

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trabectedină Stada 0.25 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Trabectedină Stada 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Trabectedină Stada 0.25 mg

Fiecare flacon cu pulbere conține trabectedin 0,25 mg.

Un ml soluție reconstituită conține trabectedin 0,05 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon cu pulbere conține sodiu 4 mg.

Trabectedină Stada 1 mg

Fiecare flacon cu pulbere conține trabectedin 1 mg.

Un ml soluție reconstituită conține trabectedin 0,05 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon cu pulbere conține sodiu 16 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

pH după reconstituire: 3,8 – 4,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trabectedină Stada este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi aflat în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu aceste medicamente. Datele referitoare la eficacitate provin, în principal, de la pacienți cu liposarcom și leiomiiosarcom.

Trabectedină Stada, în asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer ovarian sensibil la compuși de platină, cu episoade de recădere.

4.2 Doze și mod de administrare

Trabectedină Stada trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei. Utilizarea acestuia trebuie rezervată pentru oncologi și alt personal medical specializat în administrarea medicamentelor citotoxice.

Doze

Pentru tratamentul sarcomului de țesuturi moi, doza recomandată este de 1,5 mg/m² suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată de 24 ore, cu o pauză de trei săptămâni între ciclurile de tratament. În tratamentul cancerului ovarian, trabectedin este administrat la fiecare trei săptămâni sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore, în doză de 1,1 mg/m², imediat după DLP 30 mg/m². Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor adverse la perfuzarea cu DLP, doza inițială este administrată cu o viteză care să nu depășească 1 mg/minut. Dacă nu se observă nicio reacție adversă asociată perfuzării se poate continua perfuzarea cu DLP timp de o oră. (Pentru recomandări speciale privind modul de administrare, vezi și Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru DLP).

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi, de exemplu 20 mg dexametazonă intravenos cu 30 de minute înainte de administrarea DLP (în asociere terapeutică) sau trabectedin (în monoterapie); aceasta nu este numai o măsură profilactică antiemetică, dar pare să furnizeze și efecte hepatoprotectoare. Dacă este nevoie, pot fi administrate anti-emetice suplimentare.

Pentru a indica oportunitatea tratamentului cu Trabectedină Stada este necesară îndeplinirea următoarelor criterii:

- Numărul absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Numărul trombocitelor $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Bilirubina $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- Fosfataza alcalină $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$ (dacă creșterea poate fi de origine osoasă, va fi luată în considerare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleotidază sau a gamma-glutamil transpeptidazei (GGT)).
- Albumina $\geq 25 \text{ g/l}$.
- Alanin aminotransferaza (ALT) și aspartat aminotransferaza (AST) $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$
- Clearance-ul creatininei $\geq 30 \text{ ml/min}$ (în monoterapie), concentrația plasmatică a creatininei $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) sau clearance-ul creatininei $\geq 60 \text{ ml/min}$ (tratament asociat)
- Creatin fosfokinaza (CPK) $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$
- Hemoglobina $\geq 9 \text{ g/l}$.

Aceleași criterii, enunțate mai sus, trebuie să fie îndeplinite și înainte de reluarea tratamentului. În caz contrar, tratamentul trebuie amânat cu cel mult 3 săptămâni, până când criteriile sunt îndeplinite.

Monitorizarea suplimentară a parametrilor hematologici bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze și CPK trebuie să se facă săptămânal în cursul primelor două cicluri de tratament și cel puțin o dată între ciclurile de tratament, pentru cele următoare.

Trebuie administrată aceeași doză în toate ciclurile de tratament, în condițiile în care nu se observă toxicitate de gradul 3-4, iar pacientul îndeplinește criteriile pentru reluarea tratamentului.

Ajustările de doză în timpul tratamentului

Înainte de reluarea tratamentului, pacienții trebuie să îndeplinească criteriile inițiale enunțate mai sus. În cazul în care, oricând în perioada dintre ciclurile de tratament, apare oricare din următoarele

evenimente, doza trebuie redusă la o valoare inferioară, conform tabelului 1 de mai jos pentru următoarele cicluri de tratament:

- Neutropenia $< 500/\text{mm}^3$, care durează mai mult de 5 zile sau se asociază cu febră sau infecție
- Trombocitopenie $< 25.000/\text{mm}^3$
- Creșterea bilirubinei $> \text{LSVN}$ și/sau fosfataza alcalină $> 2,5 \times \text{LSVN}$
- O creștere a aminotransferazelor (AST sau ALT) $> 2,5 \times \text{LSVN}$ (monoterapie) sau $> 5 \times \text{LSVN}$ (tratament asociat), care nu a revenit până în ziua 21
- Orice alte reacții adverse de gradul 3 și 4 (precum greață, vărsături, oboseală)

Odată ce s-a operat o reducere a dozei determinată de toxicitate, nu se recomandă creșterea dozei pentru ciclurile următoare. Dacă oricare dintre aceste reacții toxice reapar în ciclurile următoare la un pacient care înregistrează beneficii clinice, doza poate fi redusă în mod suplimentar (vezi mai jos). În caz de toxicitate hematologică pot fi administrați factori de stimulare a liniilor celulare, conform standardelor locale de practică.

Tabelul 1. Tabelul de modificare a dozei pentru trabectedin (utilizat ca monoterapie pentru sarcom de țesuturi moi (STM) sau în tratament asociat, pentru cancerul ovarian) și DLP

	Sarcom de țesuturi moi	Cancer ovarian	
	Trabectedină Stada	Trabectedină Stada	DLP
Doza inițială	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Prima reducere	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
A doua reducere	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Vezi RCP-ul DLP pentru informații detaliate privind ajustarea dozei DLP.

În cazul în care sunt necesare ajustări suplimentare de doză, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului.

Durata tratamentului

În studiile clinice nu au existat limite pre-definite cu privire la numărul de cicluri de tratament administrate. Tratamentul a continuat atâta timp cât s-au înregistrat beneficii clinice. Trabectedin a fost administrat timp de 6 sau mai multe cicluri la 29,5% și 52% dintre pacienți tratați, respectiv, cu monoterapie și cu tratament în asociere. Schemele terapeutice în monoterapie și în asociere au fost utilizate pentru 38 și respectiv, 21 de cicluri de tratament. Nu a fost observată toxicitate cumulativă la pacienții tratați cu cicluri de tratament multiple.

Copii și adolescenți

Din motive de eficacitate, Trabectedină Stada nu trebuie administrat copiilor și adolescenților sub 18 ani diagnosticați cu sarcoame pediatrice (vezi punctul 5.1 pentru rezultatele studiului privind sarcoamele pediatrice).

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii specifice la vârstnici. În mod global, 20% dintre cei 1 164 de pacienți incluși în analiza integrată privind siguranța în studiile clinice de monoterapie au avut vârste peste 65 de ani. Din 333 de paciente cu cancer ovarian cărora li s-a administrat trabectedin în asociere cu DLP, 24% au avut vârsta de 65 de ani sau peste și 6% au avut vârsta peste 75 de ani. Nu au fost observate diferențe relevante privind profilul de siguranță pentru această grupă de pacienți. Se pare că clearance-ul plasmatic și volumul de distribuție al trabectedinului nu sunt influențate de vârstă. Prin urmare, nu se recomandă efectuarea de rutină a ajustărilor de doză numai pe baza criteriului de vârstă.

