бъде ограничена до квалифицирани онколози или други медицински специалисти, специализирани в прилагането на цитотоксични средства.

Дозировка

Препоръчителната доза за лечение на сарком на меките тъкани е $1,5 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 24 часа с триседмичен интервал между циклите.

За лечение на рак на яйчника, Трабектедин EVER Pharma се прилага на всеки три седмици като 3-часова инфузия в доза $1,1 \text{ mg/m}^2$, веднага след ПЛД 30 mg/m^2 . За да се сведе до минимум рискът от реакции към инфузията на ПЛД, началната доза се прилага със скорост не по-голяма



от 1 mg/минута. Ако не се наблюдава реакция към инфузията, последващите инфузии на ПЛД могат да се прилагат за период от 1 час (вж. също Кратката характеристика на продукта [КХП] на ПЛД за специфичен съвет за приложение).

Всички пациенти трябва да получават кортикостероиди, например 20 mg дексаметазон интравенозно 30 минути преди ПЛД (при комбинирана терапия) или преди Трабектедин EVER Pharma (при монотерапия); не само като профилактика против повръщане, но и защото изглежда, че осигурява хепатопротективни ефекти. Ако е необходимо, може да се прилагат и допълнителни антиеметици.

Необходимо е да са изпълнени следните критерии, за да се разреши лечение с Трабектедин EVER Pharma:

- Абсолютен брой неутрофили (АБН) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Брой тромбоцити $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Билирубин $\leq$ горна граница на нормата (ГГН)
- Алкална фосфатаза $\leq 2,5 \times$ ГГН (да се имат пред вид чернодробните изоензими 5-нуклеотидаза или гама глутамилтранспептидаза (ГГТ), ако повишението може да е с костен произход)
- Албумин $\geq 25\text{ g/l}$
- Аланин аминотрансфераза (АлАТ) и аспартат аминотрансфераза (АсАТ) $\leq 2,5 \times$ ГГН
- Креатининов клирънс $\geq 30\text{ ml/min}$ (при монотерапия), серумен креатинин $\leq 1,5\text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6\text{ }\mu\text{mol/l}$ или креатининов клирънс $\geq 60\text{ ml/min}$ (при комбинирана терапия)
- Креатин фосфокиназа (КФК) $\leq 2,5 \times$ ГГН
- Хемоглобин $\geq 9\text{ g/dl}$

Същите критерии като по-горните трябва да бъдат изпълнени преди повторно лечение. В противен случай лечението трябва да бъде отложено с до 3 седмици, докато критериите бъдат изпълнени.

Допълнително мониториране на хематологичните показатели билирубин, алкална фосфатаза, аминотрансферази и КФК трябва да се извършва седмично по време на първите два цикъла на терапия и най-малко по един път между лечението при последващите цикли.

При всички цикли трябва да се дава една и съща доза, при условие че не се наблюдава токсичност от Степен 3-4 и че пациентът отговаря на критериите за повторно лечение.

Корекции на дозата по време на лечението

Преди повторно лечение пациентите трябва да отговарят на посочените по-горе изходни критерии. Ако някое от следните събития възникне по което и да е време между циклите, дозата трябва да бъде намалена с една степен за следващите цикли, съгласно таблица 1 по-долу:

- Неутропения $< 500/\text{mm}^3$, продължаваща повече от 5 дни или свързана с повишена температура, или инфекция
- Тромбоцитопения $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Повишение на билирубина $> \text{ГГН}$ и/или алкалната фосфатаза $> 2,5 \times \text{ГГН}$
- Повишение на аминотрансферазите (АсАТ или АлАТ) $> 2,5 \times \text{ГГН}$, (при монотерапия) или $> 5 \times \text{ГГН}$ (при комбинирана терапия), което не се е нормализирало до ден 21
- Каквито и да било други нежелани реакции от Степен 3 или 4 (като гадене, повръщане, умора)

Не се препоръчва повишаване на дозата при последващите цикли, след като веднъж вече е била намалена поради токсичност. Ако която и да било от тези прояви на токсичност се появи отново при последващите цикли, при пациент, при който се наблюдава клинична полза, дозата може да бъде допълнително намалена (вж. по-долу). Колониостимулиращи фактори могат да се приложат при хематологична токсичност, съгласно местната стандартна практика.

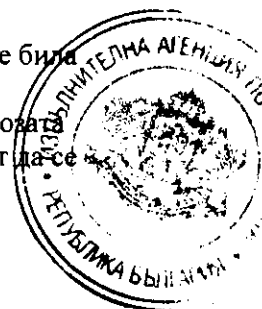


Таблица 1 Таблица за промяна на дозата на трабектедин (като самостоятелно средство при сарком на меките тъкани [СМТ] или в комбинация при рак на яйчника) и ПЛД

	Сарком на меките тъкани	Рак на яйчника	
	трабектедин	трабектедин	ПЛД
Начална доза	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Първо намаление	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Второ намаление	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Вижте КХП на ПЛД за по-подробна информация относно корекции на дозата на ПЛД.

В случай, че са необходими допълнителни намаления на дозата, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

Продължителност на лечението

При клиничните изпитвания не е имало предварително определени ограничения по отношение на броя на прилаганите цикли. Лечението е продължавало, докато е била наблюдавана клинична полза. Трабектедин е прилаган в продължение на 6 или повече цикъла при 29,5% и 52% от пациентите, лекувани съответно с монотерапия и комбинирана доза и схема. Монотерапията и комбинираните схеми са използвани съответно до 38 и 21 цикъла. Не са наблюдавани прояви на кумулативна токсичност при пациенти, лекувани с многократни цикли.

Педиатрична популация

Трабектедин EVER Pharma не трябва да се използва при деца под 18 години с педиатрични саркоми, поради съображения за ефикасност (вж. точка 5.1 за резултатите от проучването на саркоми в детска възраст).

Старческа възраст

Не са провеждани специфични проучвания при хора в старческа възраст. Общо 20% от 1 164 пациенти в интегрирания анализ на безопасността на клиничните изпитвания с монотерапия са над 65 години. От 333 пациенти с рак на яйчника, които са получили трабектедин в комбинация с ПЛД, 24% са били на 65 години или по-възрастни, а 6% са били над 75 години. Не са наблюдавани значими разлики в профила на безопасност при тази популация пациенти. Изглежда, че плазменият клирънс и обемът на разпределение на трабектедин не се влияят от възрастта. Затова, корекции на дозата, основани единствено на възрастови критерии, не се препоръчват рутинно.