Insuficiență hepatică

Se recomandă o atitudine deosebit de precaută și pot fi necesare ajustări de doză la pacienții cu insuficiență hepatică, întrucât gradul de expunere sistemică la trabectedin este crescut, iar riscul de hepatotoxicitate poate fi crescut la rândul său. Pacienții cu valori serice crescute ale bilirubinei la momentul inițial nu trebuie tratați cu Trabectedină Stada. Valorile funcției hepatice trebuie monitorizate în timpul tratamentului cu Trabectedină Stada, deoarece este posibil să fie indicate ajustări ale dozei (vezi Tabelul 1 și pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii care să includă pacienți cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 30 ml/min pentru monoterapie, și < 60 ml/min pentru schema terapeutică în asociere), prin urmare Trabectedină Stada nu trebuie să fie utilizat la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4). Având în vedere caracteristicile farmacocinetice ale trabectedinului (vezi pct. 5.2), nu sunt justificate ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Mod de administrare

Se recomandă în mod insistent administrarea intravenoasă pe linie venoasă centrală (vezi pct. 4.4 și 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Asocierea cu vaccinul febrei galbene (vezi pct. 4.4)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiența hepatică

Pentru a începe tratamentul cu Trabectedină Stada, pacienții trebuie să îndeplinească criteriile specifice referitoare la parametrii funcției hepatice. Întrucât expunerea sistemică la trabectedin este, în medie, aproximativ dublată (vezi pct. 5.2) datorită insuficienței hepatice și, prin urmare, riscul de toxicități ar putea fi sporit, pacienții cu boli de ficat relevante din punct de vedere clinic, cum este hepatita cronică activă, trebuie să fie monitorizați îndeaproape, iar doza să fie ajustată, dacă este necesar. Pacienții cu valori serice crescute ale bilirubinei nu trebuie tratați cu trabectedin (vezi pct. 4.2).

Insuficiența renală

Clearance-ul creatininei trebuie monitorizat înainte de tratament și în timpul tratamentului. Monoterapia cu Trabectedină Stada și schemele terapeutice în asociere nu trebuie utilizate la pacienții cu un clearance al creatininei < 30 ml/min și, respectiv < 60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Neutropenia și trombocitopenia

Au fost foarte frecvent raportate cazuri de neutropenie și trombocitopenie de grad 3 și 4, asociate cu tratamentul cu trabectedin. Trebuie să fie efectuată o numărătoare completă a elementelor figurate sanguine, incluzând formula leucocitară și numărătoarea plachetelor sanguine, la momentul inițial,

săptămânal în timpul primelor două cicluri de tratament, apoi câte o dată între ciclurile de tratament (vezi pct. 4.2). Pacienții care fac febră trebuie să solicite urgent asistență medicală. În cazul apariției acesteia, trebuie inițiat imediat tratamentul activ de susținere.

Trabectedină Stada nu trebuie administrat pacienților cu un număr inițial al neutrofilelor mai mic de 1.500 celule/mm³ și un număr al trombocitelor mai mic de 100.000 celule/mm³. Dacă apare neutropenie severă (NAN < 500 celule/mm³) cu o durată mai mare de 5 zile sau asociată cu febră și infecție, se recomandă scăderea dozei (vezi pct. 4.2).

Greață și vărsături

Tratamentul profilactic antiemetic cu corticosteroizi, cum este dexametazona, trebuie administrat la toți pacienții (vezi pct. 4.2).

Rabdomioliza și creșterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)

Trabectedinul nu trebuie utilizat la pacienții cu CPK > 2,5 x LSVN (vezi pct. 4.2). Rabdomioliza a fost raportată mai puțin frecvent, de obicei, în asociere cu mielotoxicitatea, modificări severe ale valorilor testelor funcției hepatice și/sau insuficiența renală sau insuficiență multiplă de organ. Prin urmare, CPK trebuie monitorizată atent în toate cazurile în care pacientul ar putea prezenta vreuna din aceste reacții toxice, slăbiciune musculară sau durere musculară. Dacă intervine rabdomioliza, trebuie instituite urgent măsuri de susținere a funcțiilor vitale, precum hidratarea parenterală, alcalinizarea urinei și dializa, după cum este indicat. Tratamentul cu Trabectedină Stada trebuie întrerupt până la recuperarea completă a pacientului.

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul în care medicamente asociate cu rabdomioliza (de exemplu, statine) sunt administrate concomitent cu trabectedinul întrucât riscul de rabdomioliză ar putea fi crescut.

Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (TFH)

La majoritatea pacienților au fost raportate creșteri acute reversibile ale valorilor aspartat aminotransferazei (AST) și alanin aminotransferazei (ALT). Trabectedină Stada nu trebuie utilizat la pacienții cu valori mari ale bilirubinemiei. Pacienții care prezintă creșteri ale valorilor AST, ALT și fosfatazei alcaline între ciclurile de tratament pot avea nevoie de ajustări ale dozei (vezi pct. 4.2).

Reacții la locul de injectare

Se recomandă în mod insistent utilizarea unei linii venoase centrale (vezi pct. 4.2). În cazul în care trabectedinul este administrat printr-o linie venoasă periferică, pacienții pot dezvolta o reacție potențial severă la locul de injectare.

Extravazarea trabectedinului poate determina necrozarea țesuturilor, necesitând debridarea. Nu există un antidot specific în cazul extravazării trabectedinului. Tratamentul extravazării se va face conform practicii locale.

Reacții alergice

În timpul experienței ulterioare punerii pe piață, au fost raportate reacții de hipersensibilitate cu o frecvență foarte rară a efectului letal, asociate cu administrarea trabectedinului, fie în monoterapie, fie în asociere cu DLP (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Disfuncția cardiacă

Pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse la nivel cardiac sau pentru disfuncție miocardică. Trebuie efectuată o evaluare cardiacă amănunțită, inclusiv determinarea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) prin electrocardiogramă sau prin scanare cu achiziție multiplă (MUGA) înainte de inițierea tratamentului cu trabectedin, apoi la intervale cuprinse între 2 și 3 luni, până la întreruperea tratamentului cu trabectedin.

Pacienții cu FEVS sub limita inferioară normală ($FEVS < LIN$), înainte de o doză cumulativă de antraciclină de $>300 \text{ mg/m}^2$, cu vârsta > 65 ani sau cu un istoric de afecțiune cardiacă (în special cei care iau medicamente pentru afecțiuni cardiace) pot prezenta un risc ridicat de insuficiență cardiacă la tratamentul cu trabectedin în monoterapie sau în asociere cu doxorubicin.

În cazul pacienților cu reacții adverse de gradul 3 sau 4 indicând cardiomiopatie sau al pacienților cu FEVS redus sub LIN (evaluat fie ca reducere absolută a FEVS de $\geq 15\%$, fie $< LIN$ cu o reducere absolută de $\geq 5\%$), administrarea de trabectedin trebuie întreruptă.

Sindromul de permeabilitate capilară (SPC)

Au fost raportate cazuri de sindrom de permeabilitate capilară (SPC), asociate cu utilizarea de trabectedin (inclusiv cazuri cu evoluție letală). Dacă se dezvoltă simptome de SPC potențial, precum edem inexplicabil, cu sau fără hipotensiune arterială, medicul curant trebuie să reevalueze concentrația serică a albuminei. O scădere rapidă a concentrației serice a albuminei poate fi un indicator pentru SPC. În cazul în care diagnosticul de SPC este confirmat în urma excluderii altor cauze, medicul curant trebuie să întrerupă administrarea trabectedinului și să inițieze tratamentul SPC conform procedurilor instituției (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Alte reacții

Trebuie evitată administrarea concomitentă a Trabectedină Stada cu inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Dacă acest lucru nu este posibil, devine necesară monitorizarea atentă a reacțiilor toxice și trebuie luate în considerare reduceri ale dozei de trabectedin.

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul în care medicamente asociate cu hepatotoxicitatea sunt administrate concomitent cu trabectedinul întrucât riscul de hepatotoxicitate ar putea fi crescut.

Utilizarea concomitentă a trabectedinului cu fenitoină poate reduce absorbția fenitoinii, conducând la o exacerbare a convulsiilor. Nu este recomandată administrarea concomitentă a trabectedinului cu fenitoină sau vaccinurile vii atenuate, iar cea cu vaccinul împotriva febrei galbene este contraindicată în mod specific (vezi pct. 4.3).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a trabectedinului cu alcool (vezi pct. 4.5).

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze mijloace eficiente de contracepție pe durata tratamentului și 3 luni după încheierea acestuia, informând imediat medicul curant în cazul în care intervine o sarcină (vezi pct. 5.3). Bărbații de vârstă fertilă trebuie să utilizeze mijloace eficiente de contracepție pe durata tratamentului și 5 luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.6).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține” sodiu.

Vezi și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru DLP pentru informații detaliate privind atenționări și precauții.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor substanțe asupra trabectedinului

Studii privind interacțiunile au fost efectuate doar la adulți.

Întrucât trabectedinul este metabolizat, în principal, de către izoenzima CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale trabectedinului pot fi amplificate la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care inhibă puternic activitatea acestei izoenzime. În mod similar, administrarea concomitentă a trabectedinului cu inductori potenți ai izoenzimei CYP3A4 poate amplifica clearance-ul metabolic al trabectedinului. Două studii de fază I privind interacțiunea dintre medicamente *in vivo* au confirmat tendințele de amplificare și scădere a expunerii la trabectedin atunci când este administrat concomitent cu ketoconazolul și respectiv cu rifampicina.

La administrarea concomitentă a ketoconazolului cu trabectedinul, expunerea plasmatică a trabectedinului a fost amplificată cu aproximativ 21% pentru $C_{\max}$ și 66% pentru ASC, însă nu au fost identificate noi probleme privind siguranța. La pacienții cărora li se administrează trabectedin concomitent cu inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, fluconazol, ritonavir, claritromicină sau aprepitant pe cale orală) este necesară monitorizarea atentă din perspectiva toxicității, iar astfel de administrări concomitente trebuie evitate, dacă este posibil. Dacă astfel de administrări concomitente sunt necesare, în cazul apariției toxicității trebuie aplicate ajustări adecvate ale dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă a rifampicinei cu trabectedinul a determinat reducerea expunerii plasmatice a trabectedinului cu aproximativ 22% pentru $C_{\max}$ și 31% pentru ASC. De aceea, utilizarea concomitentă a trabectedinului cu inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenobarbital, sunătoare) trebuie evitată, dacă este posibil (vezi pct. 4.4).

Trebuie evitat consumul de alcool în timpul tratamentului cu trabectedin datorită hepatotoxicității medicamentului (vezi pct. 4.4).

Datele preclinice au demonstrat că trabectedin este un substrat al P-gp. Administrarea concomitentă de inhibitori ai P-gp, de exemplu, ciclosporină și verapamil, poate influența distribuția și/sau eliminarea trabectedinului. Relevanța acestei interacțiuni, de exemplu, în privința toxicității asupra sistemului nervos central (SNC) nu a fost stabilită. În asemenea situații trebuie adoptate măsuri de precauție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice suficiente privind utilizarea la femeile gravide. Cu toate acestea, având în vedere mecanismul său de acțiune cunoscut, trabectedinul poate determina malformații congenitale severe atunci când este administrat în timpul sarcinii. Trabectedinul traversează placenta atunci când este administrat la femele de șobolan gravide. Trabectedinul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului, trebuie informată asupra riscului potențial asupra fătului (vezi pct. 5.3) și trebuie monitorizată cu atenție. În cazul utilizării trabectedinului în ultima perioadă a sarcinii, trebuie monitorizate atent potențialele reacții adverse la nou-născuți.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și 3 luni după tratament, informând imediat medicul curant în cazul în care intervine o sarcină (vezi pct. 5.3).

În cazul în care intervine o sarcină în timpul tratamentului, trebuie luată în considerare posibilitatea consilierii genetice.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă trabectedinul se excretă în laptele uman. Excreția trabectedinului în lapte nu a fost studiată la animale. Alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Bărbații de vârstă fertilă trebuie să utilizeze mijloace eficiente de contracepție pe durata tratamentului și 5 luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.4).

Trabectedinul poate avea efecte genotoxice. Trebuie să se ceară sfatul privind oportunitatea conservării ovulelor sau a spermei înainte de tratament din cauza posibilității instalării unei infertilități ireversibile în urma tratamentului cu Trabectedină Stada.

Consilierea genetică este, de asemenea, recomandată și pentru pacienții care doresc să aibă copii după tratament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate fatigabilitate și/sau astenie la pacienții la care s-a administrat trabectedin. Pacienții la care apar oricare din aceste reacții adverse în timpul tratamentului nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Este de așteptat ca majoritatea pacienților tratați cu trabectedin să aibă reacții adverse cu grade diferite de severitate (91% în cazul monoterapiei și 99,4% în cazul tratamentului asociat) și mai puțin de o treime, reacții adverse grave, cu grad 3 sau 4 de severitate (10% în cazul monoterapiei și 25% în cazul tratamentului asociat). Cele mai frecvente reacții adverse, de orice grade de severitate, au fost neutropenia, greața, vărsăturile, creșterile AST/ALT, anemia, oboseala, trombocitopenia, anorexia și diareea.

Reacții adverse cu potențial letal au apărut la 1,9% și 0,6% dintre pacienții tratați cărora li s-a administrat tratament în monoterapie și respectiv, în asociere. Acestea au fost frecvent rezultatul asocierii unor evenimente incluzând pancitopenia, neutropenia febrilă, unele dintre ele cu sepsis, implicare hepatică, insuficiență renală sau insuficiență multiplă de organ și rabdomioliză.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Următorul profil de siguranță al trabectedinului se bazează pe reacțiile adverse raportate în studii clinice, după studiile de siguranță de după punerea pe piață și raportări spontane.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate la pacienții cu sarcom al țesuturilor moi și cancer ovarian care au fost tratați cu trabectedin recomandat pentru fiecare indicație. Pentru furnizarea frecvențelor au fost utilizate atât reacțiile adverse, cât și rezultatele de laborator.