Чернодробно увреждане

Препоръчва се повишено внимание и може да се наложат корекции на дозата при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като системната експозиция на трабектедин е повишена и рискът от хепатотоксичност би могъл да е повишен. Пациенти с повишени нива на серумен билирубин в началото на лечението не трябва да се лекуват с Трабектедин EVER Pharma. Чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват по време на лечение с Трабектедин EVER Pharma, тъй като може да се наложат корекции на дозата (вж. Таблица 1 и точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания, включващи пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min при монотерапия и < 60 ml/min при комбинирана схема) и затова Трабектедин EVER Pharma не трябва да се използва при тази популация пациенти (вж. точка 4.4). Като се имат предвид фармакокинетичните характеристики на трабектедин (вж.



точка 5.2), няма основание за корекции на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Строго се препоръчва интравенозно приложение през централен венозен катетър (вж. точки 4.4 и 6.6).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към трабектедин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Съпътстваща тежка или неовладяна инфекция
- Кърмене (вж. точка 4.6)
- Комбинация с ваксина срещу жълта треска (вж. точка 4.4)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Пациентите трябва да отговарят на специфични критерии за параметрите на чернодробната функция, за да започнат лечение с Трабектедин EVER Pharma. Тъй като системната експозиция на трабектедин усреднено е приблизително удвоена (вж. точка 5.2) поради чернодробното увреждане и по тази причина рискът от токсичност би могъл да е повишен, пациентите с клинично значими чернодробни заболявания, като например активен хроничен хепатит, трябва да бъдат внимателно проследявани и дозата да се коригира, ако е необходимо. Пациенти с повишени нива на серумен билирубин не трябва да се лекуват с трабектедин (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Креатининовият клирънс трябва да се проследява преди и по време на лечението. Монотерапията и комбинираните схеми с Трабектедин EVER Pharma не трябва да се използват при пациенти с креатининов клирънс съответно $< 30 \text{ ml/min}$ и $< 60 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.2).

Неутропения и тромбоцитопения

Много често се съобщава за неутропения и тромбоцитопения от Степен 3 или 4, свързани с терапия с Трабектедин EVER Pharma. Пълна кръвна картина, включваща диференциално броене и брой на тромбоцитите, трябва да се прави преди началото на лечението, седмично през първите два цикъла и след това по веднъж между циклите (вж. точка 4.2). Пациентите, които развият треска, трябва незабавно да потърсят медицинска помощ. Ако това се случи, незабавно трябва да се започне активна поддържаща терапия.

Трабектедин EVER Pharma не трябва да се прилага при пациенти с изходен брой на неутрофилите под 1500 клетки/mm^3 и брой на тромбоцитите под $100\,000 \text{ клетки/mm}^3$. Ако се появи тежка неутропения ($\text{ABN} < 500 \text{ клетки/mm}^3$), продължаваща повече от 5 дни или придружена от висока температура или инфекция, се препоръчва намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Гадене и повръщане

Профилактика против повръщане с кортикостероиди като дексаметазон трябва да се прилага на всички пациенти (вж. точка 4.2).



Рабдомиолиза и тежки повишения на КФК ($> 5 \times \text{ГН}$)

Трабектедин не трябва да се използва при пациенти с КФК $> 2,5 \times \text{ГН}$ (вж. точка 4.2). Рабдомиолиза е съобщавана нечесто, обикновено във връзка с миелотоксичност, тежки отклонения в чернодробните функционални показатели и/или бъбречна или мултиорганна недостатъчност. Затова, КФК трябва да се проследява внимателно, винаги когато пациентът може да изпитва някоя от тези токсичности или мускулна слабост или мускулна болка. Ако се появи рабдомиолиза, трябва незабавно да се предприемат поддържащи мерки като парентерална хидратация, алкализирание на урината и диализа, както е показано. Лечението с Трабектедин EVER Pharma трябва да се преустанови, докато пациентът се възстанови напълно.

Трябва да се подхожда с повишено внимание, ако лекарствени продукти, свързани с рабдомиолиза (напр. статини), се прилагат едновременно с трабектедин, тъй като рискът от рабдомиолиза може да се повиши.

Отклонения в чернодробните функционални тестове (ЧФТ)

При повечето пациенти са съобщени обратими остри повишения на аспартат аминотрансферазата (АсАТ) и аланин аминотрансферазата (АлАТ). Трабектедин EVER Pharma не трябва да се използва при пациенти с повишен билирубин. Пациенти с повишения на АсАТ, АлАТ и алкалната фосфатаза между циклите може да се нуждаят от корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Реакции на мястото на инжектиране

Силно се препоръчва използването на централен венозен достъп (вж. точка 4.2). Пациентите могат да развият потенциално тежка реакция на мястото на инжектиране, когато трабектедин се прилага през периферен венозен път.

Екстравазацията на трабектедин може да причини тъканна некроза, изискваща дебридман. Няма специфичен антидот при екстравазация на трабектедин. Екстравазацията трябва да се овладее съгласно местната стандартна практика.

Алергични реакции

По време на постмаркетинговия опит са съобщавани реакции на свръхчувствителност с много рядко настъпване на летален изход, свързани с приложението на трабектедин самостоятелно или в комбинация с ПЛД (вж. точки 4.3 и 4.8).

Сърдечна дисфункция

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за свързани със сърцето нежелани реакции или миокардна дисфункция.

Преди започване на лечение с трабектедин и на интервали от 2 до 3 месеца след това, докато трабектединът бъде спрял, трябва да се проведе обстойна сърдечна оценка, включително определяне на фракцията на изтласкване на лявата камера (ЛКФИ) чрез ехокардиограма или чрез радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (multigated acquisition scan, MUGA).

Пациенти с ЛКФИ под долната граница на нормата (ЛКФИ $< \text{ДГН}$), с предходна кумулативна доза антрациклин $> 300 \text{ mg/m}^2$, на възраст > 65 години или с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване (особено тези, приемащи лекарства за сърдечно-съдови заболявания), може да са с повишен риск от сърдечна дисфункция при лечение с трабектедин като монотерапия или комбинация с доксорубицин.



При пациенти със сърдечно-съдови нежелани събития от Степен 3 или 4, показателни за кардиомиопатия, или при пациенти с ЛКФИ, която намалява под ДГН (оценена или като абсолютно намаление на ЛКФИ $\geq 15\%$ или $< \text{ДГН}$ с абсолютно намаление $\geq 5\%$), приложението на трабектедин трябва да се прекрати.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост (СНКП)

Съобщавани са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост (СНКП) при приложение на трабектедин (включително случаи с летален изход). Ако се развият симптоми на евентуален СНКП, като например необясним оток със или без хипотония, лекуващият лекар трябва да изследва отново нивото на серумния албумин. Бързото понижаване на нивото на серумния албумин може да е показателно за СНКП. Ако диагнозата СНКП се потвърди след изключване на други причини, лекуващият лекар трябва да прекрати приема на трабектедин и да започне лечение на СНКП съгласно съответните институционални насоки (вж. точки 4.2 и 4.8).