Reacțiile adverse sunt listate conform Clasificării pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Frecvențele sunt clasificate ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări	Infecție neutropenică	Sepsis	Șoc septic	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Trombocitopenie Anemie Leucopenie	Neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	Deshidratare Hipopotasemie		
Tulburări psihice		Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli Disgeuzie Neuropatie periferică senzorială Sincopă*		
Tulburări cardiace		Palpitații* Disfuncție ventriculară stângă*		
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială Eritem facial tranzitoriu	Sindrom de permeabilitate capilară	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee Tuse	Embolie pulmonară*	Edem pulmonar	
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală Greață Vărsături Constipație Diaree Stomatită	Dispepsie		

Tulburări hepatobiliare	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale alanin aminotransferazei Creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartat aminotransferazei Creștere a concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline Valori crescute ale bilirubinei în sânge	Gama-glutamyltransferază crescută		Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom al eritrodisesteziei palmoplantare*	Erupție cutanată tranzitorie Alopecie Hiperpigmentări ale pielii*		
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri de spate Creștere a concentrațiilor plasmatice ale creatin fosfokinaze	Artralgie Mialgie	Rabdomioliza	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală Pirexie Edem Inflamații ale mucoaselor*	Reacții la locul de injectare	Extravazare Necroza țesuturilor moi	
Investigații diagnostice	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale creatinei Scăderea concentrației serice a albuminei	Scădere a greutateii corporale		

*Reacții adverse la medicament doar pentru paciențele cu cancer ovarian, inclusiv date provenite din ET743-OVA-301, un studiu randomizat, de fază 3, la 672 de pacienți cărora li s-au administrat fie trabectedin (1,1 mg/m²) și DLP (30 mg/m²) la fiecare 3 săptămâni, fie DLP (50 mg/m²) la fiecare 4 săptămâni; și din studiul ET743-OVC-3006, care a înrolat 576 de pacienți cărora li s-au administrat fie DLP (30 mg/m²) urmată de trabectedin (1,1 mg/m²) la fiecare 3 săptămâni, fie DLP în monoterapie (50 mg/m²) la fiecare 4 săptămâni.

În grupul tratat cu trabectedin+DLP în studiul ET743-OVA-301, pacienții non-caucazieni (în principal, asiatici) au avut, comparativ cu pacienții caucazieni, o frecvență mai mare a reacțiilor adverse de gradul 3 sau 4 (96% comparativ cu 87%) și a reacțiilor adverse severe (44% comparativ cu 23% în toate gradele de severitate). Diferențele au fost observate, în principal, în asocieri cu neutropenia (93% comparativ cu 66%), anemia (37% comparativ cu 14%) și trombocitopenia (41% comparativ cu 19%). Cu toate acestea, frecvențele complicațiilor clinice legate de toxicitatea

hematologică, cum sunt infecțiile sau episoadele hemoragice severe, precum și cele care au condus la deces sau la întreruperea tratamentului, au fost similare în ambele subgrupuri.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse cele mai frecvente

Tulburări hematologice și limfatice

Neutropenie:

Neutropenia este cea mai frecventă reacție toxică hematologică. Aceasta a urmat un model previzibil, cu instalare și recuperare rapidă, fiind rar asociată cu febră sau infecție. Numărul minim de neutrofile a fost atins după o durată medie de 15 zile și a revenit la valoarea normală într-o săptămână. Analiza pe ciclu la pacienții tratați cu schema terapeutică în monoterapie a arătat că anemia de grad 3 și 4 a apărut la aproximativ 19% și, respectiv, 8% dintre ciclurile de tratament. La această grupă de pacienți, neutropenia febrilă a apărut la 2% dintre pacienți și în < 1% din ciclurile de tratament.

Trombocitopenie:

Episoadele hemoragice asociate trombocitopeniei au apărut la < 1% dintre pacienții tratați cu schema terapeutică în monoterapie. Analiza pe ciclu de tratament efectuată la acești pacienți a arătat faptul că trombocitopenia de grad 3 și 4 a apărut la aproximativ 3% și respectiv < 1% dintre ciclurile de tratament.

Anemie:

Anemia a apărut la 93% și 94% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament în monoterapie și, respectiv, tratament în asociere. Procentele de pacienți anemici în momentul inițial au fost de 46%, respectiv 35%. Analiza pe ciclu la pacienții tratați cu regim terapeutic de monoterapie a arătat faptul că anemia de grad 3 și 4 a apărut la aproximativ 3%, respectiv 1% dintre ciclurile de tratament.

Tulburări hepatobiliare

Creșteri ale AST/ALT:

Valoarea medie a timpului până la atingerea valorilor maxime atât pentru AST, cât și pentru ALT, a fost de 5 zile. În majoritatea cazurilor, valorile au scăzut până la gradul 1 sau s-au remis până în ziua 14-15 (vezi pct. 4.4). Analiza pe ciclu de tratament la pacienții cărora li s-a administrat tratament în monoterapie a demonstrat creșteri de grad 3 ale AST și ALT care au apărut la 12%, respectiv 20% dintre ciclurile de tratament. Creșterile de grad 4 ale valorilor AST și ALT au apărut în 1%, respectiv 2% dintre ciclurile de tratament. Cele mai multe creșteri ale valorilor transaminazelor s-au ameliorat în decurs de 15 zile până la gradul 1 sau până la valorile inițiale, mai puțin de 2% dintre ciclurile de tratament prezentând perioade de recuperare mai lungi de 25 de zile. Creșterile valorilor ALT și AST nu au respectat un model cumulativ, dar au prezentat, în timp, o tendință spre valori mai puțin severe ale creșterii.

Hiperbilirubinemie:

Bilirubina ajunge la o valoare maximă la aproximativ o săptămână și revine la valorile inițiale la aproximativ două săptămâni de la instalarea hiperbilirubinemiei.

Testele funcționale hepatice predictive ale toxicității severe (conform legii Hy) și manifestările clinice de afectare hepatică severă au fost mai puțin frecvente, cu o incidență mai mică de 1% a semnelor și simptomelor individuale, incluzând icter, hepatomegalie și durere hepatică. Mortalitatea în prezența afectării hepatice a intervenit la mai puțin de 1% din pacienți pentru ambele scheme terapeutice.

Alte reacții adverse

Insuficiență hepatică: Au fost raportate cazuri rare de insuficiență hepatică (inclusiv cazuri cu efect letal) la pacienți cu afecțiuni medicale subiacente grave tratați cu trabectedin, atât în cadrul studiilor clinice, cât și în timpul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii factori de risc potențiali care este posibil să fi contribuit la creșterea toxicității trabectedinului, observați în aceste cazuri, au fost utilizarea unei doze necorespunzătoare cu recomandările, interacțiunea potențială cu izoenzima CYP3A4 din cauza substraturilor competitive multiple ale izoenzimei CYP3A4 sau a inhibitorilor izoenzimei CYP3A4, sau lipsa profilaxiei cu dexametazonă.

Sindromul de permeabilitate capilară (SPC): Au fost raportate cazuri de sindrom de permeabilitate capilară (SPC) asociate cu utilizarea de trabectedin (inclusiv cazuri cu evoluție letală) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Datele referitoare la efectele supradozajului cu trabectedin sunt limitate. Efectele toxice majore care sunt de așteptat sunt cele gastro-intestinale, de supresie a măduvei osoase și hepatice. În prezent, nu este disponibil un antidot specific pentru trabectedin. În eventualitatea unui supradozaj, trebuie instituită o monitorizare atentă și măsuri de tratament simptomatic de susținere, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, codul ATC: L01CX01.

Mecanism de acțiune

Trabectedinul se leagă la nivelul concavității minore a acidului dezoxiribonucleic (ADN), îndoind helix-ul în direcția concavității majore. Această legare de ADN declanșează o cascadă de evenimente care afectează câțiva factori de transcripție, proteine cu legare de ADN și mecanisme de reparare a ADN-ului, ceea ce conduce la o perturbare a ciclului celular.