Други

Едновременното приложение на трабектедин с мощни инхибитори на ензима CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако това не е възможно, е необходимо внимателно проследяване на токсичността и трябва да се обмисли намаляване на дозата на трабектедин.

Изисква се повишено внимание, ако лекарствени продукти, свързани с хепатотоксичност, се прилагат едновременно с трабектедин, тъй като рискът от хепатотоксичност може да се повиши.

Едновременната употреба на трабектедин с фенитоин може да намали абсорбцията на фенитоин, което да доведе до засилване на гърчовете. Комбинацията от трабектедин с фенитоин или живи атенюирани ваксини не се препоръчва, а с ваксина срещу жълта треска е специфично противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба на трабектедин с алкохол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 3 месеца след това, и незабавно да уведомят лекуващия лекар, ако настъпи бременност (вж. точка 5.3).

Мъжете във фертилна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 5 месеца след лечението (вж. точка 4.6).

Вижте също Кратката характеристика на продукта на ПЛД за по-подробна информация относно предупреждения и предпазни мерки.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други вещества върху трабектедин

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Тъй като трабектедин се метаболизира главно от CYP3A4, плазмените концентрации на трабектедин е вероятно да бъдат повишени при пациенти, на които се прилагат едновременно лекарства, които мощно инхибират активността на този изоензим. По подобен начин, едновременното приложение на трабектедин с мощни индуктори на CYP3A4 може да повиши метаболитния клирънс на трабектедин. Две *in vivo* проучвания фаза 1 за лекарствени



взаимодействия, потвърждават тенденции към повишени и намалени експозиции на трабектедин, когато се прилага съответно с кетоконазол и рифампицин.

Когато кетоконазол се прилага едновременно с трабектедин, плазмената експозиция на трабектедин се повишава с приблизително 21% за C_{max} и 66% за AUC, но не са установени нови проблеми, свързани с безопасността. Необходимо е внимателно проследяване на токсичността при пациенти, получаващи трабектедин в комбинация с мощни CYP3A4 инхибитори (напр. перорален кетоконазол, флуконазол, ритонавир, кларитромицин или апрепитант) и такива комбинации трябва да се избягват, ако е възможно. Ако е необходимо да се приложи такава комбинация, трябва да бъдат направени подходящи корекции на дозата в случай на токсичност (вж. точки 4.2 и 4.4).

Когато рифампицин се прилага едновременно с трабектедин, това води до намалена плазмена експозиция на трабектедин с приблизително 22% за C_{max} и 31% за AUC. Затова, едновременната употреба на трабектедин с мощни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, фенобарбитал, жълт кантарион) трябва да се избягва, ако е възможно (вж. точка 4.4).

Консумацията на алкохол трябва да се избягва по време на лечение с трабектедин поради хепатотоксичността на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

Предклиничните данни показват, че трабектединът е субстрат на P-гр. Едновременното приложение на инхибитори на P-гр, например циклоспорин и верапамил, може да промени разпределението и/или елиминиранието на трабектедин. Значението на това взаимодействие, например за токсичността по отношение на централната нервна система (ЦНС), не е установено. В такива ситуации е необходимо повишено внимание.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно клинични данни за експозиция по време на бременност. Въпреки това, въз основа на известния си механизъм на действие, трабектедин може да причини сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Трабектедин преминава през плацентата, когато се прилага на бременни плъхове. Трабектедин не трябва да се използва по време на бременност. Ако по време на лечението настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода (вж. точка 5.3) и да бъде внимателно проследявана. Ако трабектедин се използва в края на бременността, потенциалните нежелани реакции трябва да се проследяват внимателно при новородените.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 3 месеца след това и незабавно да уведомят лекуващия лекар, ако настъпи бременност (вж. точка 5.3).

Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да се обмисли възможността за генетична консултация.

Кърмене

Не е известно дали трабектедин се екскретира в кърмата. Екскрецията на трабектедин в млякото не е проучена при животни. Кърменето е противопоказано по време на лечение и 3 месеца след това (вж. точка 4.3).



Фертилитет

Мъже във фертилна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 5 месеца след лечението (вж. точка 4.4).

Трабектедин може да има генотоксични ефекти. Трябва да се потърси съвет за съхраняване на яйцеклетки или сперма преди лечението, поради възможността за необратимо безплодие, дължащо се на лечението с Трабектедин EVER Pharma.

Генетична консултация се препоръчва също при пациенти, които желаят да имат деца след лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на способността за шофиране и работа с машини. Съобщавани са, обаче, умора и/или астения при пациенти, приемащи трабектедин. Пациенти, които изпитват която и да било от тези нежелани реакции по време на лечение, не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При повечето пациенти, лекувани с трабектедин, може да се очакват нежелани реакции от всякаква степен (91% при монотерапия и 99,4% при комбинирана терапия) и по-малко от една трета сериозни нежелани реакции с тежест от Степен 3 или 4 (10% при монотерапия и 25% при комбинирана терапия). Най-честите нежелани реакции от всякаква степен на тежест са неутропения, гадене, повръщане, повишаване на АсАТ/АлАТ, анемия, умора, тромбоцитопения, анорексия и диария.

Летални нежелани реакции са настъпили при 1,9% и 0,6% от пациентите, лекувани съответно с монотерапия и комбинирани схеми. Те често са резултат от комбинация от събития, включващи панцитопения, фебрилна неутропения, някои от които със сепсис, чернодробно засягане, бъбречна или мултиорганна недостатъчност и рабдомиолиза.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Следващият профил на безопасност на трабектедин се основава на нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания, проучвания за безопасност след разрешаване за употреба и спонтанни съобщения.

Таблицата по-долу показва нежеланите реакции, съобщени при пациенти със сарком на меките тъкани и рак на яйчника, лекувани с препоръчителната схема за трабектедин при всяко от показанията. За определяне на честотата са използвани както нежелани реакции, така и лабораторни стойности.

Нежеланите реакции са изброени по Системо-органен клас и честота. Честотите са категоризирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).



Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	Неутропенична инфекция	Сепсис	Септичен шок	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Тромбоцитопения Анемия Левкопения	Фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Дехидратация Хипокалиемия		
Психични нарушения		Безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност Дисгеузия Периферна сензорна невропатия Синкоп*		
Сърдечни нарушения		Палпитации* Дисфункция на лявата камера*		
Съдови нарушения		Хипотония Флъш	Синдром на нарушена капилярна пропускливост	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Диспнея Кашлица	Белодробен емболизъм*	Белодробен оток	
Стомашно- чревни нарушения	Абдоминална болка Гадене Повръщане Констипация Диария Стоматит	Диспепсия		
Хепатобилиарн и нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишен билирубин в кръвта	Повишена гама- глутамилтрансфераза		Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на палмарно- плантарна еритродизестезия*	Обрив Алопеция Хиперпигментация на кожата*		



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Артралгия Миалгия	Рабдомиолиза	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора Пирексия Оток Възпаление на лигавиците*	Реакции на мястото на инжектиране	Екстравазация Некроза на меките тъкани	
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта Понижен албумин в кръвта	Понижено тегло		

* Нежелана лекарствена реакция само при пациенти с рак на яйчника, включително данни от ET743 OVA 301, рандомизирано проучване фаза 3 на 672 пациенти, получавали или трабектедин ($1,1 \text{ mg/m}^2$) и ПЛД (30 mg/m^2) на всеки 3 седмици, или ПЛД (50 mg/m^2) на всеки 4 седмици; и от проучване ET743 OVC 3006, което включва 576 пациенти, получавали или ПЛД (30 mg/m^2), последван от трабектедин ($1,1 \text{ mg/m}^2$) на всеки 3 седмици, или само ПЛД (50 mg/m^2) на всеки 4 седмици.

В рамките на проучване ET743 OVA 301, приемащо трабектедин + ПЛД, пациентите различни от бялата раса (предимно азиатци) са имали по-висока честота на нежелани реакции Степен 3 или 4 (96% *спрямо* 87%), и сериозни нежелани реакции (44% *спрямо* 23% от всички степени) в сравнение с пациентите от бялата раса. Разликите са наблюдавани главно във връзка с неутропения (93% *спрямо* 66%), анемия (37% *спрямо* 14%) и тромбоцитопения (41% *спрямо* 19%). Въпреки това, честотата на клинични усложнения, свързани с хематологична токсичност, като тежки инфекции или кървене, или такива, водещи до смърт или прекратяване на лечението, е била сходна и в двете субпопулации.

Описание на избрани нежелани реакции

Най-чести нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

Неутропения:

Неутропенията е най-честата хематологична токсичност. Тя следва предсказуем модел на бързо начало и обратимост и рядко е свързана с треска или инфекция. Най-ниските стойности на неутрофили настъпват с медиана от 15 дни и се възстановяват в рамките на една седмица. Анализът на цикъл, извършен при пациенти, лекувани по схемата с монотерапия, показва неутропения от Степен 3 и 4 съответно при приблизително 19% и 8% от циклите. В тази популация фебрилна неутропения настъпва при 2% от пациентите и при < 1% от циклите.

Тромбоцитопения:

Случаи на кървене, свързани с тромбоцитопения, настъпват при < 1% от пациентите, лекувани по схемата с монотерапия. Анализът на цикъл, извършен при тези пациенти, показва тромбоцитопения от Степен 3 и 4 съответно при приблизително 3% и < 1% от циклите.

Анемия:

Анемия настъпва при 93% и 94% от пациентите, лекувани съответно с монотерапия и комбинирани схеми. Процентът на пациентите с анемия на изходно ниво е съответно 46% и 35%. Анализът на цикъл, извършен при пациенти, лекувани по схемата с монотерапия, показва анемия от Степен 3 и 4 съответно при приблизително 3% и 1% от циклите.



Хепатобилиарни нарушения

Повишаване на АсАТ/АлАТ:

Медианата на времето за достигане на пикови стойности е 5 дни както за АсАТ, така и за АлАТ. Повечето от стойностите намаляват до Степен 1 или се възстановяват до ден 14-15 (вж. точка 4.4). Анализът на цикъл, извършен при пациенти, лекувани по схемата с монотерапия, показва повишения на АсАТ и АлАТ от Степен 3 съответно при 12% и 20% от циклите. Повишения на АсАТ и АлАТ от Степен 4 са наблюдавани съответно при 1% и 2% от циклите. Повечето повишения на трансаминазите са се подобрили до Степен 1 или до нивата от преди започване на лечението в рамките на 15 дни, а по-малко от 2% от циклите имат време за възстановяване по-дълго от 25 дни. Повишенията на АлАТ и АсАТ не следват кумулативен модел, а показват тенденция към не толкова тежки повишения с течение на времето.

Хипербилирубинемия:

Билирубинът достига пикови нива приблизително една седмица след началото на лечението, а стойностите му се нормализират приблизително две седмици след началото.

Чернодробните функционални тестове, предсказващи тежка токсичност (отговаряща на закона на Ну[Хай]) и клиничните прояви на тежко чернодробно увреждане, са нечести, с честота под 1% на отделните признаци и симптоми, включващи жълтеница, хепатомегалия или чернодробна болка. Смъртност при наличие на чернодробно увреждане настъпва при по-малко от 1% от пациентите при двете схеми на лечение.

Други нежелани реакции

Чернодробна недостатъчност: Съобщавани са редки случаи на чернодробна недостатъчност (включително случаи с летален изход) при пациенти със сериозни съпътстващи заболявания, лекувани с трабектедин, както в клинични изпитвания, така и след пускането му на пазара. Някои потенциални рискови фактори, които може да са допринесли за повишената токсичност на трабектедин, наблюдавана в тези случаи, са: управление на дозата, в разрез с препоръките, съдържащи се в утвърдените насоки за лечение, потенциално взаимодействие със СYP3A4 поради множество конкуриращи се субстрати на СYP3A4 или инхибитори на СYP3A4, или липса на профилактика с дексаметазон.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост (СНКП): Случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост (СНКП) се съобщават при лечение с трабектедин (включително случаи с летален изход) (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата,
ул. „Дамян Груев” №8,
1303 София,
тел.: +359 2 8903417,
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има ограничени данни за ефектите от предозиране на трабектедин. Основните очаквани токсични реакции са стомашно-чревна, потискане на костния мозък и чернодробна токсичност. Понастоящем няма специфичен антидот за трабектедин. В случай на предозиране, пациентите



трябва да бъдат внимателно проследявани и да се предприемат симптоматични поддържащи мерки, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други растителни алкалоиди и природни продукти;
АТС код: L01CX01

Механизъм на действие

Трабектединът се свързва с малката бразда на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), огъвайки спиралата към голямата бразда. Това свързване с ДНК задейства каскада от събития, засягащи няколко транскрипционни фактора, ДНК-свързващи протеини и пътища на ДНК репарация, което води до нарушаване на клетъчния цикъл.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че трабектедин проявява антипролиферативна *in vitro* и *in vivo* активност срещу редица човешки туморни клетъчни линии и експериментални тумори, включително злокачествени заболявания като сарком, рак на гърдата, недребноклетъчен рак на белия дроб, рак на яйчника и меланом.