Efecte farmacodinamice

S-a constatat că trabectedinul exercită o activitate antiproliferativă *in vitro* și *in vivo* împotriva unei game de linii celulare tumorale umane și tumori experimentale, incluzând malignități precum sarcomul, cancerul de sân, cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici, cancerul ovarian și melanomul.

Electrocardiogramă (EKG)

Într-un studiu cu privire la intervalul QT/QTc controlat cu placebo, trabectedinul nu a prelungit intervalul QTc la pacienții cu malignități solide avansate.

Eficacitate și siguranță clinică

Datele privind eficacitatea și siguranța trabectedinului în sarcomul țesuturilor moi se bazează pe un studiu clinic randomizat la pacienți cu lipo sau leiomiosarcom local avansat sau metastazat, la care boala a progresat sau a cunoscut o recădere după un tratament care a inclus cel puțin antracicline și ifosfamidă. În acest studiu, trabectedinul a fost administrat fie la doza de 1,5 mg/m² printr-o perfuzie intravenoasă cu durată de 24 de ore la fiecare 3 săptămâni, fie la doza de 0,58 mg/m² săptămânal printr-o perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore timp de 3 săptămâni, în cicluri de 4 săptămâni. Analiza valorii finale a timpului până la apariția progresiei tumorale (TTP) specificată în protocol a indicat o reducere de 26,6% a riscului relativ de progresie a bolii la pacienții tratați în cadrul grupului 24-h la 3 săptămâni. (Rata de risc = 0,734, Intervalul de încredere (II): 0,554-0,974). Valorile mediane ale TTP au fost de 3,7 luni (II: 2,1-5,4 luni) în grupul 24-h la 3 săptămâni și de 2,3 luni (II: 2,0-3,5 luni) în grupul 3-h săptămânal timp de 3 săptămâni (p=0,0302). Nu au fost găsite diferențe semnificative în ceea ce privește rata de supraviețuire globală (SG). Valoarea mediană a SG în regimul de 24-h la 3 săptămâni a fost de 13,9 luni (II: 12,5-18,6) și 60,2% dintre pacienți au supraviețuit primului an (II: 52,0-68,5%).

Sunt disponibile date suplimentare privind eficacitatea din 3 studii de fază II, desfășurate pe un singur braț de studiu, cu grupuri similare tratate cu același regim de tratament. Aceste studii au evaluat, în total, 100 de pacienți cu liposarcom și leiomiosarcom și 83 de pacienți cu alte tipuri de sarcom.

Rezultatele unui program cu acces extins pentru pacienții cu sarcom al țesuturilor moi (studiul ET743-SAR-3002) arată că, în cadrul unui eșantion de 903 pacienți examinați pentru osteosarcom, durata medie de supraviețuire a fost de 11,9 luni (II 95%: 11,2; 13,8). Durata medie de supraviețuire în funcție de tipul histologic al tumorii a fost de 16,2 luni [II 95%: 14,1; 19,5] pentru pacienții cu leiomiosarcoame și liposarcoame și 8,4 luni [II 95%: 7,1; 10,7] pentru pacienții cu alte tipuri de sarcoame. Durata medie de supraviețuire pentru pacienții cu liposarcom a fost de 18,1 luni [II 95%: 15,0; 26,4], iar pentru pacienții cu leiomiosarcom a fost de 16,2 luni [II 95%: 11,7; 24,3].

Sunt disponibile date suplimentare privind eficacitatea dintr-un studiu randomizat, de fază III, controlat activ, cu trabectedin comparativ cu dacarbazină (Studiul ET743-SAR-3007), la pacienți tratați pentru liposarcom sau leiomiosarcom inoperabil sau metastazat tratați anterior cu un regim terapeutic care a inclus cel puțin o antraciclină și ifosfamidă sau cu un regim terapeutic care a inclus o antraciclină și un regim suplimentar chimioterapeutic citotoxic. Pacienților din ramura de tratament cu trabectedin li s-a administrat dexametazonă 20 mg ca injecție intravenoasă înainte de fiecare perfuzie cu trabectedin. În total, în grupul de tratament cu trabectedin au fost randomizați 384 de pacienți [1,5 mg/m² la fiecare 3 săptămâni (24 de ore la fiecare 3 săptămâni)], iar în grupul de tratament cu dacarbazină, 193 de pacienți (1 g/m² o dată la fiecare 3 săptămâni). Vârsta mediană a pacienților a fost de 56 de ani (între 17 și 81 de ani), 30% au fost de sex masculin, 77% caucazieni, 12% afro-americieni, iar 4% asiatici. Pacienților din ramurile de tratament cu trabectedin și dacarbazină li s-a administrat un număr median de 4 și respectiv 2 cicluri de tratament. Criteriul primar de eficacitate al studiului a fost SG, care a inclus 381 de evenimente de deces (66% dintre toți pacienții randomizați): 258 (67,2%) de decese în grupul de tratament cu trabectedin și 123 (63,7%) de decese în grupul de tratament cu dacarbazină (raportul de risc 0,927 [II 95%: 0,748; 1,150; p=0,4920]). Analiza finală nu a relevat nicio diferență semnificativă, cu un interval median de urmărire din perspectiva supraviețuirii de 21,2 luni din care a rezultat un interval median de supraviețuire de 13,7 luni (II 95%: 12,2; 16,0) pentru grupul de tratament cu trabectedin și de 13,1 luni [II 95%: 9,1; 16,2] pentru grupul de tratament cu dacarbazină. Criteriile secundare de bază sunt rezumate în tabelul de mai jos:

Rezultate privind eficacitatea din Studiul ET743-SAR-3007

Criterii / Populația de studiu	Trabectedin	Dacarbazin	Rata de risc / risc relativ	valoare p
Obiectiv final principal	n=384	n=193		
Supraviețuire generală, n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Obiective finale secundare	n=345	n=173		
Timpul de supraviețuire fără progresie tumorală (SFP) (luni; ÎÎ 95%)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
Rata de răspuns global, (RRG), n (%); Risc relativ (ÎÎ 95%)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
Durata răspunsului (luni; ÎÎ 95%)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
Rata de beneficiu clinic (RBC), n (%); Risc relativ (ÎÎ 95%)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