Електрокардиографски (ЕКГ) изследвания

Трабектедин не удължава QTc интервала при пациенти с напреднали солидни злокачествени образувания в плацебо контролирано проучване на QT/QTc.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на трабектедин при сарком на меките тъкани се основават на рандомизирано изпитване при пациенти с локално напреднал или метастатичен липо- или лейомиосарком, чието заболяване е прогресирало или е рецидивирало след лечение поне с антрациклини и ифосфамид. В това изпитване трабектедин е прилаган или в доза 1,5 mg/m² като 24-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици, или в доза 0,58 mg/m² седмично като 3-часова интравенозна инфузия в продължение на 3 седмици от 4-седмичен цикъл. Специфицираният в протокола анализ на крайното време до прогресия (Time to progression, TTP) показва 26,6% намаление на относителния риск от прогресия при пациенти, лекувани в групата с 24-часово лечение на всеки 3 седмици [Коефициент на риск (Hazard Ratio, HR) = 0,734, Доверителен интервал (Confidence Interval, CI): 0,554-0,974]. Медианата на стойностите на TTP е 3,7 месеца (CI: 2,1-5,4 месеца) в групата с 24-часовата схема q3wk и 2,3 месеца (CI: 2,0-3,5 месеца) в групата с 3-часовата схема qwk (p = 0,0302). Не са установени значими разлики в общата преживяемост (Overall survival, OS). Медианата на OS при 24 – часовата схема q3wk е 13,9 месеца (CI: 12,5-18,6 месеца) и 60,2% от пациентите са живи на 1 - вата година (CI: 52,0-68,5%).

Има допълнителни данни за ефикасност от 3 изпитвания с едно рамо, фаза II, с подобни популации, лекувани по същата схема. Тези изпитвания са оценили общо 100 пациенти с липо- и лейомиосарком и 83 пациенти с други видове сарком.

Резултатите от програма за разширен достъп за пациенти със STS (проучване ET743-SAR-3002) показват, че сред 903-мата участници, оценени за OS, медианата на времето на преживяемост била 11,9 месеца (95% CI: 11,2; 13,8 месеца). Медианата на преживяемостта по хистологичен тип на тумора е била 16,2 месеца (95% CI: 14,1; 19,5 месеца) за пациенти с лейомиосарком и липосаркоми и 8,4 месеца (95% CI: 7,1; 10,7 месеца) за пациенти с други видове саркоми.



Медианата на преживяемостта за участници с липосарком е била 18,1 месеца (95% CI: 15,0; 26,4 месеца), а за участници с лейомиосарком - 16,2 месеца (95% CI: 11,7; 24,3 месеца).

Допълнителни данни за ефикасност са налични от рандомизирано проучване фаза III, с активна контрола, на трабектедин спрямо дакарбазин (проучване ET743-SAR-3007) при пациенти, лекувани за неоперабилен или метастатичен липо- или лейомиосарком, които преди това са лекувани със схема, съдържаща поне антрациклин и ифосфамид, или антрациклин съдържаща схема и една допълнителна схема с цитотоксична химиотерапия. Пациентите в рамото на трабектедин е трябвало да получават интравенозна инжекция дексаметазон 20 mg преди всяка инфузия на трабектедин. Общо 384 пациенти са рандомизирани в групата на трабектедин (1,5 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици [q3wk 24-h]) и 193 пациенти в групата на дакарбазин (1 g/m² веднъж на всеки 3 седмици). Медианата на възрастта на пациентите е 56 години (диапазон от 17 до 81 години), 30% са мъже, 77% са от бялата раса, 12% са афроамериканци и 4% са азиатци. Пациентите в рамената на трабектедин и дакарбазин са получили съответно медиана от 4 и 2 цикъла. Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е била общата преживяемост (OS), която включва 381 смъртни случая (66% от всички рандомизирани пациенти): 258 (67,2%) смъртни случая в групата на трабектедин и 123 (63,7%) смъртни случая в групата на дакарбазин (HR 0,927 [95% CI: 0,748; 1,150, p = 0,4920]). Финалният анализ не показва значителна разлика при медиана на проследяване на преживяемостта от 21,2 месеца, което води до медианна обща преживяемост от 13,7 месеца (95% CI: 12,2; 16,0) за рамото на трабектедин и 13,1 месеца (95% CI: 9,1; 16,2) за рамото на дакарбазин. Основните вторични крайни точки са обобщени в таблицата по-долу:

Резултати за ефикасност от Проучване ET743-SAR-3007

Крайни точки / Популация на проучването	Трабектедин	Дакарбазин	Коефициент на риск/Съотношение на шансовете	p стойност
Първична крайна точка	n=384	n=193	-	-
Обща преживяемост, n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Вторични крайни точки	n=345	n=173	-	-
Преживяемост без прогресия (месеци; 95% CI)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	< 0,0001
Процент на общ отговор, n (%); Съотношение на шансовете (95% CI)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
Продължителност на отговора (месеци; 95% CI)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
Процент на клинична полза, n (%); Съотношение на шансовете (95% CI)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45; 3,7)	< 0,0002

Допълнителни данни за ефикасност са налични от рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза II (JapicCTI-121850), проведено при пациенти японци със сарком, свързан с транслокация (Translocation-related sarcoma, TRS), като най-често срещаните са миксоиден кръглоклетъчен липосарком (n=24), синовиален сарком (n=18), мезенхимен хондросарком (n=6) и извънскелетен сарком на Ewing/PNET, алвеоларен сарком на меките части, алвеоларен рабдомиосарком и светлоклетъчен сарком (по n=5 за всеки). Проучването оценява ефикасността и безопасността на трабектедин спрямо най-добрата поддържаща грижа (Best supportive care, BSC) като терапия от втора линия или по-късна линия при пациенти с напреднал TRS, които не отговарят на или имат непоносимост към стандартна схема на химиотерапия. Пациентите получават доза трабектедин от 1,2 mg/m², препоръчителна за пациенти от японски произход (1,2 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици [q3wk 24-h]). Общо 76 пациенти от японски произход са включени в проучването, от които 73 пациенти са включени в набора за финалния анализ. Първичната крайна точка на проучването е



преживяемост без прогресия (Progression free survival, PFS), която показва статистически значимо подобрение в полза на трабектедин в сравнение с BSC (HR=0,07; 95% CI: 0,03-0,16; $p<0,0001$), с медианна PFS в групата на трабектедин от 5,6 месеца (95% CI: 4,1-7,5) и 0,9 месеца в групата на BSC (95% CI: 0,7-1,0). Вторичните крайни точки включват общ отговор, анализиран с помощта на критериите RECIST и Choi. При използване на критериите RECIST, процентът на общ отговор (Overall response rate, ORR) сред пациентите, лекувани с трабектедин, е 3 (8,1%; 95% CI: 1,7-21,9%) спрямо 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) сред пациентите, лекувани с най-добра поддържаща грижа, докато процентът на клинична полза (Clinical benefit rate, CBR) е съответно 24 (64,9%, 95% CI: 47,5-79,9%) спрямо 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%). При използване на критериите на Choi, ORR сред пациентите, лекувани с трабектедин, е 4 (10,8%; 95% CI: 3,0-25,4%) спрямо 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%) сред пациентите, лекувани с най-добра поддържаща грижа, докато CBR е съответно 7 (18,9%, 95% CI: 8,0-35,2%) спрямо 0 (0%, 95% CI: 0,0-9,7%).