Sunt disponibile date suplimentare privind eficacitatea dintr-un studiu multicentric, randomizat, în regim deschis, de fază II [JapicCTI-121850], efectuat la pacienți japonezi cu sarcom asociat cu translocatie (TRS), cele mai frecvente tipuri fiind liposarcom mixoid cu celule rotunde (n=24), sarcom sinovial (n=18), condrosarcom mezenchimal (n=6) și sarcom Ewing extraosos/tumori periferice neuroectodermale (PNET), sarcom alveolar al țesuturilor moi, rabdomiosarcom alveolar și sarcom cu celule clare (n=5 fiecare). Studiul a evaluat eficacitatea și siguranța trabectedinului comparativ cu tratamentul optim de susținere (BSC) ca tratament de linia a doua sau ulterior pentru pacienți cu TRS avansat fără răspuns la tratament sau cu intoleranță la regimul chimioterapeutic standard. Pacienților li s-a administrat doza de trabectedin de 1,2 mg/m² recomandată pentru pacienții japonezi [1,2 mg/m² la interval de 3 săptămâni (în curs de 24 de ore la interval de 3 săptămâni)]. În studiu au fost înscrși un număr total de 76 de pacienți japonezi, dintre care 73 de pacienți au fost incluși în lotul pentru analiza finală. Criteriul primar de eficacitate al studiului a fost timpul de supraviețuire fără progresie tumorală (SFP), care a demonstrat o ameliorare semnificativă statistic în favoarea trabectedinului, comparativ cu BSC [raportul de risc=0,07; ÎÎ 95%: 0,03-0,16; p <0,0001], cu un SFP median pentru grupul tratat cu trabectedin de 5,6 luni [ÎÎ 95%: 4,1-7,5], iar pentru grupul tratat cu BSC de 0,9 luni [ÎÎ 95%: 0,7-1,0]. Criteriile secundare de eficacitate au inclus răspunsul obiectiv analizat utilizând criteriile RECIST și Choi. Utilizând criteriile RECIST, rata de răspuns global (RRG) la pacienții tratați cu trabectedin a fost egală cu 3 (8,1%; ÎÎ 95%: 1,7-21,9%), iar la pacienții tratați cu tratamentul optim de susținere a fost egală cu 0 (0%, ÎÎ 95%: 0,0-9,7%), în timp ce rata de beneficiu clinic (RBC) a fost egală cu 24 (64,9%; ÎÎ 95%: 47,5-79,9%) și respectiv 0 (0%; ÎÎ 95%: 0,0-9,7%). Utilizând criteriile Choi, RRG la pacienții tratați cu trabectedin a fost egală cu 4 (10,8%; ÎÎ 95%: 3,0-25,4%), iar la pacienții tratați cu tratamentul optim de susținere a fost egală cu 0 (0%; 95%: 0,0-9,7%), în timp ce RBC a fost egală cu 7 (18,9%; ÎÎ 95%: 8,0-35,2%) și respectiv 0 (0%; ÎÎ 95%: 0,0-9,7%)

Eficacitatea asocierii terapeutice trabectedin/DLP în recidivele de cancer ovarian se bazează pe ET743-OVA-301, un studiu randomizat, de fază 3, incluzând 672 de pacienți care au primit fie trabectedin (1,1 mg/m²) și DLP (30 mg/m²) la fiecare 3 săptămâni sau DLP (50 mg/m²) la fiecare 4 săptămâni. Analiza primară a timpului de supraviețuire fără progresie tumorală (SFP) a fost efectuată

la 645 de pacienți aflați într-un stadiu măsurabil al bolii și care au beneficiat de evaluare radiologică independentă. Comparativ cu DLP în monoterapie, tratamentul în asociere a determinat o reducere cu 21 % a riscului de progresie a bolii (rata de risc=0,79, ÎÎ: 0,65-0,96, p=0,0190). Analizele secundare ale SFP și rata de răspuns au fost, de asemenea, în favoarea tratamentului în asociere. Rezultatele referitoare la analizele principale de eficacitate sunt rezumate în tabelul de mai jos: Analizele de eficacitate pentru ET743-OVA-301.

Analize privind eficacitatea din ET743-OVA-301

	Trabectedin+DLP	DLP	Risc relativ/raport de risc	valoare p
Supraviețuire fără progresia bolii				
Evaluare radiologică independentă, boală măsurabilă*	n=328	n=317		
SFP mediană (ÎÎ 95%) (luni)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Rata SFP la 12 luni (ÎÎ 95%) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Evaluare oncologică independentă, complet randomizat	n=336	n=335		
SFP mediană (ÎÎ 95%) (luni)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Supraviețuire generală (analiză finală - n=522 evenimente)				
Complet randomizat	n=337	n=335		
SG mediană (ÎÎ 95%) (luni)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Supraviețuire generală la populația sensibilă la platină (Analiză finală n=316 evenimente)				
	n=218	n=212		
SG mediană (ÎÎ 95%) (luni)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Rata de răspuns global (RRG)				
Evaluare radiologică independentă, complet randomizat	n=337	n=335		
RRG (ÎÎ 95%) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Analiza primară de eficacitate

^a Test Log rank

^b Test Fisher

Pe baza evaluării radiologice independente, pacienții care aveau un interval de pauză de la tratamentul cu platină (PFI) < 6 luni (35% în cazul trabectedin+DLP și 37% în cazul DLP) au prezentat valori similare ale SFP în cele două brațe ale studiului, valoarea mediană a SFP fiind în ambele de 3,7 luni (rata de risc = 0,89, ÎI: 0,67-1,20). La pacienții cu PFI ≥ 6 luni (65% în cazul trabectedin+DLP și 63% în cazul DLP), valoarea mediană a SFP a fost de 9,7 luni în cazul trabectedin+DLP față de 7,2 luni în cazul monoterapiei cu DLP (rata de risc = 0,66, ÎI: 0,52-0,85).

În analiza finală, efectul asocierii trabectedin+DLP față de DLP în monoterapie asupra supraviețuirii globale a fost mai pronunțat la pacienții cu PFI ≥ 6 (pacienții sensibili la platină: 27,0 față de 24,1 luni, rata de risc = 0,83, ÎI: 0,67-1,04) comparativ cu cei cu PFI < 6 luni (pacienții sensibili la platină: 14,2 față de 12, 4 luni, rata de risc = 0,92, ÎI: 0,70-1,21).

Beneficiile pentru SG aduse de asocierea trabectedin cu DLP nu s-au datorat efectelor terapiei corelate, care au fost bine echilibrate între cele două brațe ale tratamentului.

În analiza multivariantă care a inclus PFI, efectul tratamentului asupra supraviețuirii globale a fost, în mod semnificativ din punct de vedere statistic, favorabil asocierii trabectedin+DLP în comparație cu DLP în monoterapie (complet randomizat: $p = 0,0285$; pacienții sensibili la platină: $p = 0,0319$).

Nu au fost găsite diferențe semnificative din punct de vedere statistic între brațele studiului, în ceea ce privește măsurările globale ale calității vieții.

Asocierea trabectedin+DLP în cancerul ovarian recidivant a fost evaluată și în cadrul studiului ET743-OVC-3006, un studiu de fază 3 în care femeile cu cancer ovarian după eșecul terapeutic al unei a doua scheme pe bază de platină au fost randomizate pentru a li se administra trabectedin ($1,1 \text{ mg/m}^2$) și DLP (30 mg/m^2) o dată la 3 săptămâni sau DLP (50 mg/m^2) o dată la 4 săptămâni. Participantele la studiu trebuiau să fie sensibile la platină (PFI ≥ 6 luni) după prima schemă pe bază de platină și să fi avut un răspuns complet sau parțial la o chimioterapie de a doua intenție pe bază de platină (fără restricții PFI), ceea ce însemna că aceste paciente puteau fi fie sensibile la platină (PFI ≥ 6 luni), fie rezistente la platină (PFI < 6 luni) după a doua schemă pe bază de platină. O analiză post-hoc a stabilit că 42% din subiecții înrolați erau rezistenți la platină (PFI < 6 luni) după ultima lor schemă pe bază de platină.