Ефикасността на комбинацията трабектедин/ПЛД при рецидивирал рак на яйчника се основава на ET743-OVA-301, рандомизирано проучване фаза 3 с 672 пациенти, които са получавали или трабектедин (1,1 mg/m²) и ПЛД (30 mg/m²) на всеки 3 седмици, или ПЛД (50 mg/m²) на всеки 4 седмици. Първичният анализ на преживяемостта без прогресия (PFS) е извършен при 645 пациенти с измеримо заболяване и е оценен чрез независим радиологичен преглед. Лечението в рамото с комбинирано лечение е довело до 21% намаление на риска от прогресия на заболяването, в сравнение със самостоятелното приложение на ПЛД (HR=0,79, CI: 0,65-0,96, $p = 0,0190$). Вторичните анализи на PFS и процентът на отговор също са в полза на рамото с комбинирано лечение. Резултатите от основните анализи на ефикасността са обобщени в таблицата по-долу:

Анализи на ефикасността от ET743-OVA-301

	Трабектедин + ПЛД	ПЛД	Коефициент на риск / Съотношение на шансовете	p-стойност
Преживяемост без прогресия				
Независим радиологичен преглед, измеримо заболяване*	n=328	n=317		
Медиана на PFS (95% CI) (месеци)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Процент на PFS за 12 месеца (95% CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Независим онкологичен преглед, всички рандомизирани	n=336	n=335		
Медиана на PFS (95% CI) (месеци)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Обща преживяемост (Финален анализ - n=522 събития)				
Всички рандомизирани	n=337	n=335		
Медиана на OS (95% CI) (месеци)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Обща преживяемост при популацията пациенти, чувствителни на платина (Финален анализ n=316 събития)				
	n=218	n=212		
Медиана на OS (95% CI) (месеци)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Процент на общ отговор (ORR)				
Независим радиологичен преглед, всички рандомизирани	n=337	n=335		
ORR (95% CI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Първичен анализ на ефикасността

^a Log rank тест

^b Тест на Fisher



Въз основа на независим онкологичен преглед, пациентите с интервал без платина (Platinum-free interval, PFI) < 6 месеца (35% в рамото на трабектедин + ПЛД и 37% в рамото на ПЛД) имат сходна PFS и в двете рамена, като и двете показват медиана на PFS от 3,7 месеца (HR=0,89, CI: 0,67-1,20). При пациенти с PFI ≥ 6 месеца (65% в рамото на трабектедин + ПЛД и 63% в рамото на ПЛД), медианата на PFS е 9,7 месеца в рамото на трабектедин + ПЛД в сравнение със 7,2 месеца в рамото на монотерапия с ПЛД (HR=0,66, CI: 0,52-0,85).

Във финалния анализ, ефектът на комбинацията трабектедин + ПЛД спрямо самостоятелно прилагания ПЛД върху общата преживяемост е по-изразен при пациенти с PFI ≥ 6 месеца (платина-чувствителна популация: 27,0 спрямо 24,1 месеца, HR=0,83, CI: 0,67-1,04), отколкото при тези с PFI < 6 месеца (платина-резистентна популация: 14,2 спрямо 12,4 месеца, HR=0,92, CI: 0,70-1,21).

Ползата по отношение на общата преживяемост (OS) с трабектедин плюс ПЛД не се дължи на ефекта от последващите терапии, които са добре балансирани между двете терапевтични рамена.

В анализите с множество променливи, включващи PFI, ефектът от лечението върху общата преживяемост е статистически значим в полза на комбинацията трабектедин + ПЛД пред самостоятелното приложение на ПЛД (всички рандомизирани: $p = 0,0285$; платина-чувствителна популация: $p = 0,0319$).

Не са установени статистически значими разлики между терапевтичните рамена по отношение на общите измерители на качеството на живот.

Комбинацията трабектедин + ПЛД при рецидивирал рак на яйчника също е оценена в проучване ET743-OVC-3006. Това е проучване фаза 3, в което жени с рак на яйчника след неуспех на втора терапевтична схема, съдържаща платина, са рандомизирани да получават трабектедин ($1,1 \text{ mg/m}^2$) и ПЛД (30 mg/m^2) на всеки 3 седмици или ПЛД (50 mg/m^2) на всеки 4 седмици. Участниците в проучването е трябвало да са чувствителни към платина (PFI ≥ 6 месеца) след първата им терапевтична схема, съдържаща платина, и да имат пълен или частичен отговор на втора линия химиотерапия на базата на платина (без ограничения по отношение на PFI), което означава, че тези пациенти могат да бъдат или чувствителни към платина (PFI ≥ 6 месеца), или резистентни към платина (PFI < 6 месеца) след втората си терапевтична схема, съдържаща платина. Post hoc анализ е установил, че 42% от пациентите, включени в проучването са резистентни към платина (PFI < 6 месеца) след последната си терапевтична схема, съдържаща платина.

Първичната крайна точка на проучването ET743-OVC-3006 е OS, а вторичните крайни точки включват PFS и ORR. Размерът на проучването е предвиден по такъв начин, че да включва приблизително 670 пациенти, така че да бъдат наблюдавани 514 смъртни случая и да може да бъде установен коефициент на риск (HR) от 0,78 за OS с 80% мощност, като се има предвид двустранно ниво на значимост от 0,05, разпределено между два планирани анализа на OS - междинен (60% или 308/514 смъртни случая) и финален анализ (514 смъртни случая). Два ранни непланирани анализа за липса на полза от проучването са осъществени по искане на Независимия комитет за наблюдение на данните (Independent Data Monitoring Committee, IDMC). След втория анализ за липса на полза от проучването, извършен при достигане на 45% от планираните събития (232/514 смъртни случая), IDMC препоръчва прекратяване на проучването поради (1) липса на полза от проучването според първичния анализ на OS и (2) прекомерен риск, основан на дисбаланс на нежеланите събития, който не е в полза на трабектедин + ПЛД. Към момента на ранното прекратяване на проучването, 9% (52/572 лекувани) от пациентите са прекратили лечението, при 45% (260/576 рандомизирани) е прекратено проследяването и 54% (310/576 рандомизирани) са били цензурирани от оценката на OS, което изключва възможността за надеждно изчисление на крайните точки PFS и OS.