Criteriul final de evaluare primar al studiului ET743-OVC-3006 a fost SG și criteriile finale de evaluare secundare au inclus SFP și RRG. Studiul a fost dimensionat pentru a înrola aproximativ 670 de pacienți în vederea observării unui număr de 514 decese pentru a detecta o RR de 0,78 pentru SG, cu o putere de 80%, dat fiind un interval de semnificație bilateral de 0,05 distribuit de-a lungul a două analize planificate ale SG, o analiză interimară (60% sau 308/514 decese) și o analiză finală (514 decese). Două analize de futilitate neprogramate s-au efectuat timpuriu, la solicitarea Comitetului independent de monitorizare a datelor (CIMD). După a doua analiză de futilitate, efectuată la obținerea a 45% din evenimentele planificate (232/514 decese), CIMD a recomandat întreruperea studiului din cauza (1) futilității analizei primare în ceea ce privește SG și (2) riscului excesiv determinat pe baza unui dezechilibru de evenimente adverse, în defavoarea asocierii trabectedin+DLP. La încheierea prematură a studiului, 9% (52/572) din subiecții tratați întrerupseseră tratamentul, 45% (260/576) din subiecții randomizați opriseră urmărirea și 54% (310/576) din subiecții randomizați fuseseră cenzurați din evaluarea SG, ceea ce împiedică estimarea corectă a criteriilor finale de evaluare de SFP și SG.

Nu există date de comparare a asocierii trabectedin+DLP cu un regim terapeutic bazat pe platină, la pacienții care sunt sensibili la platină.

Copii și adolescenți

În fazele I-II ale studiului SAR-2005, au fost incluși 50 de copii și adolescenți cu rabdomiosarcom, sarcom Ewing sau sarcom al țesuturilor moi, altul decât rabdomiosarcom. Opt pacienți au fost tratați

cu o doză de 1,3 mg/m², iar 42 de pacienți cu 1,5 mg/m². Trabectedin a fost administrat ca perfuzie intravenoasă, o dată la 24 de ore, la fiecare 21 de zile. Patruzeci de pacienți au fost complet evaluabili pentru răspuns. A fost observat un singur răspuns parțial (RP) confirmat central: RR global: 2,5% Î 95% (0,1%-13,2%). RP a corespuns unui pacient cu rabdomiosarcom alveolar. Durata răspunsului a fost de 6,5 luni. Nu a fost observat niciun răspuns pentru sarcomul Ewing și sarcom al țesuturilor moi, altul decât rabdomiosarcom, [RR: 0% Î 95% (0%-30,9%)]. La trei dintre pacienți s-a obținut boală stabilă (unul cu rabdomiosarcom, după 15 cicluri, unul cu sarcom cu celule fusiforme, după 2 cicluri și unul cu sarcom Ewing, după 4 cicluri).

Reacțiile adverse au inclus o creștere reversibilă a enzimelor hepatice și reacții hematologice; în plus, febră, infecție, deshidratare și tromboză/embolie au fost de asemenea semnalate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Expunerea sistemică după administrarea intravenoasă a unei perfuzii intravenoase, cu viteză constantă, este proporțională cu doza pentru doze până la 1,8 mg/m² inclusiv. Profilul farmacocinetic al trabectedinului este conform unui model de dispunere multicompartmental.

În urma administrării intravenoase, trabectedinul prezintă un volum aparent de distribuție mare, concordant cu gradul mare de legare pe proteinele tisulare și plasmatică (94% până la 98% din cantitatea de trabectedin din plasmă se leagă de proteine). La starea de echilibru, volumul de distribuție al trabectedinului la subiecții umani depășește 5 000 l.

Metabolizare

Enzima citocromică P450 3A4 reprezintă principala izoenzimă a citocromului P450 responsabilă pentru metabolizarea oxidativă a trabectedinului la concentrații relevante din punct de vedere clinic. La metabolizare pot contribui și alte enzime ale citocromului P450. Trabectedinul nu induce și nu inhibă principalele enzime majore ale citocromului P450.

Eliminare

La om, eliminarea renală a trabectedinului în formă nemodificată este scăzută (mai puțin de 1%). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este lung (valoarea în populația generală a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare: 180 ore). După administrarea unei doze de trabectedin marcat radioactiv la pacienții cu cancer, valoarea medie a recuperării în fecale (DS) a radioactivității totale este de 58% (17%), iar valoarea medie a recuperării în urină (DS) este de 5,8% (1,73%). Pe baza estimării clearance-ului plasmatic al trabectedinului (30,9 l/h) și raportului sânge/plasmă (0,89) în populația generală, clearance-ul trabectedinului în sângele integral este de aproximativ 35 l/h. Această valoare reprezintă aproximativ jumătate din rata fluxului sanguin hepatic la om. Astfel, raportul de extracție al trabectedinului poate fi considerat unul moderat. Variabilitatea între pacienți la populația luată în studiu pentru clearance-ul plasmatic al trabectedinului a fost de 49%, iar variabilitatea intra-pacient a fost de 28%.

O analiză farmacocinetică pe grupe de populație a indicat faptul că, în cazul administrării în asociere cu DLP, clearance-ul plasmatic al trabectedinului a scăzut cu 31%; parametrii farmacocinetici ai DLP nu au fost influențați de administrarea concomitentă a trabectedinului.

Grupe speciale de pacienți

O analiză a parametrilor farmacocinetici pe grupe de populație a arătat faptul că clearance-ul plasmatic al trabectedinului nu este influențat de vârstă (în intervalul 19-83 de ani), de sex, greutate corporală totală (în intervalul 36-148 kg) sau suprafață corporală (în intervalul 0,9-2,8 m²). O analiză a parametrilor farmacocinetici pe grupe de populație a arătat faptul că valorile concentrațiilor plasmatică ale trabectedinului observate la populația japoneză în cazul administrării dozei de 1,2 mg/m² au fost echivalente cu cele obținute la populația vestică, non-japoneză, în cazul administrării dozei de 1,5 mg/m².

Insuficiență renală

Nu există o influență relevantă a funcției renale, măsurate prin clearance-ul creatininei, asupra parametrilor de farmacocinetică ai trabectedinului în intervalul de valori ($\geq 30,3$ ml/min), constatate la pacienții incluși în studiile clinice. Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 30,3 ml/min. O rată mică de recuperare a radioactivității totale în urină ($< 9\%$ din totalul pacienților studiați) după o doză unică de trabectedin marcat cu ^{14}C indică faptul că insuficiența renală are o influență scăzută asupra eliminării trabectedinului sau metaboliților săi.

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii trabectedinului a fost evaluat la 15 pacienți cu cancer în doze de la 0,58 până la 1,3 g/m² administrate în perfuzie cu durată de 3 ore. Expunerea la trabectedin normalizată în funcție de media geometrică a dozei (ASC) a crescut cu 97% (ÎI 90%: 20%, 222%) la 6 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (valori serice ale bilirubinei crescute de la 1,5 până la 3 x LSVN și creșterea valorilor aminotransferazelor (AST sau ALT) < 8 x LSVN) în urma administrării unei singure doze de trabectedin de 0,58 mg/m² (n=3) sau 0,9 mg/m² (n=3) comparativ cu 9 pacienți cu funcție hepatică normală în urma administrării unei singure doze de trabectedin de 1,3 mg/m² (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice indică faptul că trabectedinul are un efect limitat asupra aparatelor cardio-vascular, respirator și a sistemului nervos central, la valori de expunere inferioare intervalului clinic terapeutic, conform ASC.