Няма данни, сравняващи трабектедин + ПЛД с терапевтична схема на базата на платина при пациенти, чувствителни към платина.

Педиатрична популация

В проучването SAR-2005 фаза I-II са включени общо 50 педиатрични пациенти с рабдомиосарком, сарком на Ewing или сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком (Non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma, NRSTS). Осем пациенти са лекувани с доза от 1,3 mg/m², а 42 - с доза от 1,5 mg/m². Трабектедин е прилаган като 24-часова интравенозна инфузия на всеки 21 дни. Четиридесет пациенти са отговаряли напълно на критериите за оценка на отговора. Наблюдаван е един частичен отговор (Partial response, PR), потвърден централно: ORR: 2,5% CI 95% (0,1%-13,2%). Частичният отговор съответства на пациент с алвеоларен рабдомиосарком. Продължителността на отговора е 6,5 месеца. Не са наблюдавани отговори при сарком на Ewing и NRSTS (RR: 0% CI 95% [0%-30,9%]). Трима пациенти са постигнали състояние на стабилно заболяване (един с рабдомиосарком след 15 цикъла, един с вретеновидноклетъчен сарком след 2 цикъла и един със сарком на Ewing след 4 цикъла).

Нежеланите реакции включват обратимо повишаване на чернодробните ензими и хематологични събития; освен това са съобщени също треска, инфекция, дехидратация и тромбоза/емболия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Системната експозиция след интравенозно приложение като инфузия с постоянна скорост е пропорционална на дозата при дози до и включително 1,8 mg/m². Фармакокинетичният профил на трабектедин е в съответствие с модела на многокомпартиментно разпределение.

След интравенозно приложение, трабектединът показва висок привиден обем на разпределение, съответстващ на екстензивно свързване с тъканните и плазмените протеини (94 до 98% от трабектедина в плазмата е свързан с протеините). Обемът на разпределение на трабектедина в стационарно състояние при хора надвишава 5 000 l.

Биотрансформация

Цитохром P450 3A4 е основният цитохром P450 изоензим, отговорен за оксидативния метаболизъм на трабектедина при клинично значими концентрации. Други P450 ензими могат да допринесат за метаболизма. Трабектединът не индуцира и не инхибира основните цитохром P450 ензими.

Елиминиране

Бъбречното елиминиране на непроменения трабектедин при хора е ниско (по-малко от 1%). Терминалният полуживот е дълъг (популационна стойност на терминалната елиминационна фаза: 180 часа). След приложение на доза изотопно белязан трабектедин на пациенти с рак, средното (SD) възстановяване на общата радиоактивност във фецеса е 58% (17%), а средното (SD) възстановяване в урината е 5,8% (1,73%). Въз основа на изчислената популационна стойност за плазмения клирънс на трабектедин (30,9 l/h) и съотношението кръв/плазма (0,89), клирънсът на трабектедин в цяла кръв е приблизително 35 l/h. Тази стойност е приблизително половината от скоростта на човешкия чернодробен кръвен поток. Следователно, коефициентът на екстракция на трабектедин може да се счита за умерен. Вариабилността между пациентите на изчислената популационна стойност за плазмения клирънс на трабектедин е 49%, а вариабилността между пациентите е 28%.



Популационен фармакокинетичен анализ показва, че при приложение в комбинация с ПЛД, плазменният клирънс на трабектедин намалява с 31%. Плазмената фармакокинетика на ПЛД не се повлиява от едновременното приложение на трабектедин.

Специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че плазменният клирънс на трабектедин не се влияе от възрастта (диапазон 19-83 години), пола, общото телесно тегло (диапазон: 36 до 148 kg) или телесната повърхност (диапазон: 0,9 до 2,8 m²). Популационен фармакокинетичен анализ показва, че плазмените концентрации на трабектедин, наблюдавани в японската популация при доза 1,2 mg/m², са еквивалентни на тези, получени в западната популация, която не е от японски произход, при доза 1,5 mg/m².

Бъбречно увреждане

Няма значимо влияние на бъбречната функция, измерена чрез креатининов клирънс, върху фармакокинетиката на трабектедин в диапазона от стойности ($\geq 30,3$ ml/min), на пациентите, включени в клиничните проучвания. Няма данни при пациенти с креатининов клирънс по-малък от 30,3 ml/min. Ниското възстановяване ($< 9\%$ при всички изследвани пациенти) на общата радиоактивност в урината след еднократна доза ¹⁴C-белязан трабектедин показва, че бъбречното увреждане има малко влияние върху елиминирането на трабектедин или неговите метаболити.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на трабектедин е оценен при 15 пациенти с рак, при дози вариращи от 0,58 до 1,3 mg/m², прилагани като 3-часова инфузия. Средно геометричната доза на нормализираната експозиция на трабектедин (AUC) се е увеличила с 97% (90% CI: 20%; 222%) при 6 пациенти с умерено чернодробно увреждане (повишени нива на серумния билирубин от 1,5 до 3 $\times$ ГГН и повишение на аминотрансферазите (АсАТ или АлАТ) $< 8 \times$ ГГН) след прилагане на единична доза трабектедин от 0,58 mg/m² (n = 3) или 0,9 mg/m² (n = 3) в сравнение с 9 пациенти с нормална чернодробна функция след прилагане на единична доза трабектедин от 1,3 mg/m² (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват, че трабектедин има ограничен ефект върху сърдечно-съдовата, респираторната и централната нервна система, при експозиции под терапевтичния клиничен диапазон, по отношение на AUC.

Ефектите на трабектедин върху сърдечно-съдовата и дихателната функция са изследвани *in vivo* (анестезирани дългоопашати макаци). Избрана е 1-часова инфузионна схема, за да се постигнат максимални плазмени нива (C_{max} стойности) в диапазона на наблюдаваните в клиниката. Достигнатите плазмени нива на трабектедин са $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), по-високи от достигнатите при пациенти след инфузия от 1500 μ g/m² за 24 часа (C_{max} от $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) и подобни на достигнатите след прилагане на същата доза чрез 3-часова инфузия (C_{max} от $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Миелосупресията и хепатотоксичността са идентифицирани като основни токсични ефекти на трабектедин. Наблюдаваните находки включват хематопоетична токсичност (тежка левкопения, анемия и лимфоидно и костно-мозъчно изчерпване), както и повишения на чернодробните функционални показатели, хепатоцелуларна дегенерация, чревна епителна некроза и тежки локални реакции на мястото на инжектиране. Бъбречни токсикологични находки са открити в проучвания за токсичност с множество цикли, проведени при маймуни. Тези находки са вторични на тежка локална реакция на мястото на приложение и затова не са сигурно че се дължат на трабектедин. Независимо от това, интерпретацията на тези бъбречни находки трябва да се осъществява с повишено внимание и свързаната с лечението токсичност



не може да бъде изключена.

Трабектединът е генотоксичен както *in vitro*, така и *in vivo*. Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност.

Не са провеждани проучвания за фертилитет с трабектедин, но при проучвания за токсичност при многократно прилагане са наблюдавани ограничени хистопатологични промени в гонадите. Като се има предвид естеството на съединението (цитотоксично и мутагенно), има вероятност то да повлияе на репродуктивната способност.

В проучване при бременни плъхове, получили единична интравенозна доза ^{14}C -трабектедин от 0,061 mg/kg, се наблюдава преминаване през плацентата и фетална експозиция на трабектедин. Максималната концентрация на радиоактивност в тъканите на плода е била подобна на тази в майчината плазма или кръв.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина (E330)

Аргинин

Фосфорна киселина, концентрирана (за корекция на pH) (E338)

Натриев хидроксид (за корекция на pH) (E524)

6.2 Несъвместимости

Трабектедин EVER Pharma не трябва да се смесва или разрежда с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

0,25 mg: 2 години

1 mg: 3 години

След реконституиране

Химична и физическа стабилност е доказана за 30 часа при до 25 °C.

От микробиологична гледна точка, реконституираният разтвор трябва да се разрежи и използва незабавно. Ако не се разрежи и използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба на реконституирания продукт са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C, освен ако реконституирането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

След разреждане

Химична и физическа стабилност е доказана за 30 часа при до 25 °C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Трабектедин EVER Pharma 0,25 mg

Флакони от безцветно стъкло тип I, със запушалка от бутилова гума с флуорополимерно покритие, покрити с отчупваща се светлосиня алуминиева обкатка, съдържащи 0,25 mg трабектедин.

Всяка картонена кутия съдържа един флакон.

Трабектедин EVER Pharma 1 mg

Флакони от безцветно стъкло тип I, със запушалка от бутилова гума с флуорополимерно покритие, покрити с отчупваща се розова алуминиева обкатка, съдържащи 1 mg трабектедин.

Всяка картонена кутия съдържа един флакон.

Флаконите могат да бъдат или да не бъдат обвити в защитна обвивка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подготовка за интравенозна инфузия

Трабектедин EVER Pharma трябва да се реконституира и допълнително да се разрежи преди интравенозна инфузия. За приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се използват подходящи асептични техники (вж. Инструкциите за реконституиране и за разреждане).

Когато се използва в комбинация с ПЛД, системата за интравенозно приложение трябва да се промие добре с 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза след приложението на ПЛД и преди приложението на трабектедин. Използването на какъвто и да било друг разреждател, различен от 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза, за промиване на интравенозната система, може да причини преципитация на ПЛД (вж. също Кратката характеристика на продукта на ПЛД за специфични инструкции за работа).

Инструкции за реконституиране

Трабектедин EVER Pharma 0,25 mg

Всеки флакон, съдържащ 0,25 mg трабектедин, се реконституира с 5 ml вода за инжекции. Полученият разтвор е с концентрация 0,05 mg/ml и е само за еднократна употреба.

Използва се спринцовка, за да се инжектират 5 ml стерилна вода за инжекции във флакона. Флаконът трябва да се разклати до пълно разтваряне. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен или леко жълтеникав, практически без видими частици.

Този реконституиран разтвор съдържа 0,05 mg/ml трабектедин. Той изисква допълнително разреждане и е само за еднократна употреба.

Трабектедин EVER Pharma 1 mg

Всеки флакон, съдържащ 1 mg трабектедин, се реконституира с 20 ml вода за инжекции. Полученият разтвор е с концентрация 0,05 mg/ml и е само за еднократна употреба.

Използва се спринцовка, за да се инжектират 20 ml стерилна вода за инжекции във флакона. Флаконът трябва да се разклати до пълно разтваряне. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен или леко жълтеникав, практически без видими частици.



Този реконституиран разтвор съдържа 0,05 mg/ml трабектедин. Той изисква допълнително разреждане и е само за еднократна употреба.

Инструкции за разреждане

Реконституираният разтвор трябва да се разреди с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). Необходимият обем трябва да се изчисли, както следва:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{индивидуална доза (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = телесна повърхност

Ако приложението ще се извършва чрез централен венозен път, съответното количество от реконституирания разтвор трябва да се изтегли от флакона и да се добави към инфузионен сак, съдържащ ≥ 50 ml разредител (инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml [0,9%] или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml [5%]), като се постигне концентрация на трабектедин в инфузионния разтвор $\leq 0,030$ mg/ml.

Ако не е възможно да бъде използван централен венозен достъп и се налага да се използва периферен венозен път, съответното количество реконституиран разтвор трябва да се добави към инфузионен сак, съдържащ ≥ 1000 ml разредител (инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml [0,9%] или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml [5%]).

Парентералните разтвори трябва да се проверят визуално за наличие на частици преди приложение. След приготвяне на инфузията, тя трябва да се приложи незабавно.

Инструкции за работа и изхвърляне

Трабектедин EVER Pharma е цитотоксичен противораков лекарствен продукт и, както и при други потенциално токсични съединения, е необходимо повишено внимание по време на работа с него. Трябва да се следват процедурите за правилно боравене с и изхвърляне на цитотоксични лекарствени продукти. Персоналът трябва да бъде обучен в правилните техники за реконституиране и разреждане на лекарствения продукт и трябва да носи защитно облекло, включително маска, очила и ръкавици по време на реконституирането и разреждането. Бременните жени от персонала трябва да бъдат изключени от работа с този лекарствен продукт.

При случаен контакт с кожата, очите или лигавици, мястото трябва незабавно да се изплакне с обилно количество вода.

Не са наблюдавани несъвместимости между Трабектедин EVER Pharma и бутилки от стъкло тип I, поливинилхлоридни (PVC) и полиетиленови (PE) сакове и системи, както и полиизопренови резервоари и имплантируеми титанови системи за съдов достъп.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Австрия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Трабектедин EVER Pharma 0,25 mg - Рег. №: 20260109

Трабектедин EVER Pharma 1 mg - Рег. №: 20260110

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 април 2026

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2026