Efectele trabectedinului asupra funcțiilor cardio-vasculară și respiratorie au fost investigate *in vivo* (la maimuțe *Cynomolgus* anesteziate). A fost aleasă o schemă de perfuzie de 1 oră pentru a obține valori ale concentrației plasmatice maxime (valori ale $C_{\max}$) aflate în intervalul celor observate în practica clinică. Concentrațiile plasmatice obținute ale trabectedinului au fost de $10,6 \pm 5,4$ ($C_{\max}$), mai mari decât cele atinse la pacienți după perfuzarea a 1 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ timp de 24 de ore ($C_{\max}$ de $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) și similare cu cele obținute după administrarea aceleiași doze prin perfuzie de 3 ore ($C_{\max}$ de $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Supresia medulară și hepatotoxicitatea au fost identificate ca principale efecte toxice ale trabectedinului. Efectele observate au inclus toxicitatea hematopoietică (leucopenie severă, anemie și depleție limfoidă și medulară), precum și creșterea valorilor testelor funcționale hepatice degenerescență hepatocelulară, necroză epitelială intestinală și reacții locale severe la locul de injectare. Elementele de toxicitate renală au fost constatate în cadrul unor studii de toxicitate cu cicluri de tratament multiple, efectuate la maimuțe. Aceste elemente au apărut în urma unei reacții locale severe la locul de administrare, prin urmare, atribuirea lor trabectedinului este incertă; cu toate acestea, interpretarea acestor constatări din sfera renală trebuie să se facă cu precauție, neputând fi exclusă toxicitatea legată de tratament.

Trabectedinul este genotoxic, atât *in vitro*, cât și *in vivo*. Nu s-au efectuat studii pe termen lung privind carcinogenitatea.

Nu au fost efectuate studii cu trabectedin privind afectarea fertilității, dar au fost observate modificări histopatologice limitate la nivelul gonadelor, în cadrul studiilor de toxicitate cu doză repetată. Având în vedere natura medicamentului (citotoxic și mutagen), este probabil ca acesta să afecteze capacitatea de reproducere.

Într-un studiu efectuat pe femele de șobolan gestante cărora li s-a administrat i.v. o singură doză de trabectedin marcat cu ^{14}C de 0,061 mg/kg s-a observat transferul placentar de trabectedin și expunerea

fetală la trabectedin. Concentrația maximă de radioactivitate în țesutul fetal a fost similară cu cea din plasma sau sângele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Trabectedină Stada nu trebuie amestecat sau diluat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
2 ani.

După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru o perioadă de 30 ore, la o temperatură de până la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie diluată și utilizată imediat. Dacă nu este diluată și utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării înainte de utilizarea produsului reconstituit sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar depăși 24 de ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică a fost dovedită timp de 30 ore, la o temperatură de până la 25 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trabectedină Stada 0.25 mg

Flacoane din sticlă incoloră de tip I, cu dop gri din cauciuc bromobutlic, închis cu capsă din aluminiu, de culoare albastru deschis, conținând trabectedin 0,25 mg.

Fiecare cutie conține un flacon.

Trabectedină Stada 1 mg

Flacoane din sticlă incoloră de tip I, cu dop gri din cauciuc bromobutlic, închis cu capsă din aluminiu, de culoare roșie, conținând trabectedin 1 mg.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea perfuziei intravenoase

Trabectedină Stada trebuie reconstituit și diluat suplimentar înainte de perfuzia intravenoasă. Trebuie utilizate tehnici aseptice corespunzătoare pentru prepararea soluției perfuzabile (a se vedea Instrucțiuni pentru reconstituire și pentru diluare).

În cazul tratamentului în asociere cu DLP, linia de perfuzie intravenoasă trebuie bine spălată cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) după administrarea DLP și înainte de administrarea Trabectedină Stada. Utilizarea oricărui diluant în afara cantității de soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru această spălare a liniei de perfuzie poate cauza precipitarea DLP. (Pentru recomandări specifice privind modul de manipulare, consultați și Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru DLP).

Instrucțiuni pentru reconstituire

Trabectedină Stada 0.25 mg

Fiecare flacon conținând trabectedin 0,25 mg este reconstituit cu 5 ml apă pentru preparate injectabile. Soluția obținută are o concentrație de 0,05 mg/ml și este de utilizare unică.

Se utilizează o seringă pentru injectarea în flacon a 5 ml apă pentru preparate injectabile. Flaconul se agită până la dizolvarea completă. Soluția reconstituită trebuie să aibă un aspect limpede, incolor sau ușor gălbui și, în esență, să nu conțină particule vizibile.

Această soluție reconstituită conține trabectedin 0,05 mg/ml. Ea trebuie diluată suplimentar și este de utilizare unică.

Trabectedină Stada 1 mg

Fiecare flacon conținând trabectedin 1 mg este reconstituit cu 20 ml apă pentru preparate injectabile. Soluția obținută are o concentrație de 0,05 mg/ml și este de utilizare unică.

Se utilizează o seringă pentru injectarea în flacon a 20 ml apă pentru preparate injectabile. Flaconul se agită până la dizolvarea completă. Soluția reconstituită trebuie să aibă un aspect limpede, incolor sau ușor gălbui și, în esență, să nu conțină particule vizibile.

Această soluție reconstituită conține trabectedin 0,05 mg/ml. Ea trebuie diluată suplimentar și este de utilizare unică.

Instrucțiuni pentru diluare

Soluția reconstituită trebuie diluată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Volumul necesar va fi calculat după cum urmează:

$$\text{Volumul (ml)} = \frac{\text{SC (m}^2\text{)} \times \text{doza individuală (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

SC = Suprafața corporală

Dacă administrarea urmează să se facă printr-o linie venoasă centrală, trebuie extrasă din flacon cantitatea corespunzătoare de soluție reconstituită și adăugată în puna de perfuzie care conține ≥ 50 ml de solvent (soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)), concentrația de trabectedin în soluția perfuzabilă fiind de $\leq 0,030$ mg/ml.

Dacă accesul prin linie venoasă centrală nu este posibil, va fi utilizată o linie venoasă periferică; cantitatea de soluție reconstituită trebuie adăugată într-o pungă de perfuzie care conține $\geq 1\ 000$ ml (de soluție perfuzabilă (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Soluțiile cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru a detecta eventuala prezență de particule. După prepararea perfuziei, acesta trebuie administrată imediat.

Instrucțiuni privind manipularea și eliminarea

Trabectedină Stada este medicament anticanceros citotoxic și, similar altor compuși cu potențial toxic, manipularea acestuia trebuie să se facă cu precauție. Trebuie să fie respectate procedurile corespunzătoare pentru manipularea și eliminarea medicamentelor citotoxice. Personalul trebuie să fie instruit în ceea ce privește tehnicile corecte de reconstituire și diluare a medicamentului și trebuie să poarte echipament de protecție care să includă mască, ochelari de protecție și mănuși, în timpul operațiunilor de reconstituire și diluare. Femeile gravide din cadrul personalului nu trebuie să lucreze cu acest medicament.

În caz de contact accidental cu pielea, ochii sau mucoasele, zona trebuie clătită imediat cu apă din abundență.

Nu au fost observate incompatibilități între Trabectedină Stada pe de o parte și flacoanele din sticlă tip I, pungile și tubulatura din policlorură de vinil (PVC) și polietilenă (PE), rezervoarele din poliizopren și sistemele implantabile de acces vascular din titan, pe de altă parte.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind medicamentele citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15333/2024/01

15334/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024